



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

(21) BR 102016030300-1 A2

(22) Data do Depósito: 22/12/2016

(43) Data da Publicação: 17/07/2018



* B R 1 0 2 0 1 6 0 3 0 3 0 0 A

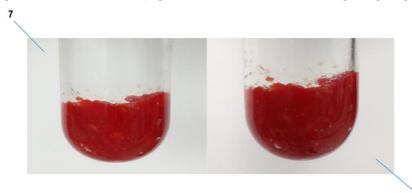
(54) Título: SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE CITRULLUS LANATUS CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS

(51) Int. Cl.: A61L 26/00; A61K 31/4415; A61K 31/714; A61K 31/519; A61K 31/155; (...)

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

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

(57) Resumo: SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE CITRULLUS LANATUS CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS são produtos caracterizados pela mistura de base liofilizada de Citrullus lanatus em soluções aquosas contendo folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5), zinco (6), alginato de sódio e cloreto de cálcio a 2% em concentrações respectivas de 1 a 10⁻¹¹ M, 1 a 10⁻¹² M, 1 a 10⁻¹⁰ M, 1 a 10⁻¹¹ M, 1 a 10⁻¹² M, 1 a 10⁻¹⁰ M, 1 a 10⁻⁶ M, 1 a 10⁻¹⁰ M para obtenção de sistemas poliméricos constituídos por hidrogel, filme autossustentável e sistema microparticulado. A obtenção de base liofilizada de Citrullus lanatus ocorre através de processo de liofilização. As matrizes poliméricas obtidas ao final do processo de síntese podem ser utilizadas para a cicatrização de ferimentos cutâneos por proporcionar diminuição do processo inflamatório e dos níveis locais de homocisteína, além de possibilitar o aumento de síntese protéica e modulação de metaproteinases, processos indispe(...)



SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE *CITRULLUS LANATUS* CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS

[001] A presente patente trata da descrição e da síntese de sistemas poliméricos constituídos por hidrogel, filme autossustentável e sistema microparticulado à base de *Citrullus lanatus* contendo as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina, aminoácidos arginina e citrulina, além de zinco. A combinação dessas vitaminas em concentrações específicas, além da arginina e citrulina, atuam diminuindo os níveis locais de inflamação através da diminuição dos níveis locais de homocisteína. A homocisteína é aminoácido tóxico que determina disfunção do endotélio vascular, levando a hipóxia tecidual e surgimento de ferimentos. A arginina e a citrulina também atuam no ciclo da uréia, convertendo a amônia em uréia que é constituinte menos tóxico ao organismo. Além disso, os aminoácidos arginina e citrulina e o microelemento zinco proporcionam, respectivamente, aumento de síntese protéica e modulação de metaproteinases, que são processos indispensáveis à multiplicação celular e processo de cicatrização. Portanto, a associação de folato (vitamina B9), cobalamina (vitamina B12) e piridoxina (vitamina B6), além de arginina, citrulina e zinco em sistemas poliméricos à base de *Citrullus lanatus* constitui uma alternativa tópica para cicatrização de ferimentos de membros inferiores ou quaisquer outras localizações corpóreas.

[002] Ferimentos cutâneos necessitam de condições locais propícias ao crescimento celular para que seus bordos se aproximem e acelerem o processo de cicatrização. Redução dos níveis locais de inflamação com redução de radicais livres de oxigênio, multiplicação celular e presença de leito microvascular nutridor são fatores indispensáveis para uma cicatrização eficiente. Os principais tratamentos tópicos para lesões cutâneas são triglicerídeos de cadeia média, enzimas proteolíticas como a colagenase e a fibrinolisinase, hidrocolóides e bandagens compressivas. Nas bandagens compressivas há, entre outros constituintes, óxido de zinco e vitaminas A e E. Hidrocolóides e os triglicerídeos de cadeia média também são usados para tratamento tópico de lesões cutâneas. Os triglicerídeos de cadeia média contém ácidos graxos essenciais e vitaminas A e E que atuam no equilíbrio hídrico da pele. Contudo, atualmente, não há no mercado opção terapêutica tópica para ferimentos que seja eficaz plenamente. Há demora na cicatrização e manutenção do quadro doloroso. Desta forma, há constante mudança de conduta terapêutica e desestímulo a continuidade do tratamento. Destaca-se que não há no mercado opção terapêutica tópica constituído por sistema polimérico à base de *Citrullus lanatus*, que serve como matriz, contendo a específica associação de vitaminas constituída por folato, cobalamina e piridoxina, além de arginina, citrulina e zinco

[003] *Citrullus lanatus* (melancia) é o nome de planta da família *Cucurbitaceae* e de seu fruto. É planta rastejante originária da África com alto teor de água e carboidratos, vitaminas e sais minerais. A liofilização de extrato de *Citrullus lanatus* fornece pó que, ao sofrer processo de hidratação, apresenta formação de estrutura polimérica em malha. Esta malha é utilizada para a

encapsulação de vários compostos hidrossolúveis, possibilitando síntese de sistemas de liberação controlada de fármacos. A liberação controlada implica em fornecimento de substâncias biologicamente ativas através de um dispositivo que promove liberação em taxas específicas por um período de tempo definido. Portanto, sistemas poliméricos constituídos por hidrogel, filme autossustentável e sistema microparticulado à base de *Citrullus lanatus* contendo as vitaminas folato, cobalamina e piridoxina, aminoácidos arginina e citrulina, além de zinco possibilitam liberação gradual dessas substâncias no ferimento com diminuição dos níveis locais de inflamação, aumento de síntese protéica e da modulação de metaloproteinases, e, conseqüentemente, possibilitando mais rápida e efetiva cicatrização de ferimentos.

[004] **SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE *CITRULLUS LANATUS* CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS** descrito neste relatório, caracteriza-se pelo desenvolvimento e formulação de sistemas poliméricos contendo associação de folato, cobalamina, piridoxina, arginina, citrulina e zinco. Estas substâncias atuam em conjunto diminuindo os níveis de inflamação, diminuindo os níveis locais de homocisteína, aumentando a síntese protéica e favorecendo a modulação de metaloproteinases. Estas etapas proporcionam a devida cicatrização de ferimentos. As três vitaminas do complexo B - o folato, a cobalamina e a piridoxina - atuam em conjunto diminuindo os níveis de homocisteína local. A homocisteína é um aminoácido não essencial que apresenta um grupamento sulfidrílico (-SH) responsável por suas propriedades

oxidativas. Níveis elevados desta molécula resultam em maior estresse oxidativo devido a presença de radicais livres de oxigênio. O aumento no estresse oxidativo determina disfunção da microcirculação ao nível do endotélio que altera suas características, tornando-se pró-coagulante. Esta disfunção leva a vasoconstrição, adesão plaquetária e formação de microtrombos que, em última análise, determina hipóxia tecidual e morte celular, podendo contribuir para o aparecimento e manutenção de lesões cutâneas. A arginina propicia aumento da síntese protéica e, em adição com a citrulina, atua aumentando os níveis locais de óxido nítrico que é importante agente vasodilatador, aumentando o aporte sanguíneo ao ferimento cutâneo e favorecendo o processo cicatricial. O microelemento zinco atua na modulação de metaloproteinases que participam do autodebridamento dos ferimentos cutâneos, favorecendo o processo cicatricial. A ação inovadora surge da percepção de que a homocisteína, agente de patologia vascular habitualmente em grandes artérias do corpo, também pode atuar sobre a microcirculação de ferimentos cutâneos. Além disto, a ação inovadora inclui a utilização de matriz polimérica até então não disponível no mercado à base de *Citrullus lanatus* que, por sua composição polimérica em malha, pode ter adição de outras substâncias pró-cicatrizantes além das vitaminas como, no caso específico, a arginina, a citrulina e o zinco.

[005] Alguns documentos de patentes são relacionados ao descrito acima: US 8586537 B2, EP 2277394 B1, PI 0507732-0 A2, US 20110311661 A1, WO 2013149323 A1, US 20110158922 A1, US 20030091601 A1, WO 2014203200 A1, US 20050233005 A1 e EP 1461024 A1. A patente US 8586537 B2 diz respeito a utilização de cobalamina e piridoxina por via oral para tratamento de lesões aftosas. Não há menção de utilização de sistema de liberação controlada

de substâncias e nem de utilização em lesões de outras localizações corpóreas que não a cavidade bucal. A patente EP 2277394 B1 trata de formulação nutricional administrada por via oral e parenteral contendo, entre outros constituintes, folato, cobalamina e piridoxina para o tratamento/cicatrização de lesões que acometem pacientes acamados, pós-cirúrgicos, idosos e outros. Porém, não há menção de utilização de sistema de liberação controlada de vitaminas, a administração é feita por via oral/enteral, não tópica. Na patente PI 0507732-0 A2, o folato, isoladamente, é descrito em formulação tópica para o tratamento específico de lesões psoriáticas. Nas patentes US 20110311661 A1, WO 2013149323 A1, US 20110158922 A1, há menção de utilização de extratos naturais como, por exemplo, o extrato de *Citrullus lanatus* para proteção, rejuvenescimento e cicatrização de ferimentos, porém não há utilização de *Citrullus lanatus* como sistema de liberação controlada de substâncias. A patente US 20030091601 A1 refere-se à utilização de arginina no tratamento tópico de lesões cutâneas, favorecendo sua cicatrização. Nela, não há menção da utilização de sistema de liberação controlada de substâncias. Na patente WO 2014203200 A1, utiliza-se arginina e citrulina por via oral com o intuito de diminuição de processo inflamatório osteoarticular. Nas patentes US 20050233005 A1 e EP 1461024 A1, o zinco é utilizado topicamente para o favorecimento de cicatrização de ferimentos cutâneos através de modulação de metaloproteinases. Contudo, não há menção da utilização de sistema de liberação controlada de substâncias. Estas patentes ilustram que não há, até então, formulação que utilize concomitantemente as substâncias folato, cobalamina, piridoxina, arginina, citrulina e zinco em sistemas poliméricos

matriciais de liberação controlada à base de *Citrullus lanatus* para aplicação tópica em ferimentos cutâneos.

[006] As composições farmacêuticas desenvolvidas tem relevância no tratamento de:

- Ferimentos em pacientes diabéticos portadores de mal perfurante plantar ou qualquer outro tipo de ferimento em diabéticos;
- Ferimentos pós-debridamento cirúrgico de tecidos desvitalizados (necróticos), onde, após a retirada cirúrgica, há necessidade de formação de tecido de granulação propício à efetiva epitelização do ferimento;
- Outros ferimentos extensos cuja finalidade é obter-se tecido de granulação exuberante propício a realização de enxertos cutâneos;
- Ferimentos presentes em pacientes submetidos a longos períodos imobilizados no leito, como pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ou paraplégicos.
- Ferimentos em animais como equinos, bovinos e animais domésticos como cães e gatos, em virtude do princípio teórico da redução dos níveis locais de inflamação e de homocisteína pelas substâncias empregadas ser aplicável a qualquer organismo vivo.

[007] As figuras em anexo e o detalhamento de síntese que segue são apenas apresentados como exemplo, pois, através da utilização de outras técnicas, as composições farmacêuticas ora apresentadas podem ser igualmente concebidas. Portanto, pormenores na composição dos sistemas poliméricos à base de *Citrullus lanatus* contendo as substâncias folato, cobalamina, piridoxina, arginina, citrulina e zinco, assim como nos métodos específicos de obtenção aqui divulgados não devem ser interpretados como uma

limitação metodológica, mas tão somente como um esteio para as reivindicações. A sistemática empregada funciona como referência para o aprendizado de um técnico no ofício de colocar em prática o desenvolvimento dos objetos descritos neste relatório, baseando-se na composição desses sistemas poliméricos e em suas formas de obtenção doravante detalhadas.

[008] Na figura 1, apresenta-se o aspecto morfológico do sistema higrogel à base de *Citrullus lanatus* contendo as substâncias folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6) antes (7) e após (8) a realização dos testes de estabilidade.

[009] Na figura 2, apresenta-se o aspecto morfológico do sistema filme autossustentável polimérico à base de *Citrullus lanatus* contendo as substâncias folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6) antes (9) e após (10) a realização dos testes de estabilidade.

[010] Na figura 3, apresenta-se o aspecto morfológico do sistema microparticulado polimérico à base de *Citrullus lanatus* contendo as substâncias folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6) antes (11) e após (12) a realização dos testes de estabilidade.

[011] Na figura 4, apresenta-se a cinética de liberação das substâncias contidas no sistema polimérico hidrogel à base de *Citrullus lanatus* (8) no transcorrer dos dias. O perfil da cinética de liberação é realizado por espectrofotometria de absorção utilizando-se um espectrofotômetro, sendo que as amostras são diluídas em água deionizada. Cinética de liberação do folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6).

[012] Na figuras 5, apresenta-se a cinética de liberação das substâncias contidas no sistema polimérico filme autossustentável à base de *Citrullus lanatus*

(10) no transcorrer dos dias. O perfil da cinética de liberação é realizado por espectrofotometria de absorção utilizando-se um espectrofotômetro, sendo que as amostras são diluídas em água deionizada. Cinética de liberação do folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6).

[013] Nas figuras 6, apresenta-se a cinética de liberação das substâncias contidas no sistema polimérico microparticulado à base de *Citrullus lanatus* (12) no transcorrer dos dias. O perfil da cinética de liberação é realizado por espectrofotometria de absorção utilizando-se um espectrofotômetro, sendo que as amostras são diluídas em água deionizada. Cinética de liberação do folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6).

[014] O pH dos sistemas poliméricos constituídos por hidrogel, filme autossustentável e sistema microparticulado à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos e zinco foi obtido após a realização dos testes de estabilidade e através de fitas indicadoras de pH. As medições de pH dos sistemas poliméricos (hidrogel, filme autossustentável e sistema microparticulado) estão compreendidas entre 5 e 10.

[015] Sistema polimérico constituído por hidrogel à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco para uso na cicatrização de ferimentos se caracteriza por misturar base liofilizada de *Citrullus lanatus* em água deionizada e adicionar concentrações de folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6) respectivamente de 1 a 10^{-11} M, 1 a 10^{-12} M, 1 a 10^{-10} M, 1 a 10^{-11} M, 1 a 10^{-12} M e 1 a 10^{-10} M. Uma solução aquosa estoque é preparada com elevada concentração das substâncias e, a partir desta solução, são obtidas alíquotas com concentrações específicas de cada uma dessas substâncias. A base

liofilizada de *Citrullus lanatus* é obtida através de processo de liofilização, utilizando-se o liofilizador da marca Anton Paar ®. O sumo de *Citrullus lanatus* é colocado em recipiente adequado, coberto com papel laminado perfurado e deixado em processo de liofilização por 1 a 5 dias. Os parâmetros de liofilização são: XXX. O produto final do processo de liofilização (base liofilizada de *Citrullus lanatus*) é misturado à água deionizada até obtenção de produto de consistência gelatinosa. Após, mistura-se este gel com alíquotas específicas de folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6). Com o intuito de possibilitar maior estabilidade a malha polimérica à base de *Citrullus lanatus*, acrescenta-se, após a mistura com vitaminas, aminoácidos e zinco, alginato de sódio em pó na concentração 1 a 10^{-6} M. Alginato é um polissacarídeo biocompatível e biodegradável obtido de algas, consistindo de blocos de homopolímero de manuronato e guluronato. Feito isto, dissolve-se cloreto de cálcio a 2% na concentração de 1 a 10^{-10} M em água deionizada e, através do uso de uma pipeta, adiciona-se esta solução por gotejamento ao gel de *Citrullus lanatus*. Após a ocorrência de reações químicas cruzadas do cloreto de cálcio a 2% com o alginato, há formação de gel com maior consistência. O aspecto do sistema polimérico constituído por hidrogel à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco para uso na cicatrização de ferimentos (8) é apresentado na figura 1. Todas as dissoluções são realizadas em agitador mecânico. A rotação utilizada é de 30 a 500 rpm por período de tempo compreendido entre 5 a 50 minutos. O perfil da cinética de liberação do folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6) são avaliados através de espectrofotometria de absorção, sendo as amostras diluídas em água deionizada. Os picos de absorbância máxima são

comparados com os comprimentos de onda propostos pela literatura, sendo utilizados para o cálculo da cinética de liberação das substâncias contidas em sistema polimérico constituído por hidrogel à base de *Citrullus lanatus* (8). O sistema polimérico constituído por hidrogel à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco para uso na cicatrização de ferimentos (8) foi submetido a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto a 10 a 50° c durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1° c por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1° c por 2 a 12 horas.

[016] A composição farmacêutica constituída por sistema polimérico constituído por hidrogel à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco para uso na cicatrização de ferimentos (8) detalhada acima demonstrou, através de análise da cinética de liberação das substâncias contidas na matriz polimérica, que é possível obter-se liberação crescente dessas substâncias por período de 2 dias, aumentando o intervalo de troca do curativo e a adesão dos pacientes aos curativos propostos.

[017] Em relação ao sistema polimérico constituído por filme autossustentável à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco para uso na cicatrização de ferimentos é, inicialmente, preparada uma solução aquosa estoque com elevada concentração dessas substâncias, e, a partir desta solução, são obtidas alíquotas com concentrações específicas de 1 a 10⁻¹¹ M, 1 a 10⁻¹² M, 1 a 10⁻¹⁰ M, 1 a 10⁻¹¹ M, 1 a 10⁻¹² M e 1 a 10⁻¹⁰ M, respectivamente para folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6). As

alíquotas com concentrações específicas são colocadas em recipiente único de volume adequado. Feito isto, acrescenta-se à esta solução única alginato de sódio em pó na concentração 1 a 10^{-6} M. Mistura-se em homogeneizador. O sumo de *Citrullus lanatus* é acrescido à esta solução homogeneizada de vitaminas, aminoácidos, zinco e alginato. O alginato é utilizado com o intuito de possibilitar maior estabilidade à malha polimérica. Procede-se a nova homogeneização. Feito isto, dissolve-se cloreto de cálcio a 2% na concentração de 1 a 10^{-10} M em água deionizada e, posteriormente, adiciona-se por gotejamento esta solução de cloreto de cálcio à solução aquosa final constituída de sumo de *Citrullus lanatus*, vitaminas, aminoácidos, zinco e alginato. Após a ocorrência de reações químicas cruzadas, observa-se a formação de matriz com aspecto viscoso que é colocado em recipiente adequado coberto com papel laminado perfurado e deixado em processo de liofilização por 1 a 5 dias. Utilizou-se o liofilizador da marca Anton Paar®. Os parâmetros de liofilização são: XXX. O aspecto do sistema polimérico constituído por filme autossustentável à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco para uso na cicatrização de ferimentos (10) é apresentado na figura 2. Todas as dissoluções são realizadas em agitador mecânico. A rotação empregada é de 30 a 500 rpm por período de tempo que vai de 5 a 50 minutos. O tamanho do filme obtido é de 0,1 milímetro a 100 centímetros em comprimento, 0,1 milímetro a 100 centímetros de largura e 0,1 milímetro a 10 centímetros de altura. O perfil da cinética de liberação do folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6) são avaliados através de espectrofotometria de absorção, sendo as amostras diluídas em água deionizada. Os picos de absorbância máxima são comparados com os comprimentos de onda propostos pela

literatura, sendo utilizados para o cálculo da cinética de liberação das substâncias contidas em sistema polimérico constituído por filme autossustentável à base de *Citrullus lanatus* (10). O filme autossustentável à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco (10) é submetido a testes de estabilidade acelerada utilizando-se estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto a 10 a 50° c durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1° c por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1° c por 2 a 12 horas.

[018] A composição farmacêutica constituída por sistema polimérico constituído por filme autossustentável à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco para uso na cicatrização de ferimentos demonstrou, através de análise da cinética de liberação das substâncias contidas na matriz polimérica, que é factível obter-se liberação crescente das supracitadas substâncias por período superior a 5 dias, aumentado, como isto, o intervalo de troca do curativo e possibilitando maior adesão do paciente.

[019] Sistema microparticulado polimérico à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco para uso na cicatrização de ferimentos são micropartículas em forma de pérola caracterizadas por misturar base liofilizada de *Citrullus lanatus* em água deionizada e adicionar concentrações de folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6) respectivamente de 1 a 10⁻¹¹ M, 1 a 10⁻¹² M, 1 a 10⁻¹⁰ M, 1 a 10⁻¹¹ M, 1 a 10⁻¹² M e 1 a 10⁻¹⁰ M. Uma solução aquosa estoque é preparada com elevada concentração dessas vitaminas e, a partir desta

solução, são obtidas alíquotas com concentrações específicas das três vitaminas. A base liofilizada de *Citrullus lanatus* é obtida através de processo de liofilização, utilizando-se o liofilizador da marca Anton Paar ®. O sumo de *Citrullus lanatus* é colocado em recipiente adequado, coberto com papel laminado perfurado e deixado em processo de liofilização por 1 a 5 dias. Os parâmetros de liofilização são: XXX. O produto final do processo de liofilização (base liofilizada de *Citrullus lanatus*) é misturado às alíquotas específicas de folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6) até obtenção de produto de consistência gelatinosa. Com o intuito de possibilitar maior estabilidade à malha polimérica à base de *Citrullus lanatus*, acrescenta-se, após a mistura com vitaminas, aminoácidos e zinco, solução de alginato de sódio na concentração 1 a 10^{-6} M. Feito isto, dissolve-se cloreto de cálcio a 2% na concentração de 1 a 10^{-10} M em água deionizada e deixa-se esta solução em recipiente tipo Becker de volume apropriado. A solução polimérica à base de *Citrullus lanatus* acrescida de vitaminas, aminoácidos, zinco e solução de alginato de sódio também é colocada em recipiente tipo Becker de volume apropriado. Com a utilização de pipeta, procede-se gotejamento da solução polimérica à base de *Citrullus lanatus* acrescida de vitaminas, aminoácidos, zinco e solução de alginato de sódio gota a gota em solução de cloreto de cálcio a 2% contida em Becker. Após a ocorrência de reações químicas cruzadas, o aspecto do sistema microparticulado polimérico à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco para uso na cicatrização de ferimentos (12) é apresentado na figura 3. Todas as dissoluções são realizadas em agitador mecânico. A rotação utilizada é de 30 a 500 rpm por período de tempo compreendido entre 5 a 50 minutos. O tamanho

da pérola é de 0,00001 milímetro a 10 centímetros de diâmetro. O perfil da cinética de liberação do folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6) são avaliados através de espectrofotometria de absorção, sendo as amostras diluídas em água deionizada. Os picos de absorbância máxima são comparados com os comprimentos de onda propostos pela literatura, sendo utilizados para o cálculo da cinética de liberação das substâncias contidas em sistema microparticulado polimérico à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco (12) para uso na cicatrização de ferimentos. O sistema microparticulado polimérico à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco (12) para uso na cicatrização de ferimentos foi submetido a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto a 10 a 50° c durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1° c por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1° c por 2 a 12 horas.

[020] A composição farmacêutica constituída por sistema microparticulado polimérico à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco (12) para uso na cicatrização de ferimentos demonstrou, através de análise da cinética de liberação das substâncias contidas na matriz polimérica, que é possível obter-se liberação crescente das citadas substâncias por período acima de 2 dias dias, aumentando o intervalo de troca do curativo e a adesão dos pacientes aos curativos propostos.

REIVINDICAÇÕES

1. SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE *CITRULLUS LANATUS* CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS são produtos caracterizados pela mistura de base liofilizada de *Citrullus lanatus* em soluções aquosas contendo folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5), zinco (6), alginato de sódio e cloreto de cálcio a 2% em concentrações respectivas de 1 a 10^{-11} M, 1 a 10^{-12} M, 1 a 10^{-10} M, 1 a 10^{-11} M, 1 a 10^{-12} M, 1 a 10^{-10} M, 1 a 10^{-6} M, 1 a 10^{-10} M para a obtenção de sistemas poliméricos constituídos por hidrogel, filme autossustentável e sistema microparticulado.

2. SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE *CITRULLUS LANATUS* CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS, de acordo com a reivindicação 1 e caracterizado pelas seguintes etapas:

- Obtenção de base liofilizada de *Citrullus lanatus* através de processo de liofilização;
- Preparação de solução aquosa estoque contendo vitaminas, aminoácidos e zinco em elevada concentração;
- Obteção de alíquotas com concentrações específicas de folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6);
- Preparação de solução aquosa contendo alginato de sódio;

- Preparação de solução aquosa de cloreto de cálcio a 2%;
- Homogeneização das amostras em agitador mecânico;
- Calculo da cinética de liberação das vitaminas do complexo B, aminoácidos e zinco contidos nos sistemas poliméricos constituídos por hidrogel (8), filme autossustentável (10) e sistema microparticulado (12) à base de *Citrullus lanatus*;

- Submissão dos sistemas poliméricos constituídos por hidrogel (8), filme autossustentável (10) e sistema microparticulado (12) à base de *Citrullus lanatus* contendo vitaminas do complexo B, aminoácidos arginina e citrulina e zinco a testes de estabilidade acelerada através de estresse mecânico de 50 a 500 oscilações por minuto a 10 a 50° c durante 6 a 120 horas, centrifugação a 500 a 2.500 g por uma a dez horas e congelamento a -5 a -50 +/- 1° c por 5 a 50 horas seguido de descongelamento a 20 a 40 +/- 1° c por 2 a 12 horas.

3. SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE CITRULLUS LANATUS CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS, de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pela rotação utilizada no agitador mecânico ser de 30 a 500 rpm por período de tempo entre 5 a 50 minutos;

4. SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE CITRULLUS LANATUS CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS, de acordo com a reivindicação 2,

caracterizados pelo tamanho do filme autossustentável ser de 0,1 milímetro a 100 centímetros em comprimento, 0,1 milímetro e 100 centímetros de largura e 0,1 milímetro a 10 centímetros de espessura;

5. SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE *CITRULLUS LANATUS* CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS, de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo diâmetro da pérola ser de 0,00001 milímetro a 10 centímetros de diâmetro;

6. SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE *CITRULLUS LANATUS* CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS, de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo pH dos sistemas poliméricos estarem compreendidos entre 5 e 10;

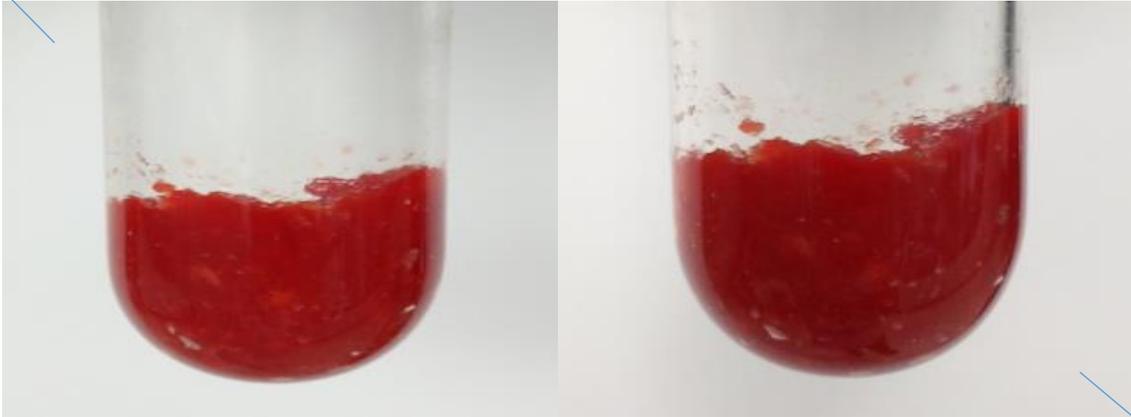
7. SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE *CITRULLUS LANATUS* CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS, de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo perfil da cinética de liberação do folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5) e zinco (6) ser avaliado por

espectrofotometria de absorção, sendo as amostras diluídas em água deionizada.

8. SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE *CITRULLUS LANATUS* CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS, de acordo com a reivindicação 2, caracterizados por constituírem sistemas de liberação controlada das substâncias contidas nos respectivos sistemas poliméricos.

FIGURAS

7



8

Figura 1

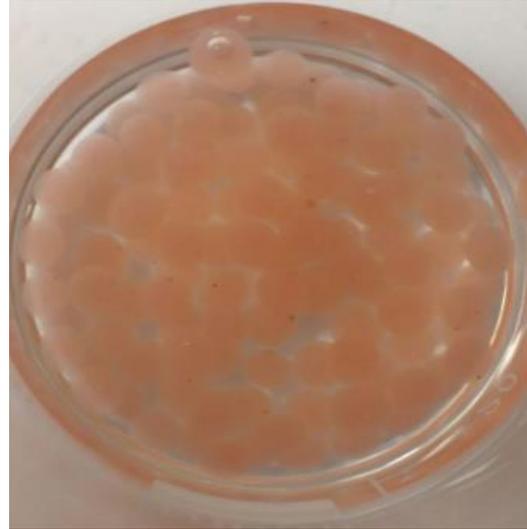
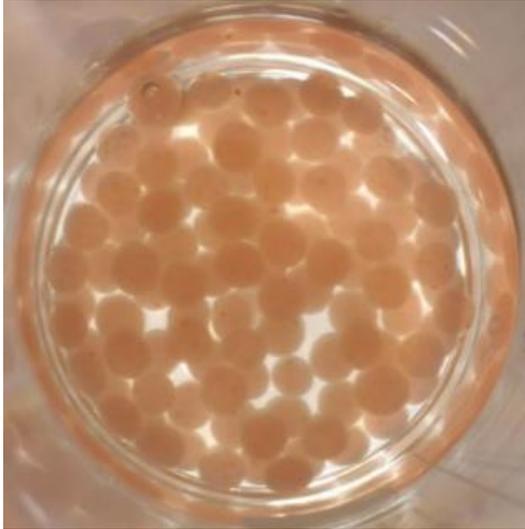
9



10

Figura 2

11



12

Figura 3

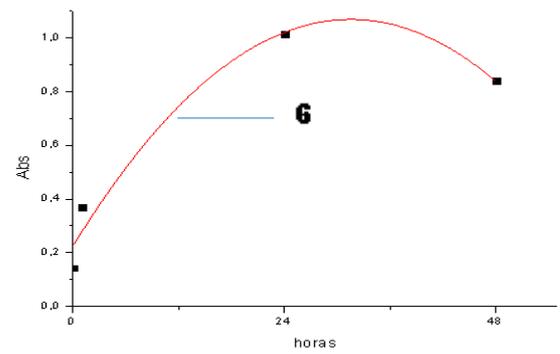
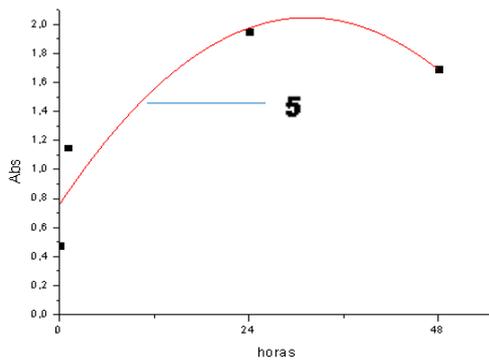
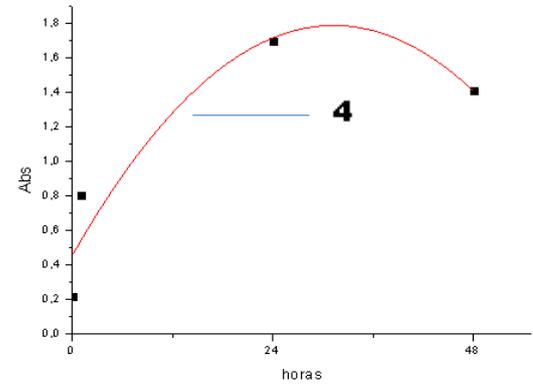
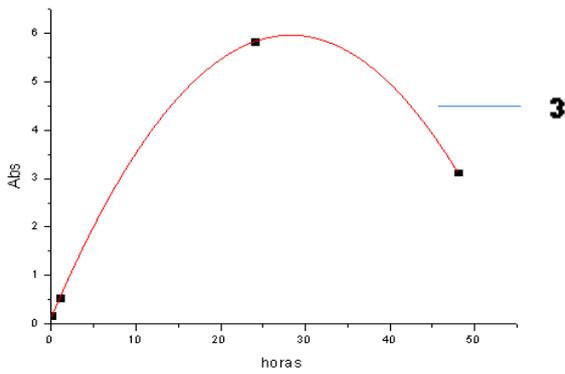
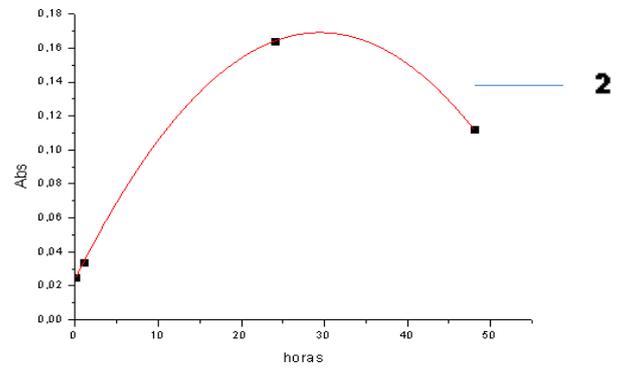
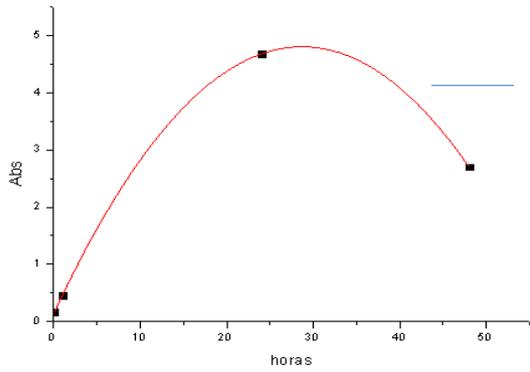


Figura 4

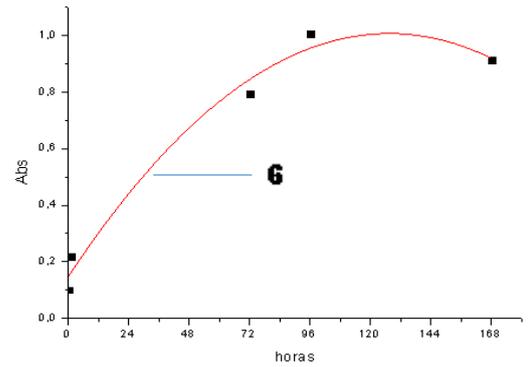
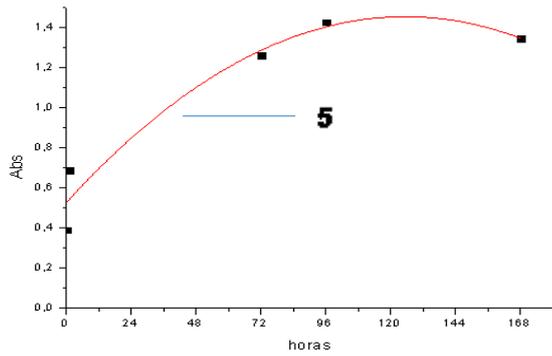
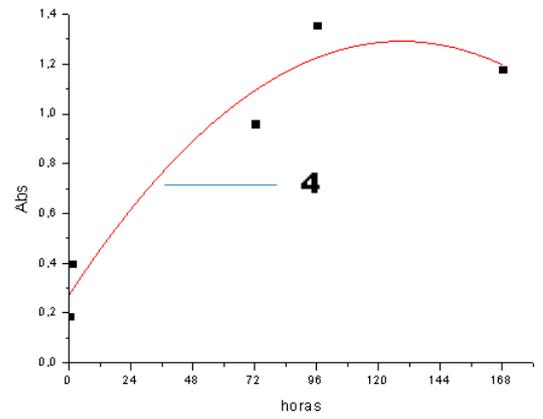
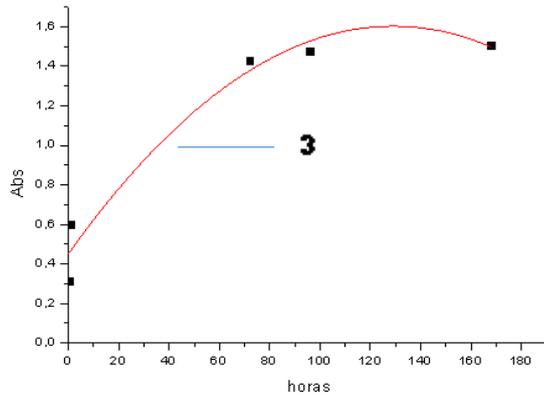
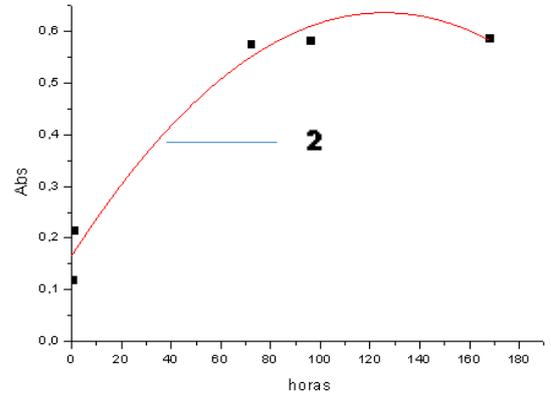
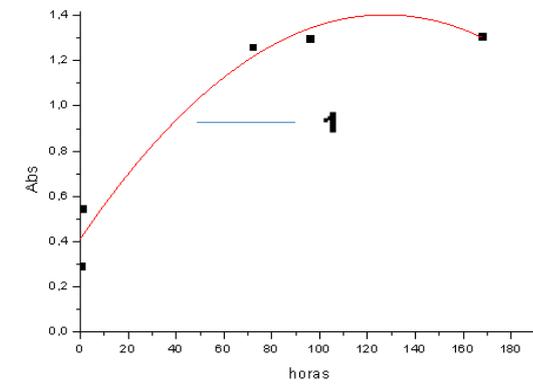


Figura 5

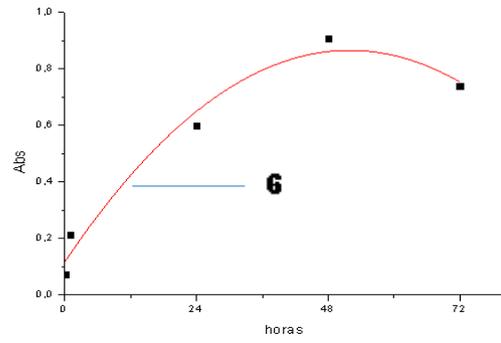
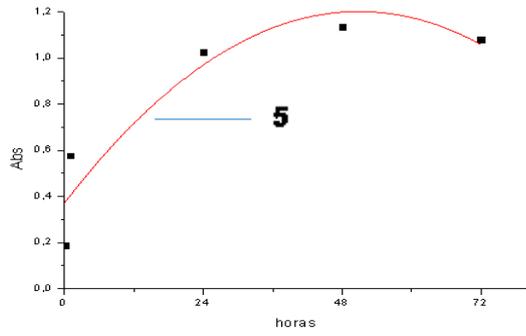
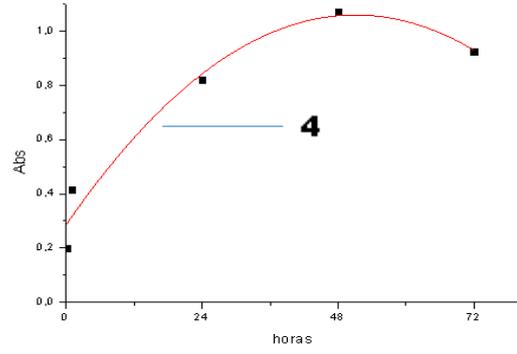
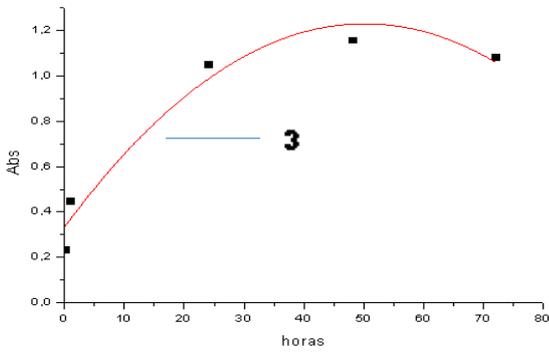
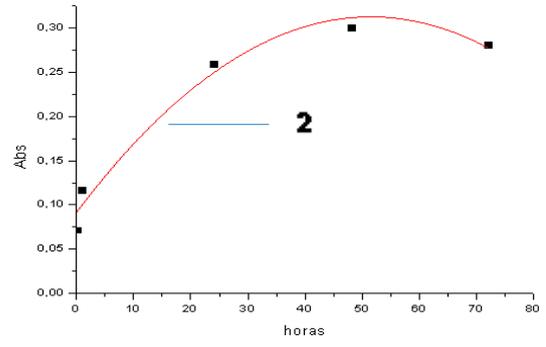
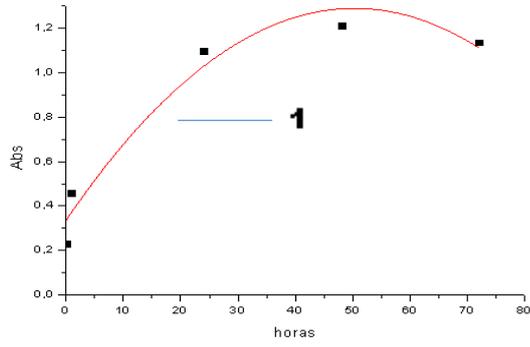


Figura 6

RESUMO

SISTEMAS POLIMÉRICOS CONSTITUÍDOS POR HIDROGEL, FILME AUTOSSUSTENTÁVEL E SISTEMA MICROPARTICULADO À BASE DE CITRULLUS LANATUS CONTENDO VITAMINAS DO COMPLEXO B, AMINOÁCIDOS ARGININA E CITRULINA E ZINCO PARA USO NA **CICATRIZAÇÃO DE FERIMENTOS** são produtos caracterizados pela mistura de base liofilizada de *Citrullus lanatus* em soluções aquosas contendo folato (1), cobalamina (2), piridoxina (3), arginina (4), citrulina (5), zinco (6), alginato de sódio e cloreto de cálcio a 2% em concentrações respectivas de 1 a 10^{-11} M, 1 a 10^{-12} M, 1 a 10^{-10} M, 1 a 10^{-11} M, 1 a 10^{-12} M, 1 a 10^{-10} M, 1 a 10^{-6} M, 1 a 10^{-10} M para obtenção de sistemas poliméricos constituídos por hidrogel, filme autossustentável e sistema microparticulado. A obtenção de base liofilizada de *Citrullus lanatus* ocorre através de processo de liofilização. As matrizes poliméricas obtidas ao final do processo de síntese podem ser utilizadas para a cicatrização de ferimentos cutâneos por proporcionar diminuição do processo inflamatório e dos níveis locais de homocisteína, além de possibilitar o aumento de síntese protéica e modulação de metaproteinases, processos indispensáveis à multiplicação celular e cicatrização. A cinética de liberação das substâncias contidas nessas matrizes evidencia perfil de liberação gradual, possibilitando maior adesão dos pacientes aos curativos.