



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 102016005209-2 B1



(22) Data do Depósito: 09/03/2016

(45) Data de Concessão: 23/03/2021

(54) Título: MATRIZ POLIMÉRICA DE FARINHA DE TRIGO EM FORMA DE GEL, CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 47/42; A61K 31/519; A61K 31/714; A61K 31/4415; (...).

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE.

(72) Inventor(es): ÉRICO MUNIZ DE ARRUDA FALCÃO; ALBERTO GALDINO DA SILVA JR.; MARIA DANIELLY LIMA DE OLIVEIRA; ELMO SILVANO DE ARAÚJO; CÉSAR AUGUSTO SOUZA DE ANDRADE.

(57) Resumo: MATRIZ POLIMÉRICA DE FARINHA DE TRIGO EM FORMA DE GEL, CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS. A presente invenção consiste em um produto que mistura farinha de trigo em água deionizada e concentrações de folato, cobalamina e piridoxina, de 1 a 10-11M, 1 a 10-12M e 1 a 10-10M, respectivamente, para a obtenção da matriz em forma de gel. O processo de síntese compreende a preparação e obtenção de alíquotas com concentrações específicas das 3 vitaminas, folato, cobalamina e piridoxina, e a mistura dessas alíquotas em matriz polimérica de farinha de trigo, até alcançar uma consistência viscoelástica. A cinética de liberação das 3 vitaminas contidas na matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, com picos de absorbância máxima, é realizada comparando-se com picos de absorbância máxima referenciais, de $\lambda = 280\text{nm}$ (folato), $\lambda = 361\text{nm}$ (cobalamina) e $\lambda = 253\text{nm}$ (piridoxina). A matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, contendo vitaminas do complexo B, é submetida a testes de estabilidade acelerada, através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto, entre 10 e 50°C, durante 6 h, com centrifugação de 500 a 2500g por 1 a 10h, e congelamento de (-5) a (-50)(+/-1) °C, por 5 a 50h, seguido de descongelamento de 20 a 40(+/-1)°C, por 2 a 12h(...).

MATRIZ POLIMÉRICA DE FARINHA DE TRIGO EM FORMA DE GEL, CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

01. O presente relatório de invenção descreve a síntese de matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, contendo as vitaminas do complexo B, folato, cobalamina e piridoxina. Esta invenção tem utilidade no tratamento de feridas de membros inferiores e de quaisquer localizações corpóreas, acelerando a cicatrização dessas lesões.

02. As feridas abertas necessitam de condições locais propícias à multiplicação celular para seu efetivo fechamento. Há diversos tipos de curativos comercialmente disponibilizados, contudo, apesar disto, é comum a perpetuação das feridas abertas. Este fato acarreta limitações ao indivíduo portador dessas lesões, além de onerar os sistemas de saúde e assistência social. As feridas necessitam de crescimento celular e de adequada maturação da matriz extracelular, que funciona como arcabouço para as células em multiplicação. O crescimento celular e a maturação da matriz extracelular ocorrem em virtude da estabilização das reações de oxidação e redução a nível local, e do suficiente aporte energético para a multiplicação celular.

03. A utilização de farinha de trigo como matriz polimérica em feridas possibilita redução significativa de custos relacionados à síntese do produto, e, conseqüentemente, no valor final do produto pago pelo consumidor. A farinha de trigo é obtida através da moagem de grãos de trigo, e contém, aproximadamente, 70% das proteínas e 80% do amido dos grãos iniciais. O amido é carboidrato constituído, principalmente, de moléculas de glicose unidas por ligações glicosídicas. A farinha de trigo, quando hidratada, forma massa viscoelástica que pode ser aplicada por sobre as feridas. O amido constitui-se em verdadeiro reservatório de energia para a multiplicação celular. Um outro constituinte da farinha de trigo é a glutatona. A glutatona é o principal sistema tampão intra-

celular (>90%), e é um tripeptídeo constituído de ácido glutâmico, glicina e cisteína. A presença do grupamento sulfidríla (-SH) da cisteína é responsável pelas características antioxidantes desta molécula. Ela se oxida e evita que moléculas importantes, como as enzimas, sofram oxidação e comprometam o funcionamento normal das células. A ação antioxidante também pode ser exercida pelo grupamento sulfidríla de resíduos de cisteína de proteínas da farinha de trigo.

04. A matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, contendo vitaminas do complexo B, descrita neste relatório, caracteriza-se pelo acréscimo, à matriz polimérica, de vitaminas do complexo B, especificamente folato, cobalamina e piridoxina. Essas vitaminas atuam como antioxidantes, diminuindo os níveis locais de homocisteína. A homocisteína é tóxica pela sua facilidade de oxidação, e atua determinando disfunção do endotélio vascular, o que leva à hipóxia tecidual e ao surgimento de feridas. A diminuição dos níveis de homocisteína, através das vitaminas folato, cobalamina e piridoxina, acarreta elevação nos níveis locais de glutathione, por meio da via de transsulfuração da homocisteína. A exposição à homocisteína também compromete o efeito protetor exercido pelo óxido nítrico, importante regulador do endotélio vascular, assim como, limita a produção do mesmo. Estes mecanismos ocorrem em virtude da diminuição do transporte do aminoácido arginina, importante para a biossíntese do óxido nítrico, e pela inativação do óxido nítrico já produzido, através da formação de peroxinitritos. A ação inovadora surge da percepção da possibilidade de utilização de matriz polimérica de baixo custo, constituída de farinha de trigo, facilmente encontrada no comércio, e da utilização conjunta das 3 vitaminas do complexo B, em concentrações específicas, reduzindo os níveis locais de oxidação e fornecendo aporte energético necessário à multiplicação celular.

05. Documentos de patentes relacionados ao presente relatório de invenção: WO2006060301A3, US5177065A, CN102973488 e CN102485759. Nos dois primeiros documentos supracitados, menciona-se a utilização de amido em dispositivos para acelerar a cicatrização de feridas. Em relação à utilização específica de farinha de trigo, não se obteve nenhum documento de patente. Já nos dois últimos documentos supramencionados, verifica-se a utilização de folato isoladamente (CN102973488) e cobalamina isoladamente (CN102485759).

06. A forma farmacêutica desenvolvida compreende farinha de trigo, água deionizada, folato na concentração 1 a 10^{-11} M, cobalamina na concentração 1 a 10^{-12} M e piridoxina na concentração 1 a 10^{-10} M. Esta composição farmacêutica mostrou-se benéfica no tratamento de feridas em membros inferiores, acelerando a cicatrização. Contudo, a cicatrização de feridas decorrente da proposta desta forma farmacêutica, que é a redução no nível de oxidação local, é princípio fisiopatológico básico, que pode ser utilizado na cicatrização de feridas de quaisquer localizações corpóreas.

07. Os desenhos em anexo, e a descrição detalhada que se segue, são apresentados a título de exemplo, pois a forma farmacêutica aqui descrita pode ser concebida por outras soluções técnicas. Portanto, detalhes na composição da matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, contendo vitaminas do complexo B, e na sua forma de obtenção específicas, aqui descritas, não devem ser interpretados como uma limitação, mas apenas, como uma base para as reivindicações. É referência para um perito, na arte de empregar, e colocar em prática, o desenvolvimento do objeto descrito neste relatório, com base na composição da matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, contendo vitaminas do complexo B, e na sua forma de obtenção, adiante detalhada.

08. A Figura 1 apresenta o aspecto morfológico da matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, contendo vitaminas do com-

plexo B, folato, cobalamina e piridoxina, antes (1) e após (2) a realização dos testes de estabilidade.

09. A Figura 2 apresenta o aspecto morfológico (3) da matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, contendo vitaminas do complexo B, em microscópio ótico, com aumento entre 1 a 1000 vezes, sendo observado um padrão homogêneo.

10. O valor do pH da matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, contendo vitaminas do complexo B, obtido através de fitas indicadoras, foi de 6 a 9.

11. A determinação da viscosidade intrínseca (η) da farinha de trigo, de uso doméstico, foi feita empregando-se viscosímetro capilar de Ostwald Fenske. O viscosímetro foi imerso em banho termostático com temperatura constante de 20 a 28°C. Um cronômetro foi usado para o registro do tempo de efluxo. A viscosidade intrínseca foi calculada utilizando-se a fórmula matemática de Solomon-Ciuta, e o valor encontrado foi de 0,1 a 1dL/g.

12. O tamanho médio das partículas da matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, contendo vitaminas do complexo B, foi de 100 a 10.000 nanômetros, e o potencial zeta foi de (-30) a 30 milivolts. A avaliação do tamanho foi realizada pelo método de espalhamento dinâmico de luz, e as medidas de potencial zeta, pelo método de mobilidade eletroforética.

13. No Gráfico 1, são mostradas as curvas (4) que representam o aquecimento da matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, sem as vitaminas do complexo B (5), e com as vitaminas (1). Pela análise deste Gráfico, verifica-se que a adição das vitaminas, do complexo B, à matriz polimérica de farinha de trigo, não acarretou em modificação significativa da entalpia do sistema polimérico. As curvas de calorimetria exploratória diferencial foram obtidas em cápsulas de alumínio fe-

chadas, com, aproximadamente, 1 a 50mg de amostra, sob atmosfera de nitrogênio (1 a 100mL/min). O equipamento foi previamente calibrado com índio (ponto de fusão: 1 a 300°C; ΔH fusão: 1 a 100J/g) e zinco (ponto de fusão: 1 a 500°C). A faixa de temperatura foi de 1 a 1000°C, com razão de aquecimento de 1 a 100°C/min.

14. As Figuras 3, 4 e 5 representam a cinética de liberação (6, 7 e 8, respectivamente) das vitaminas folato (9), cobalamina (10) e piridoxina (11), contidas na matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, com vitaminas do complexo B, no transcorrer dos dias.

15. As Figuras 6, 7 e 8 apresentam (12, 13 e 14, respectivamente): úlceras de membro inferior, limpas e prontas para a aplicação da matriz polimérica de farinha de trigo, contendo vitaminas do complexo B (12); úlceras de membro inferior, com matriz polimérica de farinha de trigo, contendo vitaminas do complexo B (13); e úlceras de membro inferior, em processo de cicatrização, com dias após a aplicação da matriz polimérica de farinha de trigo, contendo vitaminas do complexo B (14).

16. A matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, contendo vitaminas do complexo B, para cicatrização de feridas, se caracteriza pela mistura de farinha de trigo em água deionizada, e concentrações de folato, cobalamina e piridoxina de 1 a $10^{-11}M$, 1 a $10^{-12}M$ e 1 a $10^{-10}M$, respectivamente. No processo de obtenção das vitaminas, é preparada uma solução aquosa estoque, com elevada concentração, para cada uma das vitaminas. A partir destas soluções estoque, são retiradas alíquotas com concentrações específicas das 3 vitaminas. A farinha de trigo é submetida a processo de esterilização, utilizando-se fonte de cobalto 60 com dose de 25kGy e taxa de dose de 2,93kGy/h, em novembro de 2015. Após, a farinha de trigo é misturada em água deionizada, já contendo as alíquotas específicas das 3 vitaminas, até alcançar uma consistência viscoelástica. O aspecto da matriz polimérica de farinha de

trigo em forma de gel, contendo vitaminas do complexo B, é apresentada na Figura 1. As dissoluções das vitaminas em água deionizada, e da matriz polimérica de farinha de trigo, contendo as vitaminas, até chegar no ponto de consistência viscoelástica, são efetuadas em agitador mecânico. A rotação empregada é de 10 a 500rpm, por período de tempo compreendido entre 1 a 50min. O perfil da cinética de liberação do folato, da cobalamina e da piridoxina são avaliados através de espectrofotometria de absorção, sendo as amostras diluídas em água deionizada. Os picos de absorbância máxima lidos são comparados com os propostos pela literatura. São eles: $\lambda = 280\text{nm}$ (folato); $\lambda = 361\text{nm}$ (cobalamina); e $\lambda = 253\text{nm}$ (piridoxina), sendo utilizados para o cálculo da cinética de liberação das 3 vitaminas, contidas na matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel. A matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, contendo vitaminas do complexo B, é submetida a testes de estabilidade acelerada, mediante estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto, entre 10 a 50°C, durante 6 a 120h; centrifugação de 500 a 2500g, por 1 a 10h; congelamento de (-5) a (-50) (+/-1)°C, por 5 a 50h; seguido de descongelamento de 20 a 40 (+/-1)°C, por 2 a 12h. Na Figura 1, observa-se o aspecto da matriz antes e após a realização dos testes de estabilidade.

17. A composição farmacêutica da matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel, descrita neste relatório, demonstrou, de acordo com a análise da cinética de liberação das vitaminas do complexo B, contidas na matriz polimérica, liberação crescente das vitaminas folato, cobalamina e piridoxina, possibilitando o aumento no intervalo de troca dos curativos. Esta característica diminui ainda mais os custos dos curativos, assim como, pode determinar melhor adesão do paciente ao tratamento.

REIVINDICAÇÕES

1. MATRIZ POLIMÉRICA DE FARINHA DE TRIGO EM FORMA DE GEL CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, caracterizada por conter farinha de trigo, água deionizada, folato na concentração 1 a 10^{-11} M, cobalamina na concentração 1 a 10^{-12} M e piridoxina na concentração 1 a 10^{-10} M.

2. PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ POLIMÉRICA DE FARINHA DE TRIGO EM FORMA DE GEL CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, conforme definido na reivindicação 1, caracterizada por compreender as seguintes etapas:

- Submeter a farinha de trigo a processo de esterilização utilizando uma fonte de cobalto 60 com dose de 25 kGy e taxa de dose de 2,93 kGy/h;
- Preparar uma solução aquosa estoque das vitaminas com elevada concentração;
- Obter alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas folato (9), cobalamina (10) e piridoxina (11);
- Homogeneizar as amostras em agitador mecânico;
- Calcular cinética (6, 7 e 8) de liberação das três vitaminas contidas na matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel (1);
- Medir os picos de absorvância máxima e comparar com os picos de absorvância máxima referenciais de $\lambda = 253$ nm para a piridoxina (11);
- Realizar calorimetria exploratória diferencial em cápsulas de alumínio fechadas com aproximadamente 1 a 50 mg de amostra sob atmosfera de nitrogênio (1 a 100 mL/min) com o equipamento previamente calibrado com índio (ponto de fusão: 1 a 300 °C; ΔH fusão: 1 a 100 J/g) e zinco (ponto de fusão: 1 a 500 °C e a faixa de temperatura ser de 1 a 1000 °C com razão de aquecimento de 1 a 100 °C/min;
- Realizar determinação da viscosidade intrínseca ($[\eta]$) da farinha de trigo de uso doméstico m viscosímetro capilar de Ostwalt Fenske imerso em banho termostático com temperatura constante de 20 °C a 28 °C;

- Submeter a matriz polimérica de farinha de trigo obtida em forma de gel (1) a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto a 10 a 50 °C durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1 °C por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1°C por 2 a 12 horas.

3. PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ POLIMÉRICA DE FARINHA DE TRIGO EM FORMA DE GEL CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, conforme definido na reivindicação 2, caracterizado pela rotação utilizada no agitador mecânico ser de 10 a 500 rpm por período de tempo compreendido entre 1 a 50 minutos.

4. PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ POLIMÉRICA DE FARINHA DE TRIGO EM FORMA DE GEL CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, conforme definido na reivindicação 2, caracterizado pelo valor do pH da matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel contendo vitaminas do complexo B (1) ser de 6 a 9.

5. PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ POLIMÉRICA DE FARINHA DE TRIGO EM FORMA DE GEL CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, conforme definido na reivindicação 2, caracterizado pelo valor da viscosidade intrínseca ($[\eta]$) da farinha de trigo ser de 0,1 a 1dL/g.

6. PROCESSO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ POLIMÉRICA DE FARINHA DE TRIGO EM FORMA DE GEL CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B PARA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, conforme definido na reivindicação 2, caracterizado pelo tamanho médio das partículas da matriz polimérica de farinha de trigo em forma de gel contendo vitaminas do complexo B ser de 100 a 10.000 nanômetros e o potencial Zeta ser de -30 a 30 milivolts.

1/5

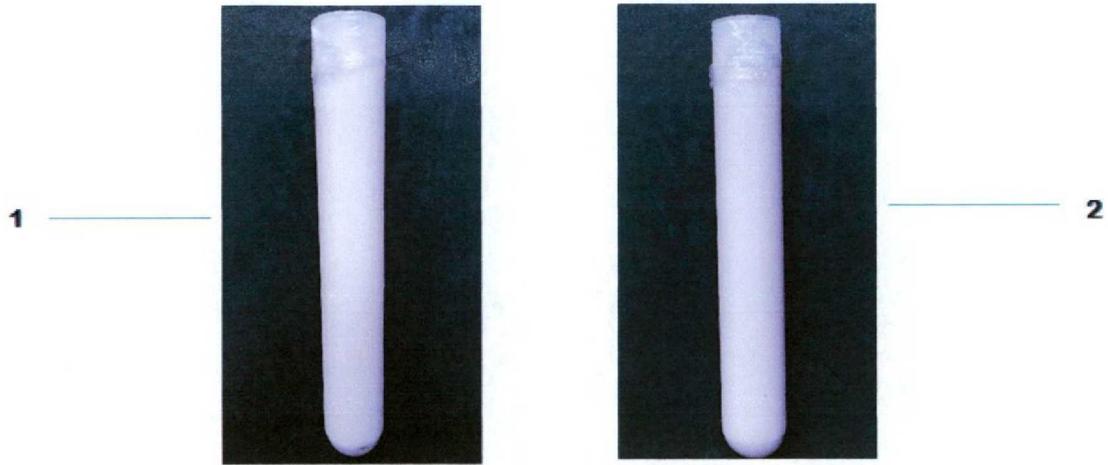
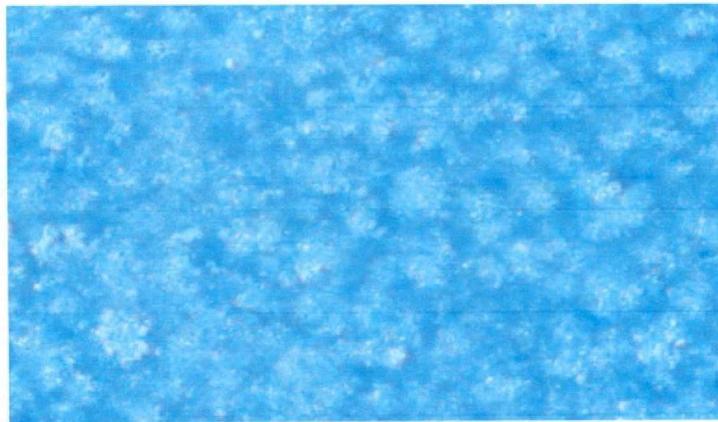


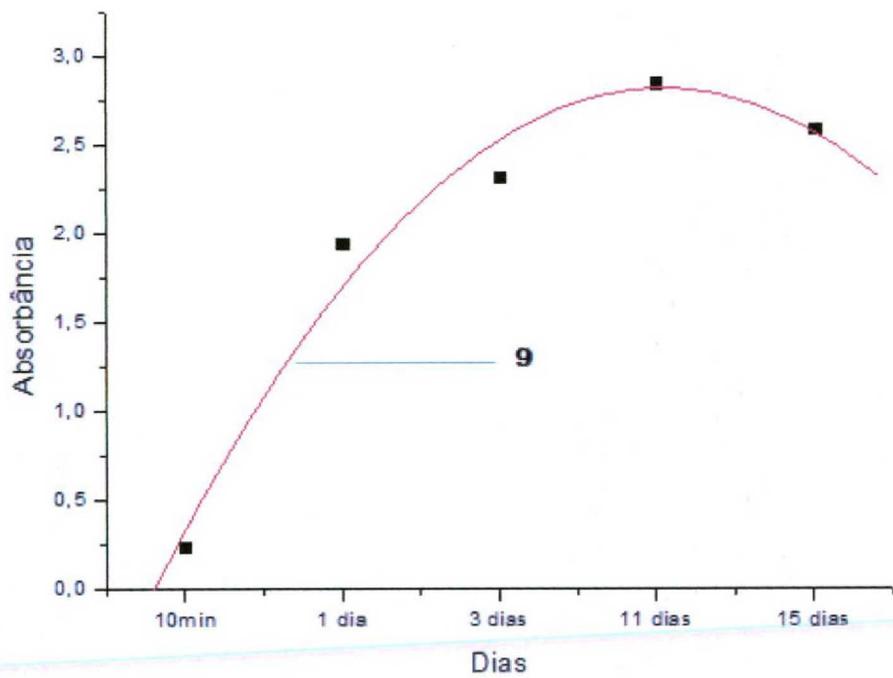
Figura 1



3

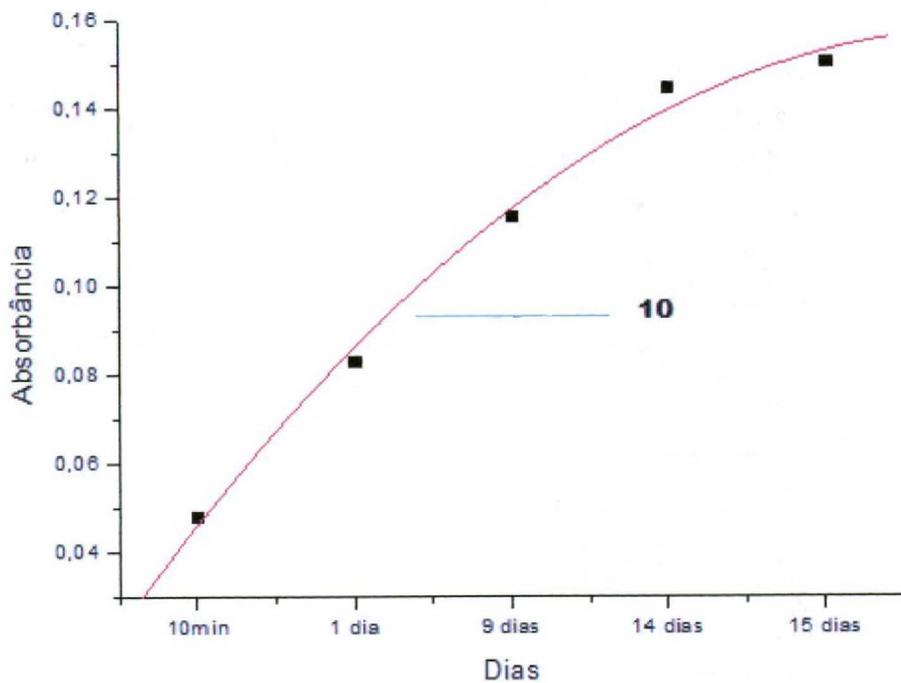
Figura 2

6

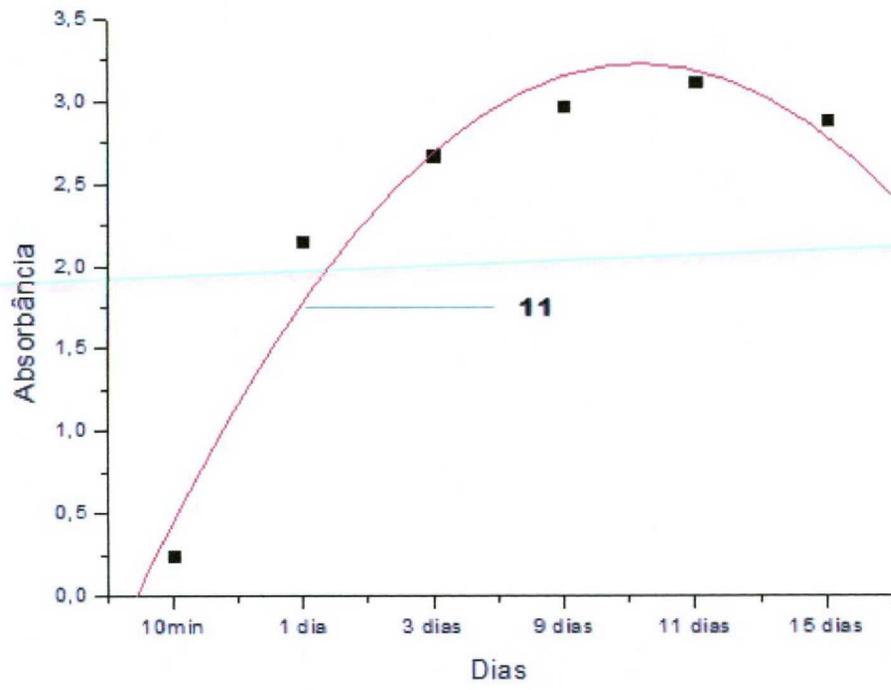


Folato
Figura 3

7



Cobalamina
Figura 4



Piridoxina

Figura 5

12



Figura 6

13



Figura 7

14



Figura 8

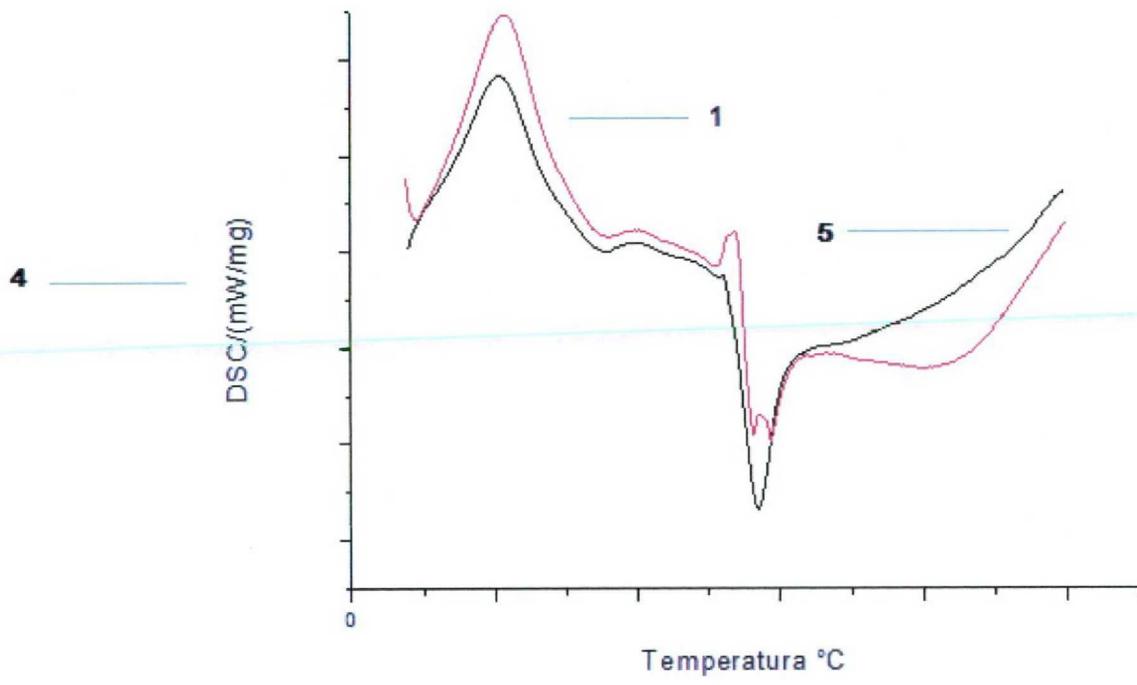


Gráfico 1