



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102017007322-0 A2

(22) Data do Depósito: 10/04/2017

(43) Data da Publicação: 30/10/2018



(54) Título: ESPUMA SÓLIDA NANOPOROSA
HIDROSSOLÚVEL PARA LIBERAÇÃO
CONTROLADA DE DROGAS EM MUCOSAS

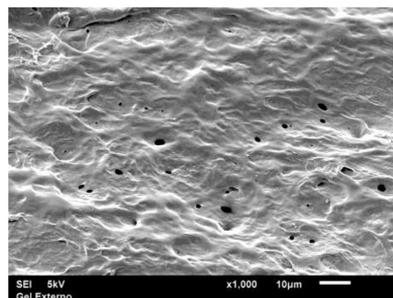
(51) Int. Cl.: A61K 47/36; A61K 47/58; A61K
9/12; C12N 11/02

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS

(72) Inventor(es): KÁTIA FLÁVIA FERNANDES
SILVA; MARCOS ANTÔNIO PEREIRA JÚNIOR

(85) Data do Início da Fase Nacional:
10/04/2017

(57) Resumo: Trata a presente invenção de uma espuma sólida nanoporosa e hidrossolúvel que apresenta a capacidade de imobilização e liberação de moléculas bioativas de forma controlada, tendo como principal alvo de liberação as mucosas. A espuma sólida possui em sua formulação o álcool povinílico e o polissacarídeo extraído da goma do cajueiro, que são materiais atóxicos, biocompatíveis e biodegradáveis, sendo o polissacarídeo obtido de fontes renováveis. O material pode ser utilizado em diversas áreas, como a indústria farmacêutica, de alimentos, embalagens, hospitalar, esporte e lazer, entre outras.



ESPUMA SÓLIDA NANOPOROSA HIDROSSOLÚVEL PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS EM MUCOSAS

Campo da Invenção

[001] Refere-se a presente invenção a um material do tipo espuma, sólida, nanoporosa, hidrossolúvel, desenvolvida com base na associação de um polímero sintético o álcool polivinílico (PVA) e um polissacarídeo extraído da goma do cajueiro (PEJU), visando sua aplicação em liberação controlada de moléculas bioativas em mucosas.

[002] Dentre várias possibilidades de aplicação desta espuma em diferentes indústrias, destacam-se as formulações para liberação de medicamentos, balas e confeitos, também como embalagem tipo “bandeja de isopor” para produtos desidratados, veículo para liberação de moléculas antibacterianas para inibição da formação de biofilmes bacterianos em equipamentos e instrumentos hospitalares, veículo para liberação de moléculas aromatizantes, corantes, veículo para liberação de moléculas bioativas com efeito inseticida ou larvicida, formulação de isca flutuante para pesca esportiva, entre outras.

Fundamentos da Invenção e Estado da Técnica relacionada

[003] A espuma sólida nanoporosa hidrossolúvel constitui-se de um material totalmente atóxico, biocompatível e biodegradável. A invenção possui a vantagem de ser constituída pela blenda de dois polímeros biocompatíveis e biodegradáveis, um sintético – o álcool polivinílico (PVA) e um natural – o polissacarídeo extraído da goma do cajueiro (PEJU), sendo este último proveniente de fonte renovável. A utilização do polissacarídeo extraído da goma do cajueiro é viável, pois essa planta é muito abundante nas regiões norte e nordeste do Brasil e está presente em todo território nacional. Uma árvore pode produzir cerca de 120 Kg de goma por ano, o que torna essa goma um potencial produto para utilização em escala industrial. Já o PVA é um dos polímeros sintéticos mais utilizados, devido sua atoxicidade e biocompatibilidade, sendo seu preço entre os mais baixos entre os polímeros sintéticos.

[004] Uma grande variedade de drogas é administrada por via oral tendo sua absorção no intestino. A passagem pelo trato gastrointestinal retarda o início do

efeito da droga no organismo devido à farmacocinética nas fases de absorção e distribuição até o tecido/órgão alvo. Neste caso, vias alternativas de administração de drogas que levem ao efeito mais rápido são muito importantes. Outro ponto importante a ser considerado são as drogas de metabolização rápida (por exemplo, a ocitocina utilizada no tratamento do autismo), ou cuja concentração decai durante o dia, demandando múltiplas aplicações (por exemplo, a insulina utilizada no tratamento do Diabetes), ou ainda, que sejam largamente metabolizadas/inativadas na primeira passagem pelo fígado (exemplo, o propranolol usado no tratamento da hipertensão). Tais drogas teriam vantagens farmacológicas se pudessem ser administradas por via que permitisse sua liberação contínua, em doses controladas, por períodos prolongados, com introdução direta na corrente sanguínea.

[005] As mucosas são altamente vascularizadas e representam uma via de absorção rápida, que disponibilizam a droga na circulação sem terem que passar pelo fígado, como ocorre na absorção intestinal das drogas ministradas por via oral. As mucosas são, portanto, um tecido de interesse para desenvolvimento de formulações farmacêuticas de liberação controlada.

[006] Portanto, o objeto da invenção é direcionado, mas não se restringe, à indústria farmacêutica, para liberação controlada de drogas. O objeto desta patente é atóxico e biocompatível. O material apresenta aderência à superfície das mucosas e a umidade presente nos locais da aplicação leva à dissolução lenta do material que é hidrossolúvel, e como isso, à liberação gradual do medicamento, podendo, portanto atuar como veículo para liberação contínua neste tecido. A capacidade de adesão às mucosas e dissolução lenta neste ambiente, bem como o processo de produção da espuma sólida nonoporosa permite classifica-la com suporte para a liberação lenta e constante de drogas e moléculas bioativas.

[007] A natureza porosa da invenção permite a imobilização de drogas e moléculas bioativas em seus poros e em função do controle da sua hidrossolubilidade durante a síntese, o que permite também controlar que a droga seja liberada de forma gradual. A espuma hidrossolúvel pode atuar como

suporte para o aprisionamento da droga em substituição aos métodos convencionais de administração de algumas drogas de liberação controlada, neste caso utilizando as mucosas como tecido alvo para a absorção.

[008] Uma vantagem adicional da espuma sólida nanoporosa que define sua excelente aplicação para liberação de moléculas bioativas se deve ao fato do processo de síntese permitir o controle da hidrosolubilidade, que se reflete na capacidade de dissolução do material, no controle da porosidade, bem como o controle da forma final da espuma, a partir de modificações na formulação e na moldagem final. Tais alterações terão como consequência o controle da velocidade da liberação contínua da molécula de interesse. Além disso, a versatilidade dos produtos finais obtidos variando a formulação, como por exemplo, a variação no tamanho dos poros de dimensões que variam de milímetros, micrômetros e nanômetros, bem como de apresentar solubilidade variada em água, define que a espuma sólida possa ser empregada em diversas indústrias, garantindo uma grande versatilidade de aplicações em diversos ramos industriais.

[009] A figura 1 apresenta uma vista macroscópica superior da espuma sólida com aproximadamente 6 cm de diâmetro. A espuma apresenta coloração branca e aspecto macroscópico semelhante ao Poliestireno Expandido- EPS (isopor) comercialmente disponível no mercado

[010] Como já dito, o formato da espuma sólida é moldável e será determinado pelo molde utilizado no processo de produção, podendo ter seu tamanho, diâmetro e forma definidos pelo tipo de aplicação a ser utilizado. Esta característica favorece o emprego da espuma para comercialização na indústria farmacêutica, hospitalar, de alimentos, brinquedos, esporte e lazer, entre outras.

[011] A figura 2 apresenta uma vista lateral macroscópica da espuma sólida nanoporosa e hidrossolúvel com 1,3 cm de comprimento e uma vista superior com 0,8 cm de diâmetro em formato cilíndrico conforme determinado pelo molde utilizado.

[012] A figura 3 apresenta uma vista da superfície externa da espuma sólida em imagem de microscopia eletrônica de varredura com aumento de 1000 vezes,

demonstrando os poros e nanoporos na face externa do material. A figura 4 apresenta uma vista interna da espuma sólida com aumento de 1000 vezes, demonstrando os poros e nanoporos na matriz interna do material, evidenciando a possibilidade de imobilização de drogas e biomoléculas por aprisionamento na matriz da espuma sólida.

[013] A espuma sólida nanoporosa com altura pré-definida no teste de compressão apresentou valores rigidez de 112,4 ($\pm 17,9$) N/mm, dureza de 140,9 ($\pm 4,3$) N e tenacidade de 26,7 ($\pm 4,3$) kgf.mm. O material não apresentou resiliência que é a capacidade de um material absorver energia quando ele é deformado e depois, com o descarregamento, ter essa energia recuperada. Estas propriedades mecânicas caracterizam o material como uma espuma sólida de acordo com a definição internacional.

Descrição Detalhada da Invenção

[014] O material da invenção foi desenvolvido a partir da solubilização de 1 a 6 g de PVA em 100 mL de água destilada e mantida sob agitação a temperaturas entre 37 a 90°C. Após a solubilização foram adicionados de 1 a 10 g de PEJU (polissacarídeo extraído da goma do cajueiro) e a mistura foi agitada até a solubilização. Ao final da solubilização dos polímeros a solução foi levada a temperatura ambiente (± 20 a 35°C) e realizada a adição de 5 mL de agente oxidante em concentrações entre 0,01 a 1,0 mol L⁻¹ e mantida sob agitação durante 10 a 20 min. Após este período foram adicionados 10 mL de ácido forte 1 mol L⁻¹ e mantida sob agitação durante 10 a 20 min. Foram adicionados 0,1 g de agente umectante (poliol) e a mistura mantida em agitador magnético pelo tempo necessário para dissolução de todo material sólido e a formação de um hidrogel homogêneo. Para polimerização o hidrogel foi vertido em placas de poliestireno em proporção variando de 0,1 a 10 mL/cm² e deixado em repouso por tempo suficiente para secagem, a 30°C. O filme obtido após a secagem foi solubilizado em água destilada utilizando um agitador magnético, no período necessário para completa solubilização e recuperação do hidrogel. Em seguida foram vertidos em formas e mantidos a -80°C em freezer Panasonic (EUA) por 12 a 72 horas. Após esse período o material foi submetido a liofilização para

obtenção da espuma sólida nanoporosa e hidrossolúvel.

Exemplos

[015] A espuma sólida nanoporosa e hidrossolúvel pode ser usada na indústria farmacêutica, na liberação controlada de drogas. Devido a sua adesão a mucosas e hidrossolubilidade a espuma pode ser comercializada em forma de blister com a insulina aprisionada para tratamento do Diabetes, sendo necessário apenas o indivíduo introduzir o blister na mucosa nasal ou oral para dissolução gradual e liberação de forma contínua da droga na mucosa, onde será absorvida e lançada na corrente sanguínea.

[016] A espuma sólida nanoporosa e hidrossolúvel pode ser usada para liberação de moléculas bioativas para controle de larvas do *mosquito Aedes aegypti*. Como apresenta solubilidade controlada em água o consumidor deverá adquirir a espuma sólida contendo moléculas bioativas contra as larvas e adicionar a recipientes e locais com água parada, por exemplo, colocar em pratos de vasos, calhas e ralos preventivamente. Como a dissolução é gradual, a espuma realiza a liberação controlada das moléculas bioativas impossibilitando o desenvolvimento das larvas.

REIVINDICAÇÕES

1. Espuma sólida nanoporosa hidrosolúvel caracterizada por possuir presença de poros e nanoporos em sua matriz estrutural e pela capacidade de solubilizar em água;
2. Espuma sólida nanoporosa hidrosolúvel, de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por possuir matriz polimérica possuir em sua composição PEJU (polissacarídeo extraído da goma do cajueiro) obtido a partir da goma exsudada por plantas do gênero *Anacardium*;
3. Espuma sólida nanoporosa hidrosolúvel caracterizada por possuir a quantidade de PEJU empregado na formulação da espuma sólida pode variar entre 1 – 10g podendo ser ajustada dependendo da finalidade e característica desejada para o material;
4. Espuma sólida nanoporosa hidrosolúvel caracterizada por possuir a massa de álcool polivinílico (PVA) empregada para formulação da espuma sólida, compreende a faixa de 1 – 6g, podendo ser ajustada dependendo da finalidade e característica desejada para o material.
5. Espuma sólida nanoporosa hidrosolúvel caracterizada por possuir a espuma sólida emprega em sua formulação um agente oxidante nas concentrações podem variar de 0,01 – 1 mol L⁻¹;
6. Espuma sólida nanoporosa hidrosolúvel caracterizada por possuir a presença de poros e nanoporos, que podem ser controlados com variações na formulação do material;
7. Espuma sólida nanoporosa hidrosolúvel caracterizada por possuir uma matriz sólida macroscópica morfologicamente porosa, com poros que se localizam na face externa e interna do material possibilitando a imobilização de moléculas bioativas e drogas;
8. Espuma sólida nanoporosa hidrosolúvel, de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que o material pode ser formulado com tamanho e forma definidos pelo molde de acordo com a finalidade e característica desejada para aplicação;

9. Espuma sólida nanoporosa hidrosolúvel caracterizada pelo fato de que o material apresenta hidrossolubilidade e a mesma pode ser controlada com ajustes na formulação;
10. Espuma sólida nanoporosa hidrosolúvel caracterizada por apresentar características de compressão com rigidez de 112,4 (\pm 17,9) N/mm, dureza 140,9 (\pm 4,3) N e tenacidade 26,7 (\pm 4,3) kgf.mm, para uma amostra nanoporosa com dimensões estabelecidas.

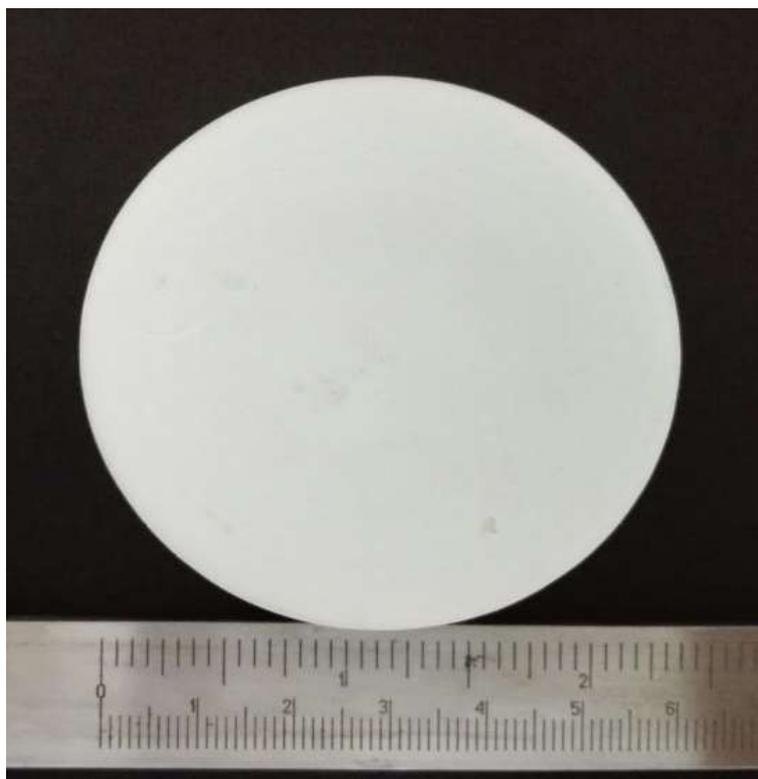


Figura 1

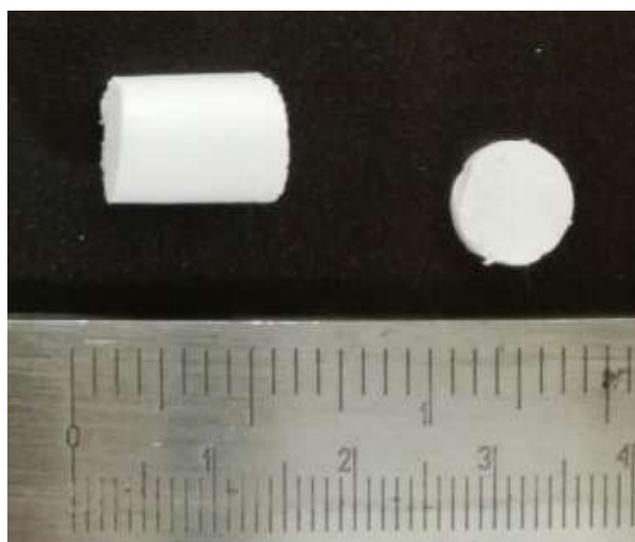


Figura 2

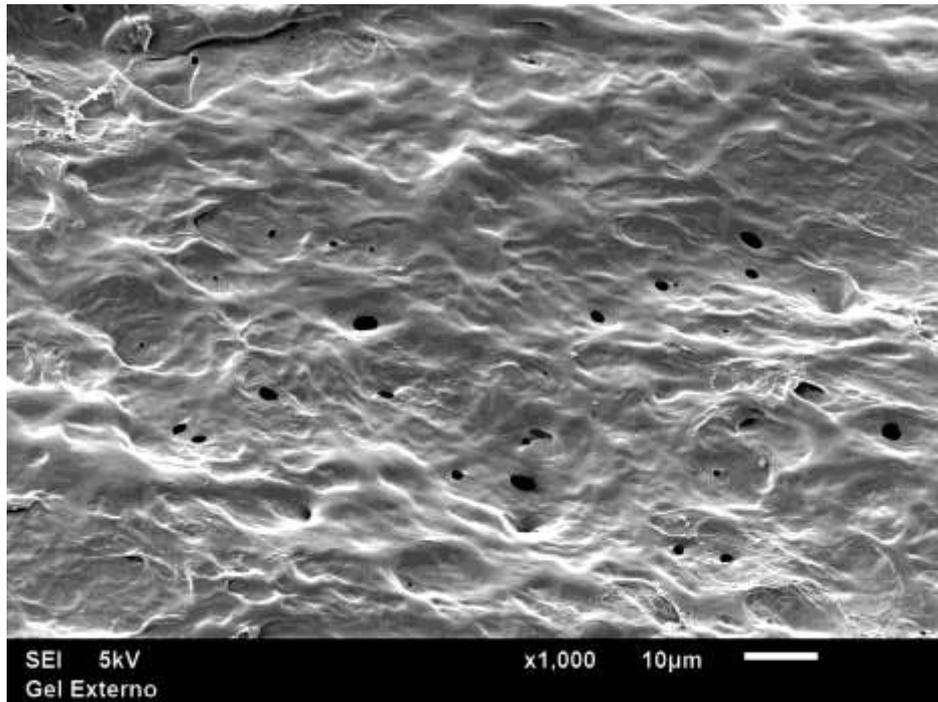


Figura 3

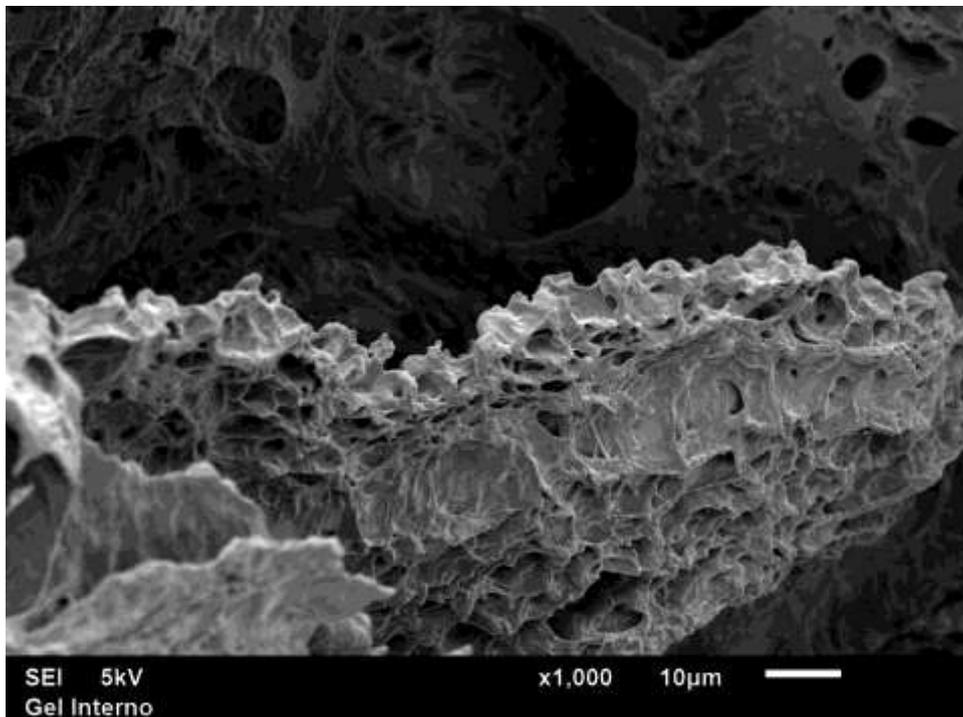


Figura 4

RESUMO

ESPUMA SÓLIDA NANOPOROSA HIDROSSOLÚVEL PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS EM MUCOSAS

Trata a presente invenção de uma espuma sólida nanoporosa e hidrossolúvel que apresenta a capacidade de imobilização e liberação de moléculas bioativas de forma controlada, tendo como principal alvo de liberação as mucosas. A espuma sólida possui em sua formulação o álcool povinílico e o polissacarídeo extraído da goma do cajueiro, que são materiais atóxicos, biocompatíveis e biodegradáveis, sendo o polissacarídeo obtido de fontes renováveis. O material pode ser utilizado em diversas áreas, como a indústria farmacêutica, de alimentos, embalagens, hospitalar, esporte e lazer, entre outras. A variedade de aplicações se deve ao fato da espuma apresentar poros de dimensões que variam de milímetros, micrômetros e nanômetros, e por apresentar solubilidade controlada em água, permitindo que seja empregada em diversas indústrias, garantindo uma grande versatilidade de aplicações. O formato moldável pode ser definido pelo tipo de aplicação a ser utilizada e a presença de poros com diâmetros que podem ser controlados com modificações na formulação permitem a imobilização de drogas e moléculas bioativas para aplicações diversas.