



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

(21) BR 102019022422-3 A2



(22) Data do Depósito: 25/10/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 11/05/2021

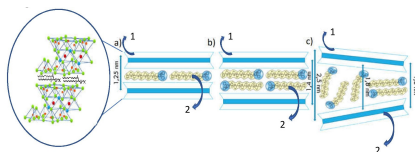
(54) **Título:** COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/138; A61K 47/02; A61K 33/06; A61K 47/24; A61K 9/14; (...).

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

(72) **Inventor(es):** DAYANNE TOMAZ CASIMIRO DA SILVA; JOSÉ LAMARTINE SOARES SOBRINHO; MÔNICA FELTS DE LA ROCA SOARES; JABSON HERBER PROFIRO DE OLIVEIRA.

(57) **Resumo:** COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS. A presente invenção refere-se a um produto farmacêutico nanoestruturado para liberação controlada de fármacos. Mais especificamente formado a partir de argilomineral montmorilonita contendo fosfolipídio de membrana fosfatidilcolina, modificando a estrutura inicial do argilomineral pela organofilização, para inserção estrutural de ingrediente ativo, na forma de intercalação e/ou adsorção. O material irá aumentar o controle da liberação do ativo e melhorar a taxa de dissolução do mesmo, uma vez que o ativo possui vários problemas físico-químicos e biofarmacêuticos e o resultado da junção desses componentes será primordial para um resultado terapêutico eficaz, abrangendo a química experimental pelo conhecimento profundo de formação e desenvolvimento, bem como dos processos tecnológicos envolvidos. Este sistema consiste em um novo excipiente para obtenção de formulações de administração oral para tratamento do câncer de mama em mulheres pré e pós menopáusicas.



COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

01. A carcinogênese é um fenômeno complexo que inclui etapa de iniciação, promoção e progressão. As células são expostas a agentes carcinogênicos e essas espécies interagem com o DNA, modificando seus genes, no qual se tornam genotóxicos. Diante disso, o crescimento celular fica desorganizado e, caso não detectado, pode haver a progressão e invasão das células em metástase (BARKE; FREIVOGEL, 2017; IQBAL et al., 2018).

02. Em termos globais, excluindo os cânceres de pele não melanoma, o câncer de mama constitui o mais frequente e comum tumor maligno entre as mulheres. Para o Brasil, estimam-se 59.700 novos casos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 56,33 casos para cada 100 mil mulheres (KUFE, 2003). Com essa estimativa a taxa de sobrevivência aumenta com a detecção precoce e com o tratamento adequado para a doença e isso é particularmente importante para as mulheres com câncer de mama, pois segundo o National Cancer Institute (NCI) estima-se que 89,4% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama locorregional (envolvendo os gânglios linfáticos da mama) sobrevivam além de 5 anos (SILVA, 2016; ZDENKOWSKI et al., 2016).

03. É classificado por estágio, histologia, e grau de evolução. Essas características são alicerçadas, ao nível molecular, pela presença ou ausência de receptores de estrogênio (RE +/-), receptores de progesterona (RP) e Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2) presentes nas células neoplásicas. É com base nesses receptores, detectados através da análise imuno-histoquímica, que são fundamentados os prognósticos e o estágio da doença, baseados nessas classes moleculares. E dessa forma, podem se dividir em tumores receptores estrogênicos positivos (RE+), tumores HER-2 positivos e tumores negativos (FURTH, 2014; SILVA, 2016).

04. Todos esses subtipos moleculares requerem um tratamento específico e que estão disponíveis algumas intervenções, tanto no contexto curativo, quando é utilizada com o objetivo de se conseguir controle completo do tumor. Neoadjuvante, que é indicada para se obter a redução parcial do tumor, visando permitir uma complementação terapêutica com a cirurgia e/ou radioterapia. Adjuvante, quando se segue à cirurgia curativa, tendo o objetivo de esterilizar células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância. Ou no contexto paliativo, que não tem finalidade curativa, porém é utilizada para melhorar a qualidade de sobrevivência do paciente (BOURDEANU; LIU, 2015; CASTANEDA; STRASSER, 2017; ABOTALEB et al., 2018; CINAUSERO et al., 2018; SHAH et al., 2018).

05. A quimioterapia pode ser baseada em terapia adjuvante e neoadjuvante, e é um dos preferenciais suportes para o câncer de mama na fase de metástase. Tem como tratamento preferencial a hormonioterapia, terapia hormonal ou terapia endócrina, fornecendo eficazes opções de tratamento para esses pacientes pré e pós-menopáusicas, que tem previamente, o diagnóstico positivo, baseado na avaliação da imuno-histoquímica (DUARTE CINTRA et al., 2012; SILVA, 2016).

06. De um modo geral, a terapia hormonal é realizada através do uso de substâncias semelhantes ou supressoras de hormônios, antagonistas, impedindo que os estrógenos se liguem a seus receptores para atuar como fator de crescimento das células mamárias malignas (SILVA, 2016; ABOTALEB et al., 2018).

07. As classificações farmacológicas para as terapias endócrinas podem envolver os inibidores da aromatase, que são enzimas do citocromo P450 que age como mediador da aromatização de andrógenos em estrógenos e como exemplo dessa classe o fármaco anastrozol. Os anti-GnRH que são análogos sintéticos do hormônio liberador de gonadotrofina que controla e suprime a liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), esse último é responsável por estimular a produção ovariana de estrogênio e progesterona e um dos fármacos utilizados são goserelina.

08. Os mais utilizados atualmente para o tratamento, como primeira linha, são os moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (SERMs) ou antiestrogênicos, que são reguladores que atuam bloqueando os receptores de estrogênio tendo o fármaco mais utilizado na prática clínica, prescrito e aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA em 1977, o tamoxifeno (KHAN; ALLERTON; PETTIT, 2015; BARROSO; GUEDES, 2016; OHNO, 2016; SILVA, 2016; ABOTALEB et al., 2018).

09. Segundo a IUPAC possui nome formal 2- [4-[(1Z) -1,2-difenil-1-buten-1-il] fenoxi] -N,N- dimetil etanamina, com número de registro Chemical Abstracts Service (CAS) 10540-29-1, é o princípio ativo do medicamento comercial NOLVADEX, fabricado pela AstraZeneca, no Reino Unido, no qual está disponível na forma do sal de citrato de tamoxifeno (GAMBERINI et al., 2007; MAZUMDAR et al., 2018).

10. A sua solubilidade alta em solventes orgânicos, denota da sua baixa solubilidade em água, com valor de aproximadamente 0,167 µg/mL a 25°C, sendo um fármaco lipofílico. Dessa forma, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) o TMX pertence à classe II, fármaco de baixa solubilidade e alta permeabilidade nas membranas plasmáticas (HU; NEOH; KANG, 2006; GAMBERINI et al., 2007; ELNAGGAR; EL-MASSIK; ABDALLAH, 2009; BARBIERI et al., 2013; DEGHANI et al., 2017; EL-LEITHY; ABDEL-RASHID, 2017; MAZUMDAR et al., 2018).

11. Devido a essa natureza lipofílica o tamoxifeno possui biodisponibilidade diminuída, ocorrendo precipitação como base livre no ambiente ácido do estômago, levando a um aumento da dose e consequente, maiores efeitos secundários (MOREIRA, 2015). Vários estudos sugerem que o mesmo efeito aumenta os riscos de ocorrência de câncer estomacal (CHANDANOS et al., 2008; HUH et al., 2012; SHAGUFTA; AHMAD, 2018). Por isso, muitos projetos de sistemas de carreamento têm surgido para melhorar o resultado terapêutico desse fármaco (MAZUMDAR et al., 2018).

12. Kevadiya et al. (2012) desenvolveu um nanocompósito que contém tamoxifeno intercalado no interior das lamelas da argila montmorilonita sendo revestido internamente por um polímero poli-(ε-caprolactona) (PCL) afim de liberar o fármaco de maneira controlada. Tal estudo, pode ter como intercorrência os materiais, por exemplo polímero sintético, podem não apresentar isenção de toxicidade, para tratamento a longo prazo.

13. A patente BR 102016024495-1 A2 desenvolveu nanopartículas de curcumina e tamoxifeno pelo método de emulsificação-evaporação do solvente revelando serem eficazes para reduzir os efeitos colaterais causados por esse fármaco além de controlar a liberação. Desenvolvimento de complexos formados a partir de fosfolipídio- tamoxifeno revelaram aumento da solubilidade aquosa do fármaco e consequente promissor para aumento da biodisponibilidade oral do tamoxifeno (JENA, et al., 2014).

14. A formação de nanopartículas de lecitina/quitosana complexado com tamoxifeno demonstrou capaz de liberar o fármaco de maneira prolongada a partir do aprisionamento do mesmo nas cavidades do sistema (BARBIERI, et al., 2013). A patente US 20030104048 A1 divulgou formas de dosagem farmacêuticas compostas pelo encapsulamento de agentes plastificantes e aditivos a exemplo de tensoativos afim de complexar o tamoxifeno e aumentar, sem limitações, a solubilidade do agente ativo, bem como controlar a liberação do fármaco no trato gastrointestinal, mas ainda revela lacunas científicas em termos químicos de que tal fármaco possua melhoramento das suas características. Outros estudos como o realizado por Haidary et al. (2016), através da formação de nanopartículas de silício poroso porém não foram tão eficazes para serem entreguem de maneira controlada, para tanto os pesquisadores, revestiram com quitosana e obtiveram um perfil de liberação reduzido, prolongando para semanas a liberação do tamoxifeno.

15. É tão importante o aporte desse tipo de quimioterapia que uma portaria conjunta nº 04 de 23 de janeiro de 2018 do Ministério da saúde, considerando as diretrizes terapêuticas do Carcinoma de Mama e o tamoxifeno é o fármaco de primeira linha de escolha. Dessa forma, sendo administrado por via oral, na forma de comprimidos de 20 mg uma vez ao dia.

16. Assim, observa-se que a característica desta molécula pode causar perda de biodisponibilidade devido à baixa solubilidade. Estudos têm se detido ao processo de obtenção de sistemas eficazes que demonstrem efetividade para tratamento em concentrações ótimas com maior exposição do fármaco no meio de dissolução, uma vez sendo este fármaco a primeira escolha de recurso terapêutico, porém ainda possuem limitações frente a eficácia e ao material utilizado na obtenção dessas formas.

17. Dessa forma, identifica-se que o uso de um sistema farmacêutico para aumentar a solubilidade aparente e taxa de dissolução do fármaco é altamente desejável que considere materiais atóxicos e eficácia de aprisionamento garantido para permitir um controle de liberação do fármaco.

PROBLEMA QUE A INVENÇÃO SE PROPÕE A RESOLVER

18. Para esses efeitos uma estratégia que pode ser utilizada é o aprisionamento do fármaco em uma estrutura complexa de um material inorgânico de origem natural, associado a um material anfifílico de origem também natural. Ou seja, o fármaco irá ser intercalado em uma matriz lamelar organizada de argila, e complexada por um tensoativo de membrana na interlamela. Esse complexo pode promover uma liberação sítio específica e controlada, além de aumento de biodisponibilidade, frente ao aporte de concentração adequada para permitir o efeito terapêutico na paciente.

19. É objeto da presente invenção fornecer compósitos híbridos farmacêuticos de tamoxifeno para aumento da solubilidade aparente assim como da taxa de dissolução, na forma de intercalação do fármaco na estrutura lamelar da argila montmorilonita de maneira que o fármaco permaneça complexado ao fosfolípido de membrana fosfatidilcolina, na mesma região interlamelar.

20. Tal como utilizado, o termo “Tamoxifeno” (TMX) trata-se de um composto com número de registro no Chemical Abstracts Service (CAS) 10540-29-1 com nome formal segundo a IUPAC 2- [4-[(1Z) -1,2-difenil-1-buten-1-il] fenoxi] -N,N- dimetil etanamina. É vendido como medicamento comercial NOLVADEX, AstraZeneca, pelo Reino Unido, na qual está disponível na forma de citrato de tamoxifeno (fórmula 1- Figura 1). O medicamento é uma base fraca com pKa 8,85 e é solúvel em solventes orgânicos tais como etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF). Possui solubilidade em água, com valor de 0,167 0,167 µg/mL a 25°C, sendo um fármaco lipofílico, sendo assim classificado como classe II, fármaco de baixa solubilidade e alta permeabilidade nas membranas (ELNAGGAR; EL-MASSIK; ABDALLAH, 2009; SHETE et al., 2013; SHETE; PATRAVALE, 2013; DEGHANI et al., 2017).

21. Este fármaco se apresenta na forma de pó cristalino branco e possui densidade de 0,55-0,65 g/L, com ponto de fusão em torno de 97°C e coeficiente de partição (log P) de 7,1 (TETKO; BRUNEAU, 2004; MOREIRA, 2015; MAZUMDAR et al., 2018).

22. Com a diminuição do pH, o tamoxifeno altera a sua conformação, havendo aumento na constante de dissociação (K_a), que mostra a diminuição de uma ligação, fornecendo um monocatión na molécula do fármaco (fórmula 2-Figura 2), no átomo de nitrogênio, gerando carga positiva (MARJI, 2001; KEVADIYA et al., 2012; SILVA, 2016).

CAMPO DA INVENÇÃO

23. Esta invenção inclui compósitos híbridos farmacêuticos tendo uma matriz um ingrediente farmacêutico argilomineral montmorilonita intercalando um material de reforço ingrediente farmacêutico de origem natural fosfolipídio de membrana, fosfatidilcolina. Ambos ingredientes estarão adsorvendo um componente farmacêutico ativo citrato de tamoxifeno. Essa formação de complexo compreende a intercalação dos materiais de reforço fosfatidilcolina e do ingrediente ativo tamoxifeno, na interlamela da argila, para formação de um único material para carregamento do fármaco.

24. O pó da argila natural de grau farmacêutico Montmorilonita são componentes estruturalmente organizados (fórmula 3- Figura 3) que compreende quimicamente moléculas e átomos presentes, responsáveis por interação com outros espécimes em solução, fornecendo características, diferentes de outras argilas. Esses espécimes podem ser materiais orgânicos, a exemplo de tensoativos como fosfatidilcolina (fórmula 4) que estão presentes em solução, que por atração e trocas químicas podem ser intercalados na estrutura interlamelar da argila, criando ambiente distinto do inicial, perfazendo outros tipos de características. Essa natureza é imprescindível para que outras moléculas, a exemplo de fármaco tamoxifeno (fórmula 2-Figura 2) no estado protonado, possam aderir-se a superfície por afinidade da conjuntura das propriedades.

25. Dessa forma, há mistura entre matriz argila montmorilonita e material de reforço fosfatidilcolina, por concentrações molares do fosfolipídio fosfatidilcolina em solução de 1 mM, 5 mM e 10 mM enquanto a proporção em peso da argila se mantém constante (100 mg de montmorilonita), formando material A (Figura 6). Há a mistura do material A com solução de fármaco tamoxifeno em concentrações variáveis de 16% a 100% da composição em peso % de fármaco tamoxifeno em relação a argila. Há mistura da matriz

argila montmorilonita e solução de fármaco tamoxifeno nas concentrações anteriores citadas. Todas as composições apresentam cores características da argila (mistura somente de argila e fármaco, permanecendo bege) e cores características da fosfatidilcolina (mistura da argila/fosfatidilcolina e argila/ fosfatidilcolina/ fármaco, variando do bege ao amarelo queimado). Essas cores podem representar um parâmetro para o seu controle de qualidade.

26. A presente invenção tem a capacidade e vantagem de ser capaz de fornecer novos compósitos farmacêuticos anticancerígenos com incremento de solubilidade aparente e aumento da taxa de dissolução de fármacos com baixa solubilidade, uma vez que possuem na sua matriz, material de suporte responsáveis por essas características. É importante destacar que todas essas propriedades aumentadas são em virtude da estrutura cristalina, do fármaco citrato de tamoxifeno, onde possui zonas alternadas polares e fragmentos moleculares apolares. A região polar consiste dos padrões contínuos da molécula do citrato e as regiões apolares são os hidrocarbonetos da molécula do tamoxifeno.

27. No sistema matricial, o fosfolípídio fosfatidilcolina, é uma molécula anfifílica, ou seja, possui grupamentos polares e apolares. Em solução, a incorporação das moléculas do fármaco tamoxifeno, pode acontecer no núcleo apolar das micelas formadas por esses agentes tensoativos, que, devido ao particionamento micelar da fosfatidilcolina, pode atrair mais moléculas de tamoxifeno a serem incorporadas, aumentando a solubilidade aparente desse fármaco. Dessa forma, sob aspectos tecnológicos, esse sistema pode apresentar qualidade imprescindível em expor o fármaco ao melhoramento de absorção (reduzido pela sua baixa solubilização em água, no qual podendo precipitar), que do ponto de vista clínico, pode atingir a dose de efeito administrada, proporcionado pelo aumento da sua biodisponibilidade, imprescindível para uma resposta terapêutica eficaz ao paciente.

28. Da mesma forma, o aprisionamento do fármaco nessas matrizes pode acarretar redução e atraso na quantidade de fármaco que estará disponível de imediato no local de absorção e/ou ação, ou seja frente ao tumor. Isso é bastante promissor uma vez que o controle da liberação pode proporcionar melhores regimes de administração de dosagens, que clinicamente pode inferir na redução do número de doses tomadas pelo paciente, que consequentemente poderá reduzir efeitos adversos.

29. Ainda, a presença do agente fosfolípídio fosfatidilcolina pode ser inserido em sua conjuntura futura, a biomarcadores para induzir ao direcionamento controlado do fármaco citrato de tamoxifeno, diretamente ao local de ação, as células tumorais da mama. Esse

direcionamento é feito por controle direto na inserção tecnológica, a parte da tecnologia aqui exposta, por adicionar os marcadores seletivos para essas células mamárias, uma vez sendo a fosfatidilcolina, um fosfolípido que mimetiza a membrana plasmática natural das células (MOKHTARZADEH, 2017; HE, et al., 2018).

30. Ainda, no campo tecnológico, materiais lamelares, como a montmorilonita oferece propriedades multifuncionais, demonstrando propriedades físico-químicas, tanto aumento do controle de liberação de fármacos, como estabilidade melhorada dos componentes que estão intercalados nessas matrizes. A intercalação, é uma inserção reversível de espécies hospedeiras, quaisquer que sejam, inorgânicos ou orgânicos, na qual mantém suas características químicas, mesmo após essas inserções.

31. São materiais altamente promissores, pois são sistemas inorgânicos de origem natural, possuindo baixa toxicidade oral. Dentre muitas características possuem ainda elevada área superficial específica, capacidade de adsorção, capacidade de permuta iônica, propriedades de inchamento e inércia química. Todas essas características são fundamentais no campo tecnológico para produção dos compósitos farmacêuticos propostos (YANG, et al., 2016; CSAPO, et al., 2018).

32. Outras propriedades fundamentais descritas na literatura para os materiais argilominerais, que incluem a montmorilonita, são a capacidade de possuírem atividade como medicação oral, principalmente utilizando-as como antiácidos, protetores gastrointestinais, protetores dermatológicos e antidiarreicos.

33. Sua funcionalidade é permitida devido a capacidade que esses materiais têm de adsorverem para suas estruturas componentes presentes em solução (BEKAROGLU, et al., 2018). Alguns estudos já se utilizaram desses benefícios como forma de melhorar a terapêutica diarreica aguda e crônica, por exemplo, e foi patenteado o produto com registro EP 2563332 A2. O produto é registrado no mercado com nome Smecta e vendido dosado em saquinhos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

34. Uma grande parte de fármacos sintetizados atualmente possuem como limitação solubilidade aquosa reduzida. Essa característica é limitante para determinação da velocidade de dissolução, uma vez afetando de maneira primordial a absorção e consequentemente a concentração plasmática desejada na circulação sistêmica, para desencadear uma resposta farmacológica desejada. Além disso, esses efeitos elevam a

dose terapêutica, que pode incluir ainda no aumento de efeitos indesejáveis ao paciente em tratamento.

35. Muitos complexos têm sido estudados para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, que incluem poliésteres, proteínas, polissacarídeos, lipídios e polímeros. As formulações propostas para formação de matrizes com fármacos são estudadas e descritas na literatura, mas possuem diversas limitações. Seja do ponto de vista técnico, metodológico, químico ou tóxico. A seleção dos materiais para inserção de um fármaco depende da natureza química do mesmo, bem como de sua solubilidade, do local de absorção e das características de formação do próprio material (RODRIGUES, et al., 2013; WANG, et al., 2018).

36. A fim de resolver o problema que compreende um dos principais fatores que atrelam a ineficácia do tratamento feito com TMX, devido as características físico-químicas, sua baixa solubilidade assim como melhorar a liberação em seu local de ação, a presente invenção oferece compósitos farmacêuticos contendo dois ingredientes farmacêuticos e um insumo farmacêutico ativo.

37. O primeiro ingrediente consiste de uma matriz de origem natural montmorilonita, o segundo consiste de um material de reforço também de origem natural, fosfatidilcolina de soja e o insumo farmacêutico ativo consiste no citrato de tamoxifeno. A junção desses ingredientes, será para formação de um complexo com o material de reforço e o insumo ativo, intercalados no espaço interlamelar da argila, para aumento significativo da taxa de dissolução e controle da liberação do fármaco.

38. Materiais compósitos são sistemas estruturados, formados por duas ou mais fases, constituindo de um material multifásico, separados por uma interface distinta em que seu desempenho mecânico e propriedades podem ser projetadas a serem superiores àquelas dos constituintes atuando independentemente. Os componentes individuais permanecem separados e distintos dentro da estrutura acabada, um é chamado de matriz que é a fase contínua ou fase matricial e o outro chamado material de reforço que é a fase descontínua ou fase dispersa (TORRES, 2013; KANITKAR, et al., 2017).

39. A formação do compósito híbrido através da junção da argila de fórmula 3 (Figura 3) com a fosfatidilcolina de fórmula 4 (Figura 4) é preferencialmente preparada por solubilização deste último composto em um solvente orgânico adequado ou mistura de solventes e, em seguida, adicionado a argila em pó para posterior homogeneização, centrifugação e secagem, para remoção do solvente e formação do híbrido. Isto resulta em uma formação de um compósito híbrido através do processo de organofilização da

argila, material orgânico fosfolipídico chamado de fosfatidilcolina de soja que se reterá, nas lamelas da argila montmorilonita, formando um material A (Figura 6).

40. A formação de um sistema para adsorção do fármaco tamoxifeno é realizado através da solubilização do fármaco em solvente orgânico ou mistura de solventes e, em seguida, material A (Figura 6), material modificado, ou também chamado de argila organofilizada, para posterior homogeneização, centrifugação e secagem, para remoção do solvente e formação do híbrido adsorvido do fármaco.

41. A referida composição do sistema produzido tem uma estrutura cristalina através de difração de raios X (Figura 5), formado pela matriz de fórmula 3 (Figura 3), montmorilonita, que possui em sua estrutura uma região interlamelar, chamada também de espaçamento basal (d_{001}) em torno de 12 Å ($7.35^\circ 2\theta$).

42. Então, após a modificação e adsorção, na presença do agente de reforço fosfatidilcolina de fórmula 4 (Figura 4), a amostra, ainda cristalina, expandiu sua estrutura, pois (d_{001}) deslocou no ângulo 2θ . As composições de 1 mM e 10 mM em peso de fosfatidilcolina exibem espaçamentos diferentes. Com menor concentração de fosfatidilcolina 1 mM exibiu pico característico de reflexão 001 em torno de $7,06^\circ 2\theta$, possui um espaçamento de 1,25 nm, considerando que essa molécula possa estar presente em apenas um plano de disposição, como demonstrado na fórmula 6 (Figura 7). Para a concentração 5 mM foi obtida uma reflexão em $6,04^\circ 2\theta$ equivalente a distância de 1,4 nm e já para a concentração 10 mM foram obtidas outras três reflexões $6,50^\circ 2\theta$ de 1,3 nm, $5,34^\circ 2\theta$ de 1,8 nm e $3,40^\circ 2\theta$ de 2,5 nm.

43. Esses resultados demonstram a intercalação da fosfatidilcolina na interlamela em várias disposições, verificando-se que quando há o aumento da concentração, há uma maior disponibilidade de desorganização na estrutura interlamelar da argila. Isso facilita a interposição de outras moléculas orgânicas, perfazendo locais mais fáceis de adsorção de outras moléculas. Quando em solução a argila é expandida e as moléculas de fosfatidilcolina torna-se com carga positiva parcial, sendo facilmente trocada pelos os outros cátions presentes em solução (SHUAI, et al., 2017; GAMBA, et al., 2016).

44. A eficiência/eficácia/efetividade do referido fármaco de interesse, no caso o tamoxifeno, no compósito com pó da argila e com o material A, na adsorção de fármaco tamoxifeno na superfície desses materiais, foi realizado ensaios de adsorção por batelada. O termo “isotermas de adsorção” refere-se à quantidade de um elemento adsorvido em razão da concentração remanescente na solução de equilíbrio. Foi constatado por meio desses ensaios a eficiência do contato do fármaco solubilizado com o sólido da argila em

meio orgânico e dessa forma, o fármaco adsorve e/ou se intercala no sólido da argila ou no material A.

45. Para comprovar tais eficácias é calculado a quantidade adsorvida (mg) por grama (g) de argila (Figura 8) e esse efeito é verificado variando a concentração, em tempo e pH fixo. Em seguida o material obtido é seco em estufa a vácuo e depois caracterizado. A variabilidade das amostras segue modelos matemáticos que demonstram de maneira teórica, o comportamento de adsorção desses materiais e suas eficácias.

46. Para o referido compósito a quantidade de fármaco adsorvida, no material A com concentrações de 1 mM (VHSPC1mM) e 10mM (VHSPC10mM) de fosfatidilcolina, depende da concentração inicial do fármaco (Figura 8). A capacidade de adsorção variou progressivamente, após o aumento da concentração de TMX. A capacidade de adsorção segue isoterma favorável com capacidades máximas para VHSPC1mM:TMX 421,40 mg.g⁻¹ e VHSPC10mM:TMX 303, 62 mg.g⁻¹.

47. A figura 9 e a Figura 11 demonstra os resultados obtidos para o modelo linear de Langmuir para as isotermas dos sistemas compósitos VHSPC1mM:TMX e VHSPC10mM:TMX, demonstrando modelo linear para os primeiros sistemas descritos.

48. Alternativamente os compósitos com o material A assume o modelo de Freundlich com proporção de fosfatidilcolina 1mM e 10mM (Figura 10 e 12). O modelo de Freundlich apresenta-se para os materiais não ideais que possuem superfícies heterogêneas e adsorção em multicamada. Este modelo considera o sólido heterogêneo, ao passo que aplica uma distribuição exponencial para caracterizar os vários tipos de sítios de adsorção, os quais possuem diferentes energias adsorptivas (FREUNDLICH, 1906; NASCIMENTO, 2014). A aplicação dos modelos, reforça a estrutura dos materiais que são formados, a partir das misturas dos componentes.

49. Os sistemas e compósitos obtidos é um pó amarelo a quase amarelo, seu tamanho de partícula pode ser reduzido por tamisação e passagem através de um tamis de malha 200-100 mesh (75-150 µm).

50. O termo “sistema” aqui empregado, refere-se as matrizes constituída pelo material argiloso que podem ser empregados para o desenvolvimento de uma formulação oral de liberação modificada devido as vantagens inerentes as características físicas. A energia de interação envolvendo os ingredientes depende da troca de cátions e da complexação superficial (ligações de hidrogênio, atração eletrostática) entre os grupos funcionais de compostos orgânicos e os locais carregados dos adsorventes.

Listagem de Figuras

51. A invenção poderá ser melhor compreendida através da seguinte descrição detalhada, em consonância com as figuras em anexo, onde:

52. A FIGURA 1 representa a fórmula 1, a fórmula estrutural do citrato de tamoxifeno

53. A FIGURA 2 representa a fórmula 2, a fórmula estrutural do tamoxifeno com carga catiônica.

54. A FIGURA 3 representa a fórmula 3, fórmula estrutural do argilomineral montmorilonita.

55. A FIGURA 4 representa a fórmula 4, fórmula estrutural do fosfolípido de membrana fosfatidilcolina.

56. A FIGURA 5 representa os padrões de DRX para o fármaco isolado de fórmula 1 (tamoxifeno), para argila isolada de fórmula 3 (montmorilonita), para os materiais formados a partir da junção com a fosfatidilcolina de soja.

57. A FIGURA 6 pode demonstrar a representação esquemática de como esses elementos estão presentes após o processo de obtenção, e a FIGURA 7 representa esse material após processo de adsorção com fármaco, ressaltando as distâncias interlamelares que cada pode possuir.

58. A FIGURA 8 representa o efeito da concentração inicial do fármaco de fórmula 2 na adsorção com a montmorillonita organofilizada de fórmula 5, na proporção de 1mM e 10 mM, até atingir o equilíbrio de adsorção em que se verifica uma concentração máxima.

59. A FIGURA 9 representa o ajuste linear dos dados experimentais que mostrou altos valores de r^2 para o modelo de isoterma de Langmuir.

60. A FIGURA 10 representa o ajuste linear dos dados experimentais que demonstra altos valores de r^2 para o modelo de Freundlich, que propõe que uma heterogeneidade de material cobre a superfície da argila, principalmente para os compósitos formados com o sistema VHSPC1mM:TMX e VHSPC10mM:TMX.

61. A FIGURA 11 representa os parâmetros de adsorção de tamoxifeno em montmorillonita organofilizada com fosfatidilcolina segundo o modelo de Freundlich. A FIGURA 12 representa os parâmetros de adsorção de tamoxifeno em montmorilonita organofilizada segundo o modelo de Langmuir. Os exemplos que seguem destinam-se a exemplificar a invenção reivindicada e tais exemplos não deverão ser interpretados como limitantes da divulgação ou invenção reivindicada.

EXEMPLO 1

62. Os compósitos farmacêuticos de VHSPC estruturalmente organizados, formados a partir de soluções milimolar da fosfatidilcolina de soja (PC) por grama da argila montmorilonita (VHS) em todas as proporções foram preparadas por agitação mecânica. A fosfatidilcolina de soja foi solubilizada em solvente orgânico adequado, e em seguida, foi adicionado a montmorilonita que foram agitadas por tempo determinado até formação do compósito. Os sólidos foram centrifugados e seguido de evaporação do solvente. As amostras foram analisadas por difração de raio X (DRX) e uma representação gráfica foi descrita a partir dos esquemas de intercalação, partindo-se do pressuposto de diferentes quantidades molares foi utilizada para definir a intercalação a partir da diferença de distância interlamelar já calculada pelo sólido VHS isolado. E, portanto, a formação do material, pode ser veiculado como hipótese de formação e intercalação, a partir desses dados.

63. Com referência à Figura 5, os difratogramas de DRX para composições farmacêuticas de VHS e PC mostram uma característica de diferenciação de intercalação entre as amostras, de acordo com a quantidade molar utilizada do material de reforço. Isto, de acordo com as conjecturas que se baseiam na diferenciação das distâncias interlamelares, tendo-se que quanto maior a concentração desse material na matriz, maior o espaçamento entre as lamelas e maior desorganização estrutural dessas camadas.

64. Com referência a Figura 5, as representações demonstram o que foi obtido a partir da figura 5, permitindo a caracterização dos espaçamentos basais da argila e desorganização das estruturas, por diferentes cálculos de espaçamento basais, pela lei de Bragg. Com referência a Figura 6, representa possíveis modos organizacionais de como o material é formado e a Figura 7 representa exemplo de como o fármaco pode estar disposto na interlamela da argila.

65. Com referência a Figura 8, o gráfico representa o processo de adsorção do fármaco na superfície do material formado, partindo-se de concentrações de fármaco menor até uma concentração maior onde o equilíbrio é alcançado, ou seja, de acordo com o processo e o modelo matemático aplicado, há uma saturação dos sítios de interação, até um equilíbrio, para maior concentração, ser atingido.

66. Para os dados anterior, a formação do compósito foi produzida pela seguinte composição e método:

67. Composição: Composto de fórmula 1: 0,311 g/lote, composto de fórmula 3: 0,800 g/lote, composto de fórmula 4: 0,648 g/lote.

Método:

68. O composto de fórmula 4 (Figura 4) com concentrações distintas foi dissolvido em metanol em seguida foi adicionado o composto de fórmula 3 (Figura 3). Foram colocados sob agitação mecânica por 24 horas, para formar uma suspensão e em seguida serem centrifugados sob 3600 rpm/15 minutos. O solvente foi evaporado sob uma estufa de secagem para formar um sólido de coloração amarela uniforme. O pó obtido, em seguida, foi armazenado e reservado em dessecador.

69. Com referência na figura 9, as amostras VHSPC1mM e VHSPC10mM obtidas a partir de concentrações diferentes de fármaco assumem valores de linearidade para o modelo de Langmuir de 0,9908 e 0,9564, respectivamente, que se baseia na uniformidade de formação de adsorção em monocamada no material. Porém de acordo com a figura 10, essas amostras assumem valores mais altos de linearidade para Freundlich de 0,999 e 0,901, respectivamente. Que de maneira geral, esse modelo admite adsorção em multicamadas. E dessa forma, pode-se demonstrar por esses cálculos, o material formado possui heterogeneidade molecular, uma vez possuindo um material de suporte com partículas grande adsorvido na superfície da matriz.

REFERÊNCIAS

70. BARKE, L. D.; FREIVOGEL, M. E. Breast Cancer Risk Assessment Models and High-Risk Screening. **Radiologic Clinics of North America**, v. 55, n. 3, p. 457–474, 2017.

71. IQBAL, J.; ABBASI, B. A.; BATOOL, R.; MAHMOOD, T.; ALI, B.; KHALIL, A. T.; KANWAL, S.; SHAH, S. A.; AHMAD, R. Potential phytocompounds for developing breast cancer therapeutics: Nature's healing touch. **European Journal of Pharmacology**, v. 827, n. March, p. 125–148, 2018.

72. KUFÉ, D. W.; HOLLAND, J. F.; FREI, E.; SOCIETY, A. C. **Cancer Medicine** 6. [s.l.] BC Decker, 2003.

73. SILVA, D. T. C. Desenvolvimento de Sistemas de Dispersões sólidas para liberação pH dependente do tamoxifeno. 101p. (Dissertação de Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. 2016.

74. ZDENKOWSKI, N.; BUTOW, P.; TESSON, S.; BOYLE, F. A systematic review of decision aids for patients making a decision about treatment for early breast cancer. **The Breast**, v. 26, p. 31–45, 2016.

75. FURTH, P. A. STAT signaling in different breast cancer sub-types. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 382, n. 1, p. 612–615, 2014.

76. BOURDEANU, L.; LIU, E. A. Systemic treatment for breast cancer: Chemotherapy and biotherapy agents. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 31, n. 2, p. 156–162, 2015.

77. CASTANEDA, S. A.; STRASSER, J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 26, n. 3, p. 371–382, 2017.

78. ABOTALEB, M.; KUBATKA, P.; CAPRND, M.; VARGHESE, E.; ZOLAKOVA, B.; ZUBOR, P.; OPATRILOVA, R.; KRUZLIAK, P.; STEFANICKA, P.; BÜSSELBERG, D. Chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic breast cancer: An update. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 101, n. February, p. 458–477, 2018.

79. CINAUSERO, M.; GERRATANA, L.; DE CARLO, E.; IACONO, D.; BONOTTO, M.; FANOTTO, V.; BUORO, V.; BASILE, D.; VITALE, M. G.; RIHAWI, K.; FASOLA, G.; PUGLISI, F. Determinants of Last-line Treatment in Metastatic Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 18, n. 3, p. 205–213, 2018.

80. SHAH, N.; MOHAMMAD, A. S.; SARALKAR, P.; SPROWLS, S. A.; VICKERS, S. D.; JOHN, D.; TALLMAN, R. M.; LUCKE-WOLD, B.; JARRELL, K. E.; PINTI, M.; NOLAN, R. L.; LOCKMAN, P. R. Investigational chemotherapy and novel pharmacokinetic mechanisms for the treatment of breast cancer brain metastases. **Pharmacological Research**, v. 132, n. March, p. 47–68, 2018.

81. DUARTE CINTRA, J. R.; BUSTAMANTE TEIXEIRA, M. T.; DINIZ, R. W.; JUNIOR, H. G.; FLORENTINO, T. M.; DE FREITAS, G. F.; MOTA OLIVEIRA, L. R.; REIS NEVES, M. T. dos; PEREIRA, T.; GUERRA, M. R. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 2, p. 178–187, 2012.

82. ABOTALEB, M.; KUBATKA, P.; CAPRNDA, M.; VARGHESE, E.; ZOLAKOVA, B.; ZUBOR, P.; OPATRILOVA, R.; KRUZLIAK, P.; STEFANICKA, P.; BÜSSELBERG, D. Chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic breast cancer: An update. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 101, n. February, p. 458–477, 2018.

83. KHAN, M. H.; ALLERTON, R.; PETTIT, L. Hormone therapy for breast cancer in men. **Clinical Breast Cancer**, v. 15, n. 4, p. 245–250, 2015.

84. GUEDES, J. B. R. Hormonioterapia no Câncer de Mama: fatores associados à adesão e persistência ao tratamento. 85p. (Dissertação de Mestrado). Universidade Federal de Juiz de Fora, Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva. 2016.

85. OHNO, S. Tolerability of Therapies Recommended for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 16, n. 4, p. 238–246, 2016.

86. GAMBERINI, M. C.; BARALDI, C.; TINTI, A.; PALAZZOLI, F.; FERIOLI, V. Vibrational study of tamoxifen citrate polymorphism. **Journal of Molecular Structure**, v. 840, n. 1–3, p. 29–37, 2007.

87. MAZUMDAR, S.; ITALIYA, K. S.; SHARMA, S.; CHITKARA, D.; MITTAL, A. Effective cellular internalization, cell cycle arrest and improved pharmacokinetics of Tamoxifen by cholesterol based lipopolymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 543, n. 1–2, p. 96–106, 2018.

88. HU, F. X.; NEOH, K. G.; KANG, E. T. Synthesis and in vitro anti-cancer evaluation of tamoxifen-loaded magnetite/PLLA composite nanoparticles. **Biomaterials**, v. 27, n. 33, p. 5725–5733, 2006.

89. GAMBERINI, M. C.; BARALDI, C.; TINTI, A.; PALAZZOLI, F.; FERIOLI, V. Vibrational study of tamoxifen citrate polymorphism. **Journal of Molecular Structure**, v. 840, n. 1–3, p. 29–37, 2007.

90. MAZUMDAR, S.; ITALIYA, K. S.; SHARMA, S.; CHITKARA, D.; MITTAL, A. Effective cellular internalization, cell cycle arrest and improved pharmacokinetics of Tamoxifen by cholesterol based lipopolymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 543, n. 1–2, p. 96–106, 2018.

91. ELNAGGAR, Y. S. R.; EL-MASSIK, M. A.; ABDALLAH, O. Y. Self-nanoemulsifying drug delivery systems of tamoxifen citrate: Design and optimization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 380, n. 1–2, p. 133–141, 2009.

92. BARBIERI, S.; SONVICO, F.; COMO, C.; COLOMBO, G.; ZANI, F.; BUTTINI, F.; BETTINI, R.; ROSSI, A.; COLOMBO, P. Lecithin/chitosan controlled release nanopreparations of tamoxifen citrate: Loading, enzyme-trigger release and cell uptake. **Journal of Controlled Release**, v. 167, n. 3, p. 276–283, 2013.

93. DEHGHANI, F.; FARHADIAN, N.; GOLMOHAMMADZADEH, S.; BIRIAEE, A.; EBRAHIMI, M.; KARIMI, M. Preparation, characterization and in-vivo evaluation of microemulsions containing tamoxifen citrate anti-cancer drug. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, p. 479–489, 2017.

94. EL-LEITHY, E. S.; ABDEL-RASHID, R. S. Lipid nanocarriers for tamoxifen citrate/coenzyme Q10 dual delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 41, p. 239–250, 2017.

95. MAZUMDAR, S.; ITALIYA, K. S.; SHARMA, S.; CHITKARA, D.; MITTAL, A. Effective cellular internalization, cell cycle arrest and improved pharmacokinetics of Tamoxifen by cholesterol based lipopolymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 543, n. 1–2, p. 96–106, 2018.

96. MOREIRA, T. S. Síntese de Nanopartículas Poliméricas por polimerização Radicalar (RAFT) para vetorização biodirigida de Tamoxifeno. 226p. (Tese de Doutorado). Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

97. CHANDANOS, E.; LINDBLAD, M.; RUBIO, C. A.; JIA, C.; WARNER, M.; GUSTAFSSON, J. Å.; LAGERGREN, J. Tamoxifen exposure in relation to gastric adenocarcinoma development. **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 7, p. 1007–1014, 2008.

98. HUH, W. J.; KHURANA, S. S.; GEAHLEN, J. H.; KOHLI, K.; WALLER, R. A.; MILLS, J. C. Tamoxifen induces rapid, reversible atrophy, and metaplasia in mouse stomach. **Gastroenterology**, v. 142, n. 1, p. 21–24.e7, 2012.

99. SHAGUFTA; AHMAD, I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 515–531, 2018.

100. KEVADIYA, B. D.; THUMBAR, R. P.; RAJPUT, M. M.; RAJKUMAR, S.; BRAMBHATT, H.; JOSHI, G. V.; DANGI, G. P.; MODY, H. M.; GADHIA, P. K.; BAJAJ, H. C. Montmorillonite/poly(-caprolactone) composites as versatile layered material: Reservoirs for anticancer drug and controlled release property. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 1, p. 265–272, 2012.

101. NAJEH, M. K. (2016). Processo de preparação de nanopartículas poliméricas contendo citrato de tamoxifeno e curcumina. Int. CL A61K 9/51; A61K 47/30; A61K 31/12; A61K 31/138; A61P 35/00. BR 102016024495. 20 out. 2016, 02 mai. 2018. Instituto da Propriedade Industrial, Paraná.

102. BARBIERI, S.; SONVICO, F.; COMO, C.; COLOMBO, G.; ZANI, F.; BUTTINI, F.; BETTINI, R.; ROSSI, A.; COLOMBO, P. Lecithin/chitosan controlled release nanopreparations of tamoxifen citrate: Loading, enzyme-trigger release and cell uptake. **Journal of Controlled Release**, v. 167, n. 3, p. 276–283, 2013.

Reivindicações

1. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS **caracterizado por** ser constituído de composições farmacêuticas contendo um composto anticancerígeno adsorvido e/ou intercalado entre as lamelas de uma matriz formada por argilomineral preferencialmente a montmorilonita modificada com superfície organofilizada com fosfatidilcolina (Lipoid® S100).

2. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** ter em sua composição a proporção em peso (m/m) do composto anticancerígeno tamoxifeno em relação a matriz montmorillonita organofilizada com fosfatidilcolina (Lipoid® S100) , 0,16:1, 0,20:1, 0,25:1, 0,30:1, 0,40:1, 0,50:1, 0,60:1, 0,70:1, 0,8:1, 0,9:1, 1:1, preferencialmente abrangendo todos os intervalos das concentrações citadas.

3. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** conter o fármaco intercalado por quaisquer porcentagens variando de 0 a 100 em relação ao peso do material, na nanoestrutura da argila, em disposições espaciais distintas, perfazendo um aumento de lamela em qualquer tamanho.

4. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** conter o fármaco adsorvido na matriz da argila ou no material de suporte fosfatidilcolina, sob quaisquer porcentagens variando de 0 a 100 em relação ao peso do material organofilizados, na nanoestrutura, em disposições espaciais distintas.

5. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1 e 4, **caracterizado por** um pó resultante de cor branco ao amarelo, similar à cor do material de reforço, matriz e fármaco de origem.

6. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1 a 4 **caracterizado por** conter uma proporção em peso do composto de reforço fosfatidilcolina e do insumo farmacêutico ativo tamoxifeno de cerca de 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10 (p/p %), abrangendo todos os intervalos das concentrações citadas.

7. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** formar um sistema homogêneo e estruturalmente organizado, em nível molecular, em uma única ou múltiplas fases cristalina ou amorfa, onde um fármaco se encontre adsorvido em qualquer parte da matriz.

8. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** formar um compósito heterogêneo, estruturalmente organizado, em nível molecular, em uma ou mais fases cristalinas e amorfas, onde um fármaco se encontre adsorvido em qualquer parte do compósito.

9. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** conter fosfatidilcolina de soja, inclui a troca deste, por qualquer desses que seguem, lisofosfatidilcolina, lauroil-lisofosfatidilcolina, miristoil-lisofosfatidilcolina, palmitoil-lisofosfatidilcolina, oleoil-lisofosfatidilcolina, linoleoil-lisofosfatidilcolina,

linolen-oil-lisofosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol derivado da soja, glicerofosfocolina, sal monossódico do ácido 1,2 palmitoil-fosfatídico (DPPA-Na), esfingomielina derivada de ovo.

10. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** conter fosfatidilcolina de origem natural com porcentagem de fosfatidilcolina 97% com variadas composições de ácido palmítico de 12 a 17%, ácido esteárico de 2 a 5%, ácido oleico de 7 a 12 %, ácido linoleico de 59 a 70% e ácido linolênico de 5 a 8 %.

11. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** fosfatidilcolina que contém 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40 ou mais carbonos, saturados ou insaturados.

12. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** conter o fármaco tamoxifeno que é adsorvido e/ou intercalado com o sal citrato de tamoxifeno.

13. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** um sistema que é utilizado em neoplasias, preferencialmente câncer de pele, câncer de próstata, câncer de cólon e reto, câncer de pulmão, câncer de estômago, câncer endometrial, câncer de pâncreas, câncer de fígado, câncer de intestino, câncer de boca, leucemia.

14. COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado por** possuir aplicação em humanos ou animais.

Figuras

Figura 1

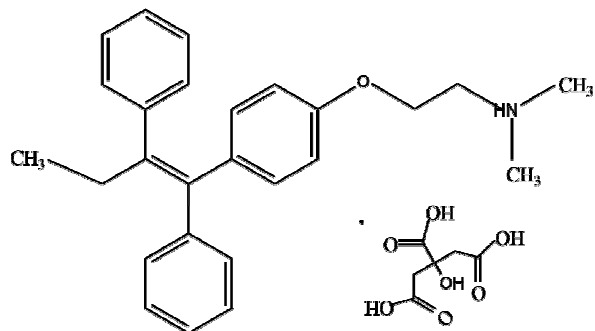


Figura 2

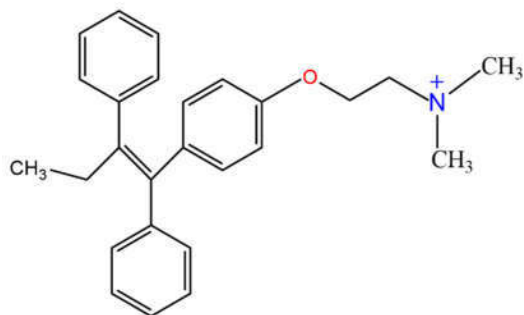


Figura 3

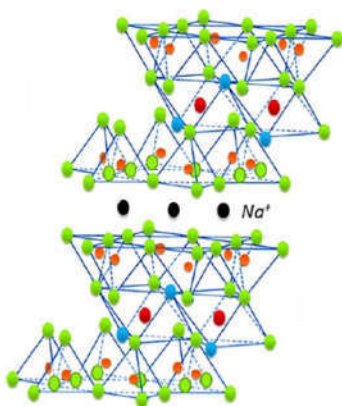


Figura 4

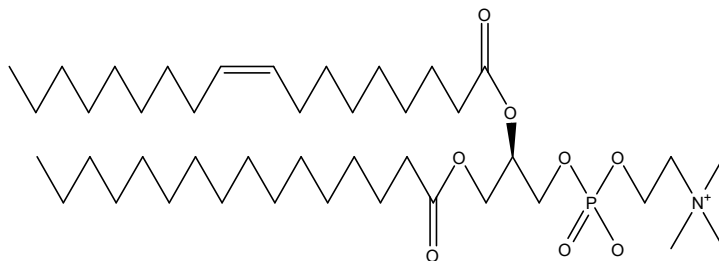


Figura 5

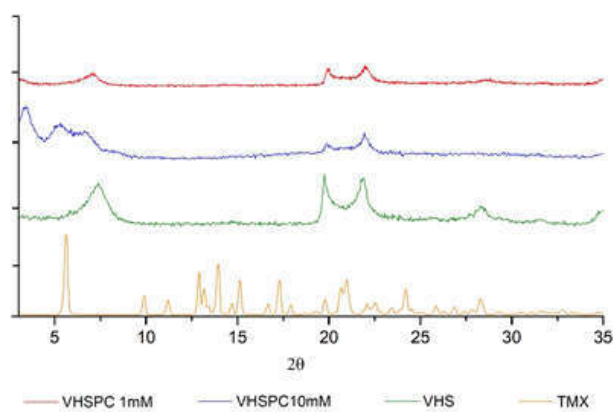


Figura 6

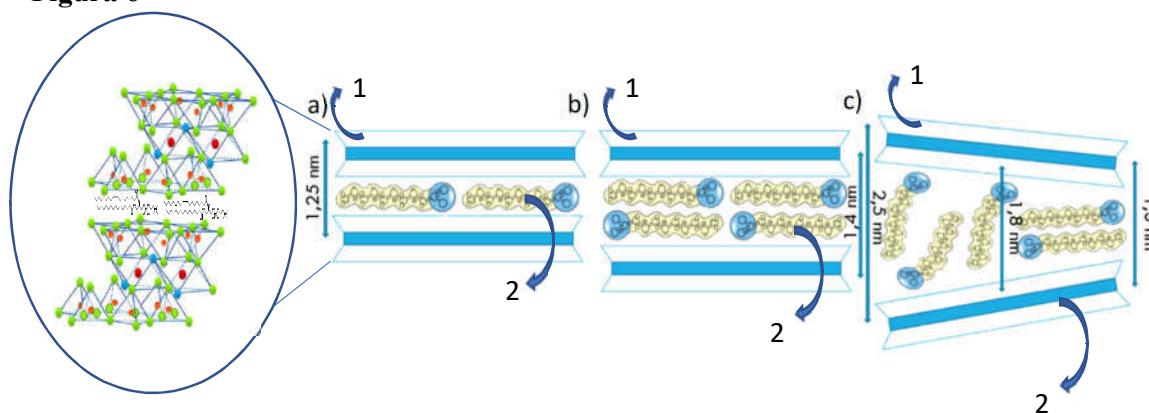


Figura 7

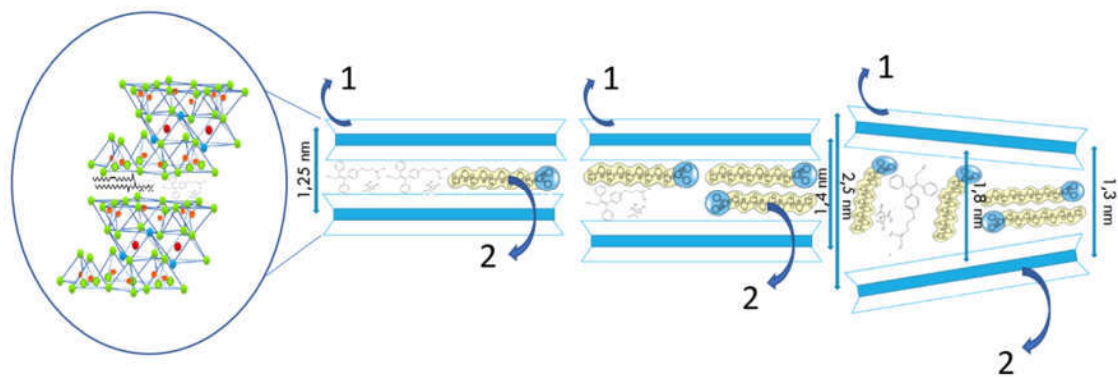


Figura 8

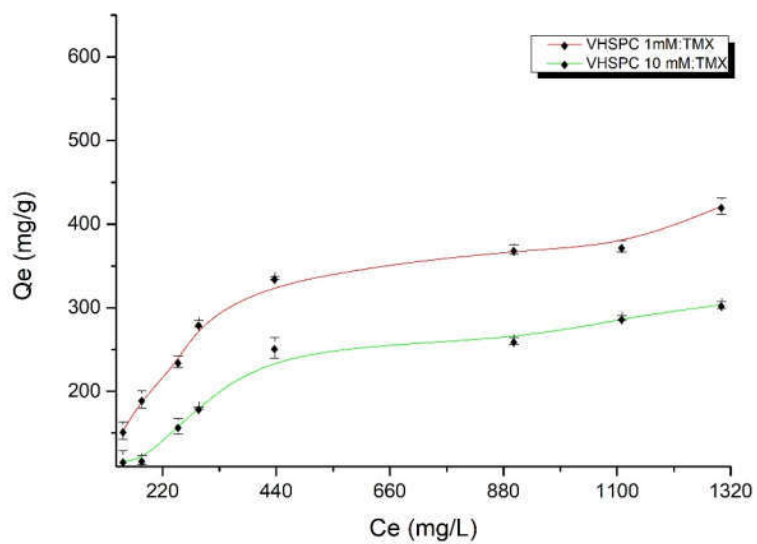


Figura 9

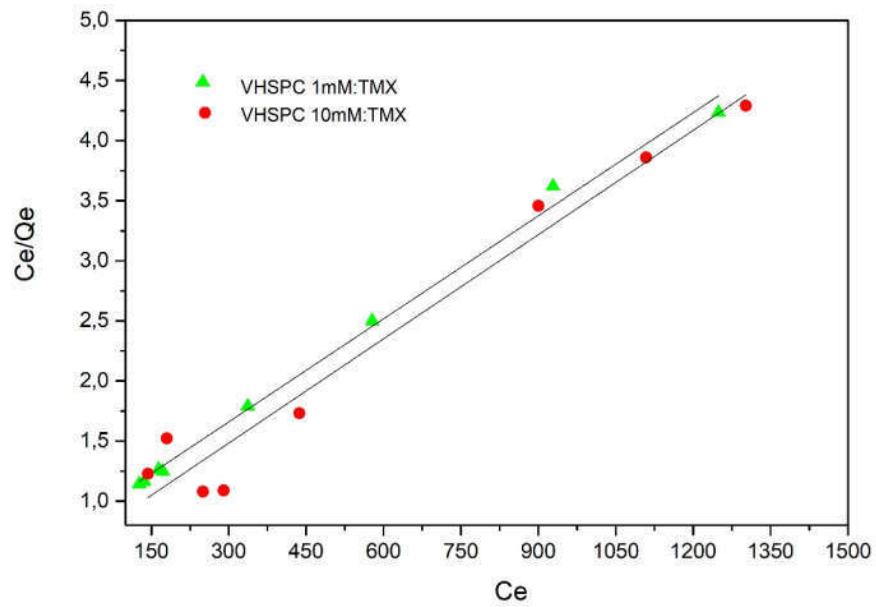


Figura 10

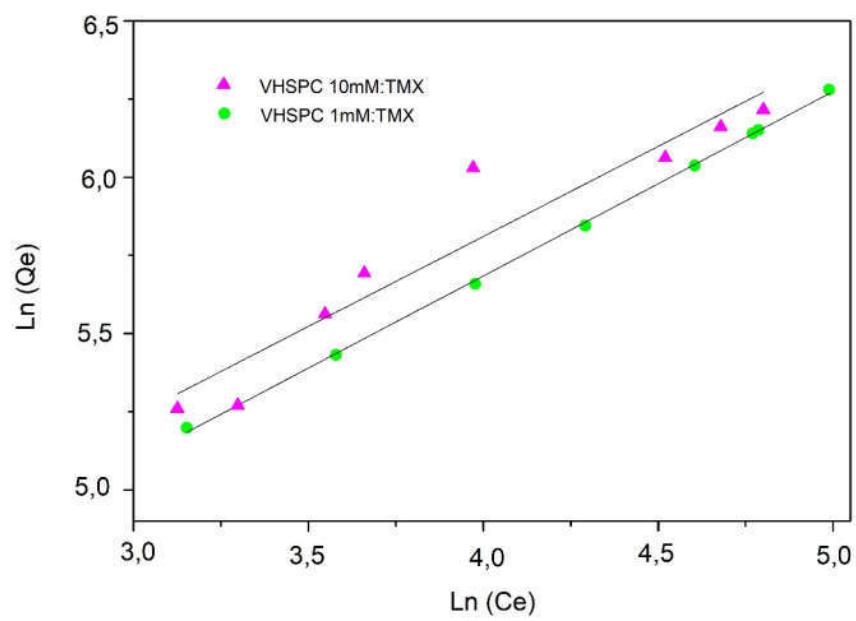


Figura 11

Amostra	Langmuir			
	Q _e (exp) (mg.g ⁻¹)	Q(máx)	R ²	RL
VHSPC 1mM:TMX	555,23	561,79	0,9908	0,0441
VHSPC 10 mM:TMX	303,62	346,02	0,9564	0,4172

COMPÓSITO HÍBRIDO FARMACÊUTICO NANOESTRUTURADO PARA INCREMENTO DA TAXA DE DISSOLUÇÃO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ANTITUMORAIS

A presente invenção refere-se a um produto farmacêutico nanoestruturado para liberação controlada de fármacos. Mais especificamente formado a partir de argilomineral montmorilonita contendo fosfolípido de membrana fosfatidilcolina, modificando a estrutura inicial do argilomineral pela organofilização, para inserção estrutural de ingrediente ativo, na forma de intercalação e/ou adsorção. O material irá aumentar o controle da liberação do ativo e melhorar a taxa de dissolução do mesmo, uma vez que o ativo possui vários problemas físico-químicos e biofarmacêuticos e o resultado da junção desses componentes será primordial para um resultado terapêutico eficaz, abrangendo a química experimental pelo conhecimento profundo de formação e desenvolvimento, bem como dos processos tecnológicos envolvidos. Este sistema consiste em um novo excipiente para obtenção de formulações de administração oral para tratamento do câncer de mama em mulheres pré e pós menopáusicas.