



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

(21) BR 102015027337-1 A2

(22) Data do Depósito: 28/10/2015

(43) Data da Publicação: 22/08/2017



\* B R 1 0 2 0 1 5 0 2 7 3 3 7 A

(54) **Título:** BLENDAS POLIMÉRICAS MUCOADESIVAS PARA LIBERAÇÃO PROLONGADA DE FÁRMACOS

(51) **Int. Cl.:** A61K 47/36; A61K 9/00

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

(72) **Inventor(es):** JOSÉ LAMARTINE SOARES SOBRINHO; MARCIANA SOCORRO FERREIRA CORDEIRO; LAISA LIS FONTINELE DE SÁ; CAMILA MARIA BARROS DA SILVA; FLÁVIA RAQUEL LUCENA DE SOUZA; LÍVIO CÉSAR CUNHA NUNES; EDSON CAVALCANTI DA SILVA FILHO; PEDRO JOSÉ ROLIM NETO; MÔNICA FELTS DE LA ROCA SOARES

(57) **Resumo:** BLENDAS POLIMÉRICAS MUCOADESIVAS PARA LIBERAÇÃO PROLONGADA DE FÁRMACOS A presente patente de invenção caracteriza-se por um novo excipiente, contendo uma mistura processada de dois polímeros de origem natural, cuja tecnologia, aplicada à sua obtenção, foi responsável pelo surgimento de um material único, em relação às suas características de mucoadesividade e de liberação de fármacos, sendo, portanto, de potencial utilidade para o mercado farmacêutico, relativo ao desenvolvimento de formulações mucoadesivas de liberação controlada de fármacos, incluindo comprimidos, pastilhas, pellets, cremes, etc. Os polímeros utilizados como matéria-prima para o desenvolvimento deste excipiente são a goma do cajueiro (*Anacardium occidentale*) e a quitosana, encontrados de forma abundante na biodiversidade presente no Nordeste do Brasil, com elevada capacidade produtiva, e, por conseguinte, de grande importância a sua aplicação na indústria farmacêutica, como matéria-prima para obtenção do novo excipiente, o que seria fenomenal para o mercado regional e nacional. O produto tem, por objetivo, servir de base para o desenvolvimento de mater(...)

Palavras-chave	INPI	USPTO	EPO	WIPO
Chitosan AND Cashew gum	0	0	1	0
Chitosan AND Cashew gum AND Modified Release	0	0	0	0
Chitosan AND Cashew gum AND Mucoadhesion	0	0	0	0
Chitosan AND Cashew gum AND Modified Release AND Mucoadhesion	0	0	0	0

Legenda: INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial); USPTO (United States Patent Trademark Office); EPO (European Patent Office)

## BLENDA POLIMÉRICA MUCOADESIVA PARA LIBERAÇÃO PROLONGADA DE FÁRMACOS

### Campo da Invenção

01. A presente patente de invenção caracteriza-se por um novo excipiente contendo uma mistura processada de dois polímeros de origem natural (blenda polimérica), que após processamento tecnológico torna-se um novo material químico. Os polímeros utilizados como matéria-prima para o desenvolvimento deste excipiente são a goma do cajueiro (*Anacardium occidentale*) e a quitosana. O produto tem por objetivo ser um excipiente para desenvolvimento de produtos de aplicação tópica (de uso interno e/ou externo ao corpo humano), a ser utilizado em qualquer local de ação, incluindo boca, vagina, estômago, couro cabeludo, etc, com a finalidade de permitir uma liberação modificada de fármacos e/ou ativos cosméticos, ou mesmo, ser um excipiente para formulações farmacêuticas sem ativos farmacológicos, devido a suas propriedades mucoadesivas diferenciadas. A presente patente de invenção caracteriza-se por um novo excipiente funcional que tem características de desempenho únicas, sendo estas características as de mucoadesividade e/ou liberação modificada de fármacos, com maior *performance* do que os dois polímeros naturais utilizados isolados e/ou associados sem processamento tecnológico, com aplicação em medicamentos, cosméticos e demais produtos para a saúde.

### Fundamentos da Invenção

02. A goma de cajueiro é um polímero natural obtido a partir do exsudato de árvores da espécie *Anacardium occidentale*, trata-se de um heteropolissacarídeo ácido ramificado, composto principalmente de galactose, além de arabinose, glicose, ramnose, manose e ácido glicurônico em menores proporções (Paula, Heatley, Budd - 1998; Mothé, Freitas - 2013;

Oliveira, Paula - 2014). A goma do cajueiro apresenta coloração amarela, é solúvel em água e possui grande potencial de industrialização (Oliveira, 2008). Suas características são semelhantes as da goma arábica, sendo utilizada na área cosmética, farmacêutica e alimentícia. Na área farmacêutica apresenta propriedade aglutinante e aplicação em liberação de fármacos, além de apresentar capacidade adesiva (Mothé, Freitas - 2013; Luo, Wang - 2014).

03. A quitosana é um polissacarídeo catiônico obtido a partir da desacetilação alcalina da quitina, constituinte majoritário em exoesqueletos de insetos, crustáceos e parede celular de fungos (Klaveness *et al.*, 2004). É um polímero insolúvel em meio aquoso, porém facilmente se dissolve em soluções de ácidos fracos diluídos devido à protonação de seus grupos amino, sendo o ácido acético o solvente mais empregado. Seu grau de desacetilação e massa molar dependem das fontes naturais de matéria-prima e dos métodos de preparação. A quitosana utilizada neste trabalho tinha um grau de desacetilação de 75%. A quitosana comercial tem uma massa molar média na faixa de  $1,0 \times 10^5$  -  $1,2 \times 10^6$  Daltons. (Klaveness *et al.*, 2004; Pillai, Paul, Sharma - 2009). É um produto de baixo custo, renovável e biodegradável, de grande importância econômica, incluindo seu uso em formulações cosméticas ou medicinais, devido suas propriedades adesivas, além da liberação modificada de fármacos (Sogias, Williams, Khutoryanskiy - 2012).

04. O novo excipiente funcional descrito por meio desta patente apresenta características de físico-químicas e de performance únicas, ou seja, o processamento realizado na mistura a base das matérias-primas goma do cajueiro e quitosana torna o produto obtido, neste caso o excipiente funcional, de melhor desempenho do que as matérias-primas isoladas e do que a simples mistura física destes dois polímeros naturais, sem processamento. O desempenho citado se refere ao incremento das propriedades mucoadesivas e/ou de liberação de fármacos.

05. A presente patente de invenção apresenta como forma de exemplificar o ganho de *performance* da utilização do novo excipiente um estudo de caso da aplicação deste novo excipiente com o fármaco pilocarpina. Neste estudo de caso o novo excipiente foi incorporado a formulação para o desenvolvimento de um produto mucoadesivo contendo pilocarpina, um alcaloide presente nas folhas do *Pilocarpus jaborandi*, em suma, um produto silagogo, utilizado, sobretudo na xerostomia, sendo utilizado como exemplo da mucoadesividade em superfície bucal e liberação modificada deste fármaco, frente aos polímeros isolados e a mistura física sem utilização do processo descrito posteriormente.

#### **Breve Descrição da Invenção**

06. A indústria farmacêutica, cosmética e de produtos para a saúde, são reguladas por uma Agência Sanitária, no caso do Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma autarquia federal. Tais indústrias necessitam sempre desenvolver produtos de melhor *performance* clínica, atualizando o seu portfólio de produtos e ampliando a competitividade do produto no mercado. O ideal é que este novo produto não tenha um custo agregado alto, porque isso dificulta a sua inserção e distribuição ao mercado. Para isso tais empresas buscam sempre novos excipientes desenvolvidos com a finalidade de agregar mais *performance* aos seus produtos, contudo esta *performance* sempre tem que ser aliada a segurança clínica do consumo destes excipientes pelas vias de administração propostas aos mesmos. A ANVISA monitora constantemente a segurança sanitárias destes produtos por meio da análise da documentação do registro e posteriormente da farmacovigilância.

07. O novo excipiente desenvolvido caracteriza-se por ser um produto resultante de um processo tecnológico entre dois polímeros naturais, já amplamente conhecidos e estudados, e altamente seguros clinicamente. Por

meio do processo tecnológico realizado na mistura das duas matérias-primas, a goma do cajueiro e a quitosana, o excipiente resultante deste processo apresenta novas características físico-químicas e de *performance* do que os polímeros isolados e em comparação com a simples mistura física destes polímeros, ou seja sem processamento tecnológico. O desempenho citado se refere no incremento das propriedades mucoadesivas e/ou de liberação de fármacos deste excipiente frente aos demais já citados.

08. Este novo excipiente desenvolvido possui, além de sua alta *performance*, alta segurança clínica e baixo custo de obtenção, o que permite às indústrias que necessitam de alternativas acessíveis e de qualidade para ampliar o seu portfólio de produtos, de serem empresas competitivas no mercado.

### Prospecção

09. Levantamento realizado no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), United States Patent Trademark Office (USPTO), European Patent Office (EPO), World Intellectual Property Organization (WIPO), utilizando as palavras-chave ‘Chitosan’, ‘Mucoadhesion’ e ‘Cashew gum’, sozinhas e associadas, encontradas nos resumos de patentes depositadas a partir de 1970, podem ser visualizados na Figura 1.

10. Apesar da grande pesquisa e patenteamento de produtos contendo quitosana, incluindo seu uso com propriedades mucoadesivas e como sistema de liberação modificada de fármacos, pouco se publicou atualmente sobre essas propriedades relacionadas à goma de cajueiro, portanto, a associação desta com a primeira, torna-se menos pesquisada ainda.

11. Quitosana com propriedades mucoadesivas ou como sistema de liberação de fármacos foi descrita anteriormente por duas patentes, uma norueguesa e outra brasileira, a primeira, de 2004, descreve a utilização de uma quitosana como agente mucoadesivo e capaz de liberar fármacos de

forma sustentada, utilizando agentes farmacológicos, como paracetamol, ibuprofeno e warfarina como modelos para exemplificar sua ação na liberação desses fármacos (Klaveness, *et al.*, 2004). A segunda, de 2007, descreve grânulos mucoadesivos contendo nano ou microesferas de quitosana com tal finalidade, além de seu processo de obtenção (Andrade, Ferreira da Silva & Martins, 2007).

12. Grandes bancos de dados como INPI, USPTO e WIPO não retornaram nenhuma patente com os descritores utilizados, e no EPO a única patente encontrada possuía apenas os termos quitosana e goma de cajueiro, não tendo relação, portanto, com formulações mucoadesivas e/ou liberação modificada de substâncias, tratando-se unicamente de adesivo para notebook cuja colagem se dá com o calor (Qiang, 2014).

### **Descrição Detalhada da Invenção**

13. A presente patente de invenção possibilitou a formação de um novo excipiente com características específicas de mucoadesividade e liberação modificada.

14. Para avaliar essas propriedades mucoadesivas e de liberação, o excipiente foi incorporado a uma forma farmacêutica para o desenvolvimento de um produto mucoadesivo contendo pilocarpina com objetivo de evidenciar suas características diferenciadas.

15. A obtenção do novo excipiente polimérico, por vezes denominado blenda polimérica devido processo de obtenção, ocorre com solubilização da goma do cajueiro em água destilada e da quitosana em solução de ácido acético a 2% seguida de agitação constante por 12 horas, após solubilização os líquidos são misturados na proporção de 1:1, a mistura foi rotaevaporada seguida por liofilização. Para liofilização, o material foi primeiramente congelado em ultrafreezer a  $-90^{\circ} \pm 5^{\circ} \text{C}$  por 24 h, e em seguida, liofilizado (Liotop<sup>®</sup>) sob pressão de 24  $\mu\text{mm}$  de Hg; vácuo  $220 \pm 2$  Vca por 96 h. A

metodologia desenvolvida segue adaptação de Grabovac, Guggi e Bemkop-Schurch (2005). O produto formado foi acondicionado em frascos-ampola hermeticamente fechados e armazenados em dessecador de vidro sob vácuo.

16. A caracterização dos sistemas e das misturas físicas foi realizada através de técnicas analíticas como Espectroscopia de Infravermelho (IV), Difração de Raios-X (DRX), Termogravimetria (TG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

17. Os espectros de absorção na região do infravermelho (4000 a 500  $\text{cm}^{-1}$ ) foram obtidos a partir de espectrofotômetro PerkinElmer® (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) (Miracle ATR, Pike Technologies Spectroscopic Creativity) com cristal de selênio, posteriormente os dados foram inseridos no OriginPro 8, para obtenção dos espectros de IV.

18. O espectro da quitosana (Figura 2) apresenta uma banda representativa do estiramento OH em  $3287 \text{ cm}^{-1}$ , sobreposta à banda de estiramento N-H; em  $3000\text{-}2900 \text{ cm}^{-1}$  ocorre a presença de bandas referentes ao estiramento de grupos C-H simétricos e assimétricos. É notada também uma deformação axial de C=O de amida por volta de  $1655 \text{ cm}^{-1}$  proveniente da unidade do monômero não desacetilado. Em  $1379 \text{ cm}^{-1}$  há uma banda referente a deformação angular simétrica de grupos  $\text{CH}_3$ , e na região entre  $1150\text{-}890 \text{ cm}^{-1}$  há uma banda larga referente a estrutura polissacarídica da quitosana, com as bandas em  $1076 \text{ cm}^{-1}$  referente a ligações éter (C-O-C) e em  $894 \text{ cm}^{-1}$  indicando a presença de ligações glicosídicas (Silva, 2014).

19. A goma do cajueiro (Figura 2) é composta principalmente de galactose e outros açúcares, distribuídos entre arabinose, glicose, ramnose, manose e ácido glicurônico e galacturônico (Oliveira, Paula *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2012). Devido a sua composição majoritária é identificado a semelhança do espectro de IV da galactose, seu espectro de IV (Figura 2) apresenta bandas referentes aos estiramentos O-H dos polissacarídeos no número de onda de  $3500 \text{ a } 3100 \text{ cm}^{-1}$ . Os sinais expressos em  $2945$  e  $2891 \text{ cm}^{-1}$

são atribuídos ao estiramento C-H. As bandas que aparecem em 1071 e 1070  $\text{cm}^{-1}$  estão relacionadas com o grupamento C-O e aquelas situadas em 1152 e 1142  $\text{cm}^{-1}$  são referentes às ligações glicosídicas entre os polissacarídeos (Mothé, Freitas - 2013).

20. Analisando o espectro de infravermelho da mistura física (Figura 3) da quitosana e goma do cajueiro apenas por diluição geométrica com auxílio de gral e pistilo, nota-se, um somatório das bandas de absorção dos polímeros em análise. Entretanto, comparando os polímeros individuais e mistura física com o novo excipiente desenvolvido (Figura 3), identificou-se o sinal expandido em 2800 a 3200  $\text{cm}^{-1}$  devido à presença e sobreposição de bandas presentes na goma do cajueiro e quitosana, onde ambos os polímeros apresentam vibrações nessa região. Na região referente às ligações glicosídicas entre os polissacarídeos as vibrações acontecem de forma menos intensa, nas demais regiões é nítido o surgimento de novas absorções caracterizando o excipiente polimérico com um novo comportamento na espectroscopia de infravermelho.

21. Na espectroscopia de infravermelho da mistura física/pilocarpina e no novo excipiente/pilocarpina (Figura 4), todas as outras regiões referentes às vibrações da pilocarpina são identificadas na espectroscopia.

22. As curvas DSC das matérias primas, misturas físicas e novo excipiente foram obtidas por meio de calorímetro Shimadzu<sup>®</sup>, modelo DSC-60, em atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , razão de aquecimento de 10<sup>°</sup>C. $\text{min}^{-1}$  numa faixa de temperatura de 25<sup>°</sup>C a 500<sup>°</sup>C. Para obtenção das análises de termogravimetria-TG foram o procedimento ocorreu em termobalança Shimadzu<sup>®</sup>, modelo DTG-60H, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo 50  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , em porta amostra de alumínio, sob razão de aquecimento de 10<sup>°</sup>C. $\text{min}^{-1}$  numa faixa de temperatura de 25<sup>°</sup>C a 600<sup>°</sup>C. Os experimentos de análise térmica (TG e DSC) foram executados com amostras contendo 2 e 4 mg ( $\pm 0,4$ ) para substâncias isoladas e em mistura

física, respectivamente. As curvas TG e DSC obtidas foram analisados por meio do software TA-60WS (Therma Analysis), versão 2.20 da Shimadzu®.

23. Na Figura 5 é observada a curva DSC da quitosana, onde ocorrem dois eventos bem característicos, sendo o primeiro um evento endotérmico referente à perda de água em 79.46 °C seguido de um evento exotérmico relacionado à degradação da amostra com  $T_{\text{onset}}$  270.89 °C, eventos estes confirmados pelas curvas TG (Figura 8). Ainda na Figura 5 no DSC da CG, foram identificados um pico endotérmico relativo a perda de água e dois picos exotérmicos relativos à decomposição da amostra, sendo estes referentes a saída de água fisisorvida (94 °C), e outros dois eventos correspondendo a decomposição do biopolímero, em temperaturas de 245 e 310 °C, respectivamente, comprovados pela curva TG (Figura 8).

24. Na mistura física/pilocarpina (Figura 6) dois eventos são identificados, um endotérmico típico da desidratação da amostra, seguido de um exotérmico iniciado em 255,38 °C relacionado à degradação da amostra. Na curva DSC da blenda/pilocarpina (Figura 6) um evento endotérmico referente a desidratação da amostra ocorre de 24,19 até 132,32 °C, seguido de um evento exotérmico iniciado em 185,12 °C representando a degradação da amostra.

25. Na curva DSC da mistura física/pilocarpina e novo excipiente polimérico/pilocarpina (Figura 6), o evento característico da fusão do fármaco desapareceu. Alguns excipientes farmacêuticos apresentam tal comportamento que pode significar miscibilidade dos componentes ou fortes interações devido ao aquecimento, tais eventos não significam necessariamente incompatibilidade da mistura (Costa *et al.*, 2013; Tiça *et al.*, 2011). Outros autores relatam que pode ocorrer a dissolução do fármaco na presença do aquecimento levando ao desaparecimento do evento característico da fusão (Tiça *et al.*, 2011).

26. As curvas TG foram obtidas em termobalança Shimadzu<sup>®</sup>, modelo DTG-60H, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo 50 mL.min<sup>-1</sup>, em porta amostra de alumínio, sob razão de aquecimento de 10 °C.min<sup>-1</sup> numa faixa de temperatura de 25 °C a 600 °C. O experimento foi executado com amostras contendo 2 e 4 mg ( $\pm 0,4$ ) para substâncias isoladas e em mistura física, respectivamente. As curvas TG obtidas foram analisados por meio do software TA-60WS (Therma Analysis), versão 2.20 da Shimadzu<sup>®</sup>.

27. Os eventos evidenciados nas curvas TG/DrTG dos polímeros individuais, mistura física, e blenda polimérica com a presença do fármaco (Figuras 7 e 8, respectivamente) foram descritos e corroborados com as curvas DSC.

28. Para avaliação do excipiente mucoadesivo desenvolvido, o mesmo foi introduzido em uma forma farmacêutica comprimido, a forma farmacêutica foi avaliada quanto à capacidade mucoadesiva e de liberação prolongada da mistura polimérica, com adição do fármaco cloridrato de pilocarpina através de técnicas bem descritas na literatura. Para objeto de comparação, foi submetido aos testes comprimidos formulados apenas com os polímeros isolados (quitosana e goma do cajueiro) com adição do fármaco e celulose microcristalina 110 como facilitador na obtenção dos comprimidos.

29. A metodologia da avaliação da força de mucoadesão da formulação embasou-se na metodologia adaptada de Perioli (2004), Hirata e Bruschi (2010), e Carvalho (2009). Inicialmente a força de mucoadesão ex-vivo foi avaliada por meio de um texturômetro mostrado na Figura 9, da marca TA. XT Plus, utilizando mucina de estômago suíno (tipo II) (Sigma-Aldrich<sup>®</sup>). O disco de mucina foi preparado por compressão de 250 mg de mucina de estômago suíno, com diâmetro de 13 mm. O disco foi colado com cianoacrilato sobre um suporte específico e umedecido com dispersão de mucina 8% (p/p) por um tempo de 30 s para assegurar o contato íntimo entre

a amostra e o disco. No probo do equipamento o comprimido foi colado com cianoacrilato (Figura 9). O teste foi iniciado com a adesão do comprimido ao disco, com uma força de 1 N, mantida por 60s. A força máxima adesiva (deslocamento) foi resultante da média de três medições ( $n = 3$ ). Todos os resultados obtidos estão na Figura 10. Para a formulação blenda polimérica/pilocarpina foi obtido uma força de  $0,6463N \pm 0,02$ , força essa superior as demais formulações (Figura 10).

30. Outra metodologia abordada na avaliação mucoadesiva da formulação da presente patente de invenção é a quantificação do tempo de mucoadesão. A metodologia realizada foi adaptada de Perioli (2004), Mishra e Ramteke (2011), e Nagaveni (2013). A análise foi realizada (em triplicada) em dissolutor Nova Ética. Em cada cuba, uma mucosa de porco foi aderida na superfície lateral interna com cola de cianoacrilato. Na mucosa, cada comprimido, após a adição de 50  $\mu$ L de tampão fosfato ( $\text{pH } 6,8 \pm 0,05$ ), foi aderido com aplicação de uma força reduzida com a ponta do dedo, por 20s, até adesão completa. Após esse procedimento, a cuba foi cheia com 500 mL do tampão fosfato, mantido a  $37^\circ\text{C}$  e após 2 minutos, foi aplicado uma velocidade de agitação de 75 rpm para simular a cavidade bucal. O comportamento dos comprimidos foi então monitorado até desprendimento ou completa dissolução.

31. Ao final do teste a formulação apresentou um tempo de mucoadesão de 510 min, as mucosas no início e final do teste são mostradas na Figura 11. Após realização do teste a mucosa que realizou o experimento de tempo de mucoadesão, visualizadas na Figura 12, apresentou vestígios dos comprimidos em teste, eles ainda estavam fixos na mucosa, o comprimido não estava íntegro, boa parte já havia desintegrado. O tempo de mucoadesão das demais formulações apresentaram os seguintes valores: 252 min, 0 min, 6,66 min e 510 min, para a goma do cajueiro/pilocarpina, quitosana/pilocarpina, mistura física/pilocarpina e blenda/pilocarpina. Esse

comportamento relata a capacidade de fixação na mucosa da formulação blenda polimérica/pilocarpina superior às demais formulações.

32. E por fim a metodologia de intumescimento que indica e corrobora as informações da capacidade mucoadesiva da presente patente de invenção.

33. O intumescimento segue a metodologia de Hermans (2014) baseado na equação da Figura 13, onde  $I$  é o índice de intumescimento,  $P_0$  é o peso inicial do comprimido e  $P_t$  é o peso do comprimido em determinados tempos após exposição à solução tampão fosfato ( $\text{pH } 6,8 \pm 0,05$ ).

34. O comprimido foi colocado em contato com a solução tampão e nos tempos determinados é retirado, o excesso de água é retirado por adsorção em papel toalha, por 1min. Os comprimidos foram avaliados em tempos definidos de 5, 15, 30, 60, 90, 120 e 180 min. Experimento realizado em triplicata. Nas Figuras 14 e 15 os intumescimentos das formulações desenvolvidas são detalhados com seus respectivos valores em cada tempo. Os comprimidos da formulação blenda polimérica/pilocarpina apresentaram ao final do teste um aspecto viscoso, essa informação corrobora com o comportamento apresentado na mucosa após o ensaio de tempo de mucoadesão.

35. A presente patente de invenção da blenda polimérica através da forma farmacêutica comprimido desenvolvida proporciona liberação prolongada de fármacos e esta liberação foi realizada em dissolutor Nova Ética com metodologia adaptada de Perioli (2004) e Sogias (2012). Os comprimidos foram adicionados no aparato cesta e nas cubas foram inseridos 500 mL de tampão fosfato ( $\text{pH } 6,8 \pm 0,05$ ), mantidos à  $37^\circ\text{C}$  e após 2 minutos, foi aplicado uma velocidade de agitação de 75 rpm e alíquotas de 5mL foram retiradas do meio de libertação após 5, 15, 30, 60, 90, 120 e 180 min. As amostras foram filtradas em membrana de 0.45 mm e estudo realizado com  $n=8$ .

36. A concentração do cloridrato de pilocarpina liberado foi quantificada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-CLAE. O método de quantificação aplicado foi USP36 "Cloridrato de Pilocarpina", utilizando fase móvel: metanol e tampão fosfato (35:65), coluna packing L11 (coluna analítica foi uma Ascentis<sup>®</sup> Phenyl), detector -215nm, temperatura: 35 °C, volume de injeção 20µL. As dimensões da coluna analítica são 25cm x 4,6 mm. A fase estacionária é constituída por partículas de 5 µm de diâmetro. O equipamento utilizado na quantificação foi: Bomba: LC-30AD Liquid Chromatograph, Nexera X2; Controlador: CBM-20A Communications Bus Module; Auto injetor: SIL-30AC Autosampler, Nexera X2; Forno: CTO-20 Prominence Column Oven com detector: SPD- M20A Prominence Diode Array. Após realização das análises o Software: LabSolutions Version 1.25 foi utilizado para obtenção dos cromatogramas.

37. Ao final da liberação, a formulação apresenta em 30 min, a liberação de 31,83% e, em 180 min, 53,00%, visto na Figura 16. Conforme já relatado, o resultado do intumescimento com 30 min inicia o processo de perda de massa, logo o comprimido está iniciando o processo de erosão, ocorrendo também a liberação do fármaco.

38. Diante dos resultados expostos evidenciou-se que a formulação blenda polimérica/pilocarpina, apresentou incremento das propriedades mucoadesivas, e retardo na liberação do fármaco. Um fato importante é que para ocorrer a liberação do fármaco é necessário que a forma farmacêutica esteja fixada na mucosa, tendo em vista que no teste de tempo de mucoadesão a formulação apresentou significativos resultados, fica claro que a blenda polimérica levou à obtenção de uma formulação promissora para futuros desenvolvimentos da indústria farmacêutica por apresentar uma mistura polimérica com propriedades mucoadesivas e liberação prolongada do cloridrato de pilocarpina.

39. A escolha pela produção de comprimidos utilizando a blenda polimérica deu-se, com o objetivo de exemplificar a aplicação da mistura polimérica, que pode ser aplicada à indústria farmacêutica e tornar-se disponível ao mercado.

### **Descrição das Tabelas e Figuras**

40. Na Figura 1 é observado os resultados da pesquisa por palavras-chave, isoladas e associadas, encontradas em títulos e resumos de patentes depositadas em bancos de dados, nacional e internacional.

41. A Figura 2 apresenta a espectroscopia de Absorção da Região do Infravermelho da quitosana e goma do cajueiro. Na Figura 3, da mistura física (goma do cajueiro/ quitosana) e excipiente polimérico. Na Figura 4 é observado IV do excipiente polimérico e mistura física com adição do fármaco exemplo (pilocarpina).

42. A Figura 5 apresenta a curva DSC da formulação e a curva TG/DTG da formulação da presente patente dos polímeros isolados. Na Figura 6, curva DSC da blenda polimérica e mistura física com o fármaco.

43. Nas Figuras 7 e 8 identificamos as curvas TG/DrTG dos polímeros individuais (quitosana e goma do cajueiro), mistura física e blenda com fármaco, respectivamente.

44. Na Figura 9 a ilustração do comprimido fixado no probó e na parte inferior o disco de mucina para iniciar o teste de força de mucoadesão. A força de mucoadesão da formulação desenvolvida- Análise estatística por Anova e t-student Newman-Keuls como post hoc teste  $p < 0,05$  significativo é observada na Figura 10.

45. Na Figura 11 os comprimidos fixados na mucosa antes e no final da metodologia de tempo de mucoadesão. A Figura 12 apresenta a mucosa com os vestígios dos comprimidos, após término do teste de tempo de mucoadesão.

46. A determinação do índice de intumescimento pode ser determinada pela equação visualizada na Figura 13.

47. A Figura 14 apresentada determina a porcentagem de intumescimento dos comprimidos. Na Figura 15 são observadas fotos dos comprimidos na análise de porcentagem de intumescimento, as fotos mostram o tempo 0min seguido de duas imagens do tempo 180 min.

48. Na Figura 16 é observada a taxa de liberação da pilocarpina em comprimidos contendo o novo excipiente (blenda), assim como em comprimidos contendo os polímeros isolados ou com a mistura física destes.

## REIVINDICAÇÕES

- 1. Blenda polimérica mucoadesiva para liberação prolongada de fármacos,** caracterizado pelo produto resultante do processamento tecnológico de dois polímeros naturais, a goma de caju e quitosana, uma blenda polimérica.
- 2. Blenda polimérica mucoadesiva para liberação prolongada de fármacos,** de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por ser produzido dentro da faixa de proporção de 90% de goma de caju e 10% de quitosana a 10% de goma de caju e 90% de quitosana.
- 3. Blenda polimérica mucoadesiva para liberação prolongada de fármacos,** de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por ser produzido pelo processo tecnológico de solubilização da quitosana e goma do cajueiro, sob agitação, seguida pelo processo de liofilização.
- 4. Blenda polimérica mucoadesiva para liberação prolongada de fármacos,** de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado pela mucoadesividade e/ou liberação modificada de fármacos e demais ativos.
- 5. Blenda polimérica mucoadesiva para liberação prolongada de fármacos,** de acordo com a Reivindicação 1, caracterizada por ter a finalidade de ser incorporada em produtos, como medicamentos, cosméticos, e demais produtos para a saúde.
- 6. Blenda polimérica mucoadesiva para liberação prolongada de fármacos,** de acordo com a Reivindicação 5, caracterizado por ser destinado ao uso humano ou veterinário.

**Figura 1**

Palavras-chave	INPI	USPTO	EPO	WIPO
Chitosan AND Cashew gum	0	0	1	0
Chitosan AND Cashew gum AND Modified Release	0	0	0	0
Chitosan AND Cashew gum AND Mucoadhesion	0	0	0	0
Chitosan AND Cashew gum AND Modified Release AND Mucoadhesion	0	0	0	0

Legenda: INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial); USPTO (United States Patent Trademark Office); EPO (European Patent Office)

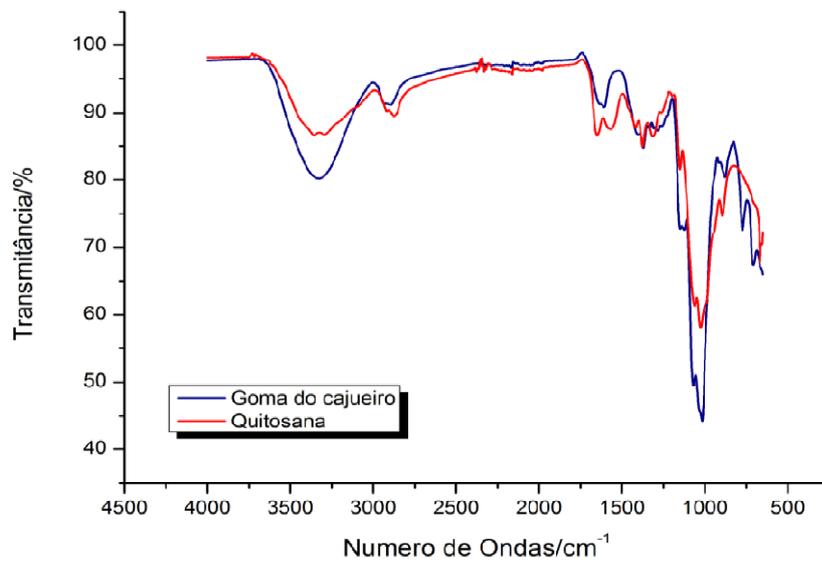
**Figura 2**

Figura 3

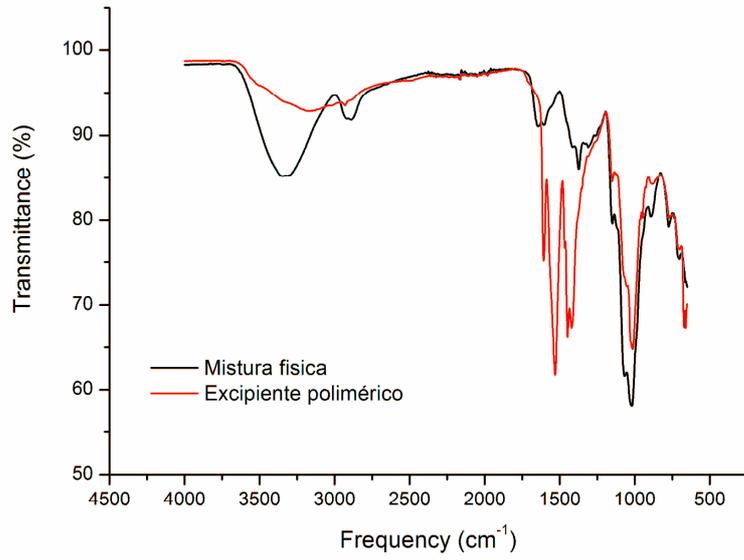


Figura 4

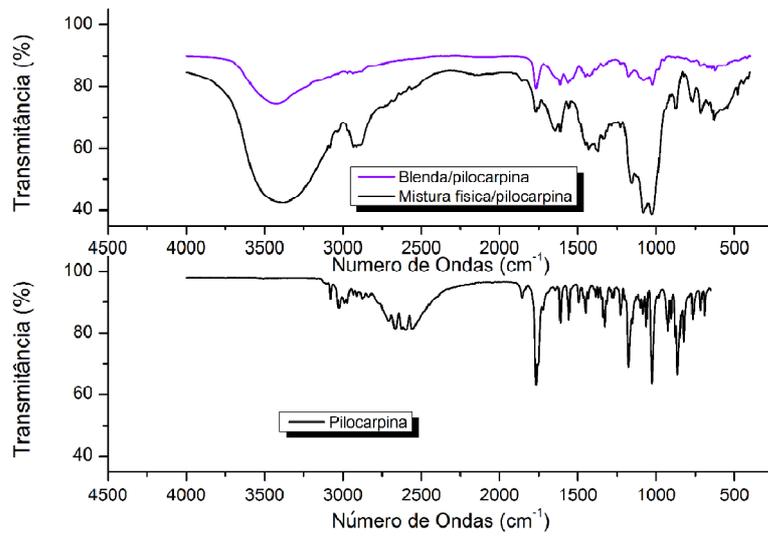


Figura 5

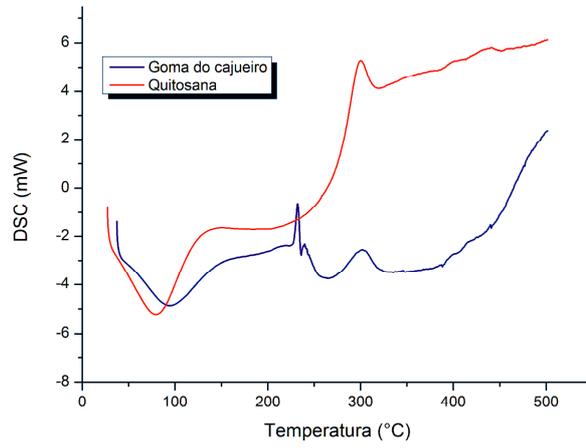


Figura 6

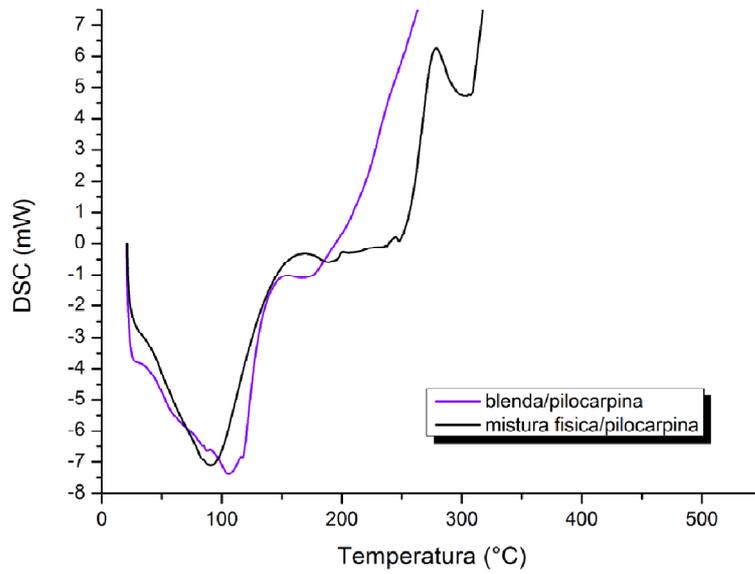


Figura 7

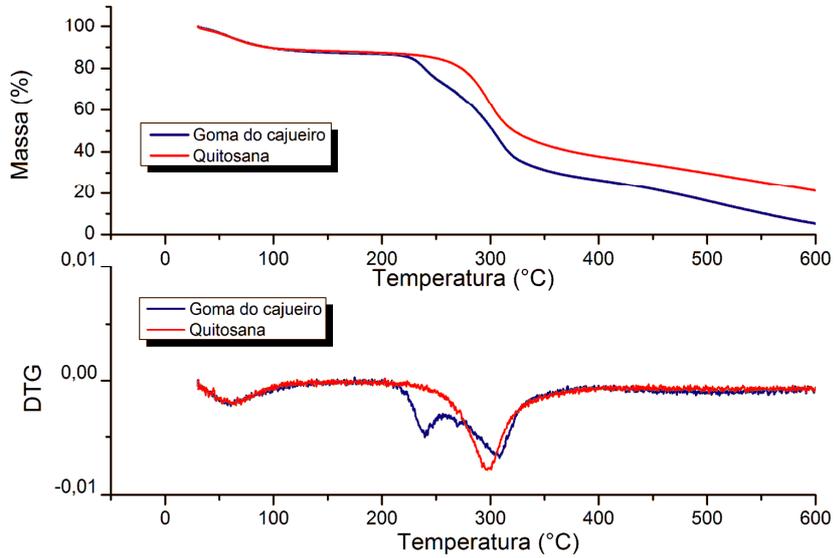


Figura 8

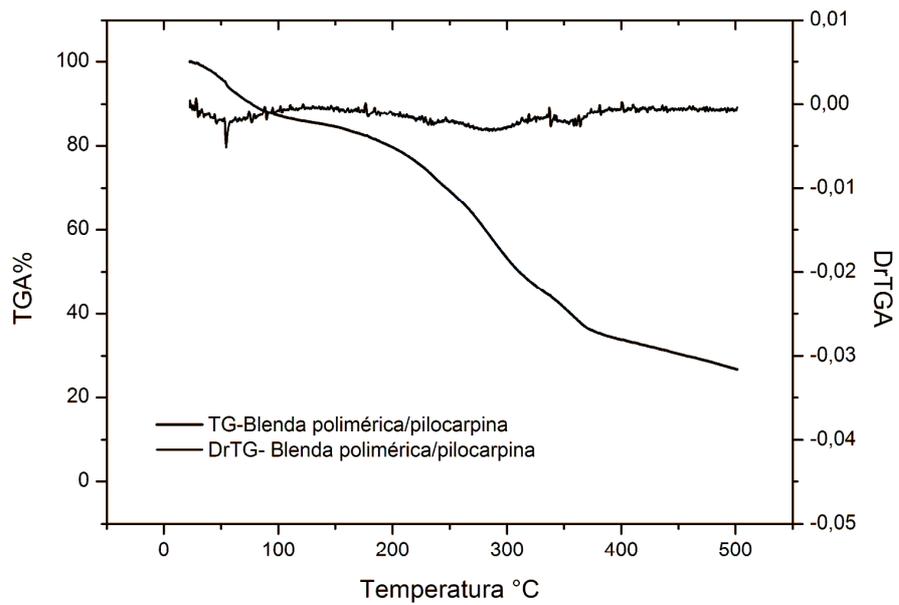
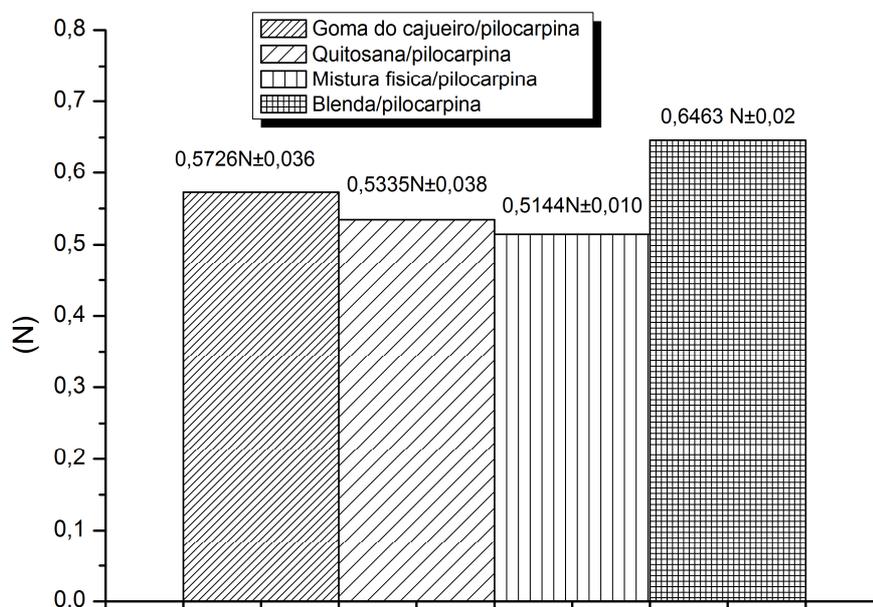


Figura 9



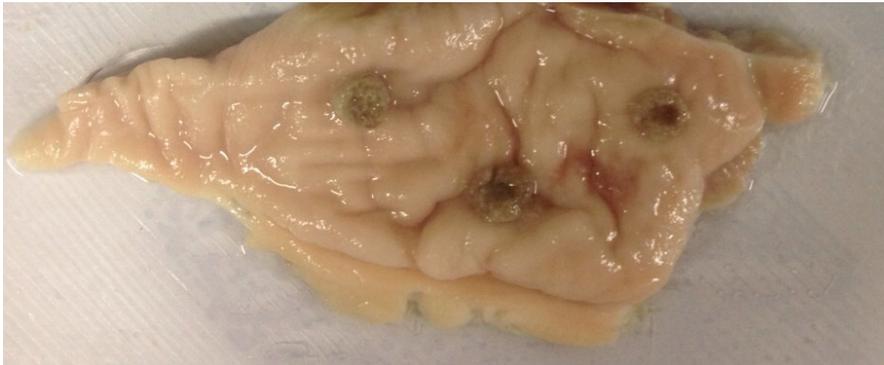
Figura 10



**Figura 11**



**Figura 12**



**Figura 13**

$$\Pi = \frac{P_t - P_o}{P_o} \times 100$$

Figura 14

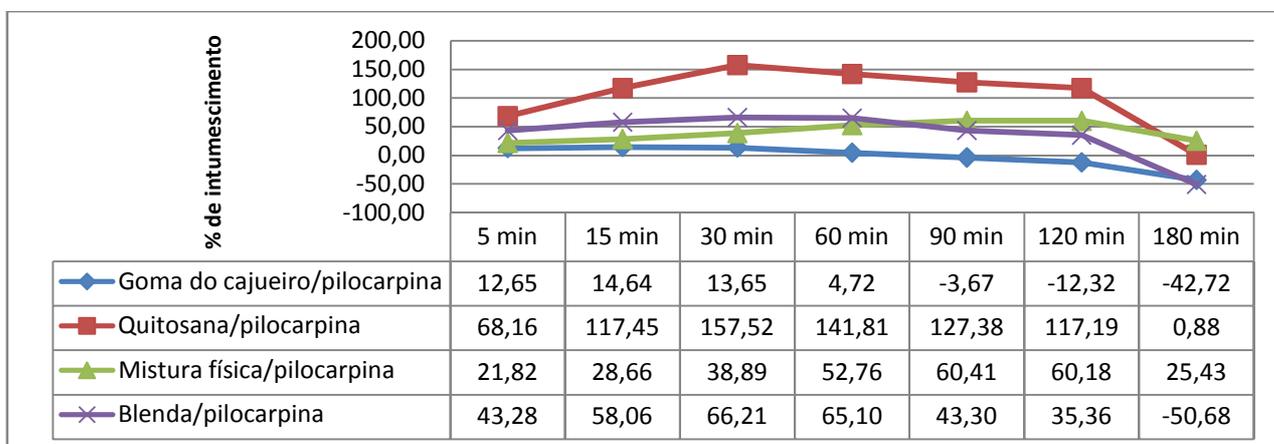


Figura 15

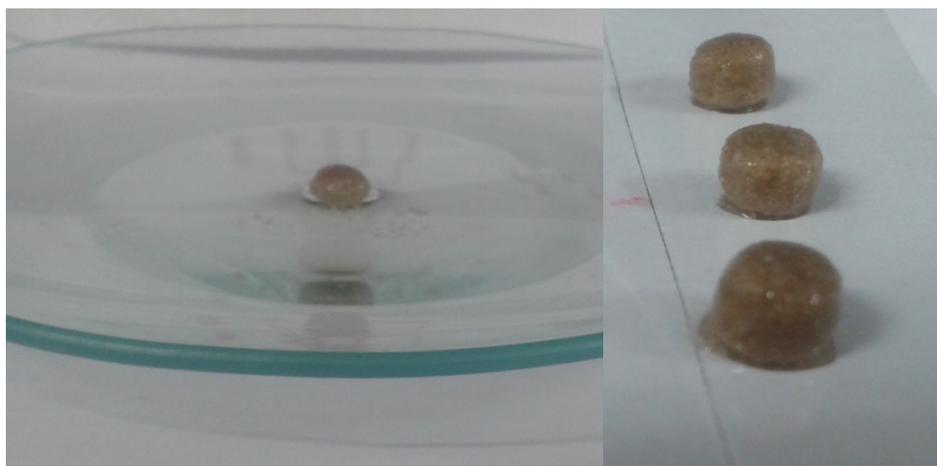
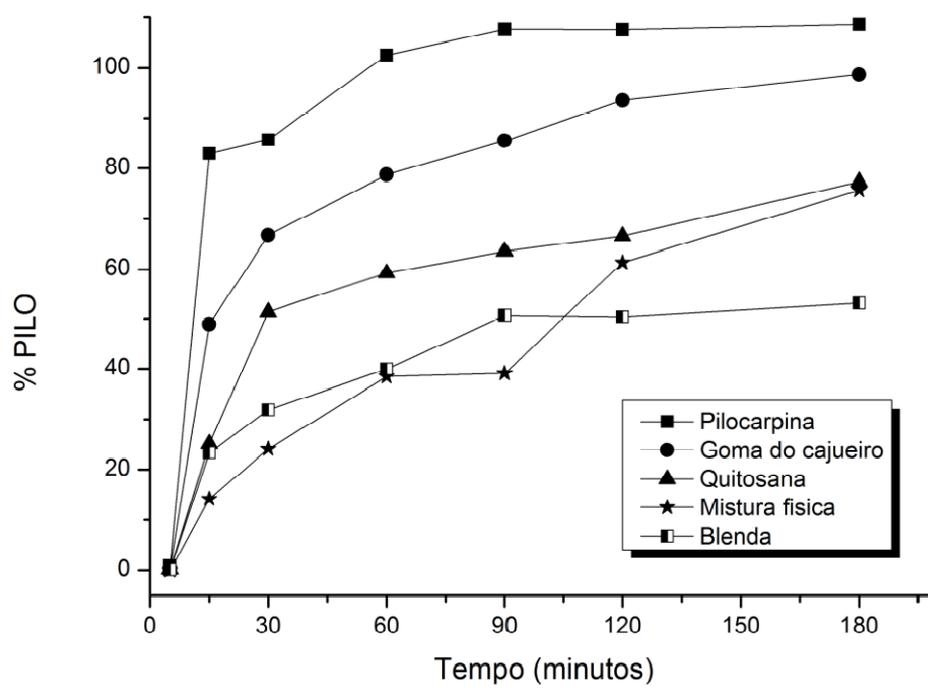


Figura 16



**RESUMO****BLENDA POLIMÉRICA MUCOADESIVA PARA LIBERAÇÃO PROLONGADA DE FÁRMACOS**

A presente patente de invenção caracteriza-se por um novo excipiente, contendo uma mistura processada de dois polímeros de origem natural, cuja tecnologia, aplicada à sua obtenção, foi responsável pelo surgimento de um material único, em relação às suas características de mucoadesividade e de liberação de fármacos, sendo, portanto, de potencial utilidade para o mercado farmacêutico, relativo ao desenvolvimento de formulações mucoadesivas de liberação controlada de fármacos, incluindo comprimidos, pastilhas, *pellets*, cremes, etc. Os polímeros utilizados como matéria-prima para o desenvolvimento deste excipiente são a goma do cajueiro (*Anacardium occidentale*) e a quitosana, encontrados de forma abundante na biodiversidade presente no Nordeste do Brasil, com elevada capacidade produtiva, e, por conseguinte, de grande importância a sua aplicação na indústria farmacêutica, como matéria-prima para obtenção do novo excipiente, o que seria fenomenal para o mercado regional e nacional. O produto tem, por objetivo, servir de base para o desenvolvimento de materiais de aplicação tópica (de uso interno e/ou externo ao corpo humano), a serem utilizados em qualquer local de ação, incluindo mucosas (boca, vagina, estômago) ou superfícies corpóreas (couro cabeludo, pele), etc., com a finalidade de permitir uma liberação modificada de fármacos e/ou ativos cosméticos, ou mesmo, ser um excipiente para formulações farmacêuticas sem ativos farmacológicos, devido a suas propriedades mucoadesivas diferenciadas. Enfim, este trabalho apresenta um novo excipiente funcional com características únicas, sendo estas as de mucoadesividade e/ou liberação modificada de fármacos, com maior *performance* do que os dois polímeros naturais utilizados, isolados e/ou associados sem processamento tecnológico, e, por fim, com aplicações no mercado farmacêutico, cosmético e correlatos, em que haja necessidade de controlar liberação e/ou apenas se valer de suas características adesivas.