



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

(21) **BR 102017007958-9 A2**

(22) **Data do Depósito:** 18/04/2017

(43) **Data da Publicação:** 30/10/2018



(54) Título: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE ZIDOVUDINA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA OBTENÇÃO TECNOLÓGICA DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

(51) Int. Cl.: A61K 47/02; A61K 31/7072; A61K 9/24; A61P 31/18

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, UNIVERSIDADE DO VALE DO SÃO FRANCISCO

(72) Inventor(es): PEDRO JOSÉ ROLIM NETO; CINDY SIQUEIRA BRITTO AGUILERA; DANILO AUGUSTO FERREIRA FONTES; LARISSA ARAÚJO ROLIM; MAGALY ANDREZA MARQUES DE LYRA; ROSALI MARIA FERREIRA DA SILVA; LAYSA CREUSA PAES BARRETO BARROS SILVA; LIDIANY DA PAIXÃO SIQUEIRA; TAYSA RENATA RIBEIRO TIMOTEO; MILLENA CAROLINE DA SILVA MELO; MATHEUS ALVES ANGELOS

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/04/2017

(57) Resumo: A presente patente de invenção refere-se a um produto farmacêutico intermediário composto à base do fármaco antirretroviral Zidovudina (AZT) e Hidróxido Duplo Lamelar (HDL), o qual promove a liberação prolongada do fármaco. A obtenção do sistema HDL:AZT foi realizada através de síntese direta pelo método de coprecipitação, onde o fármaco foi adicionado na proporção molar 1:1 (Al+3/AZT), no meio reacional da síntese do HDL obtido a partir dos sais cloreto de magnésio e cloreto de alumínio. Foi evidenciado um perfil típico de sistema de liberação prolongado, onde o fármaco foi gradualmente liberado ao longo do tempo.

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE ZIDOVUDINA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA OBTENÇÃO TECNOLÓGICA DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

01. A presente invenção refere-se a um produto farmacêutico intermediário composto à base do fármaco antirretroviral Zidovudina (AZT) e Hidróxido Duplo Lamelar (HDL), o qual promove a liberação prolongada do fármaco.

02. O AZT é um dos fármacos utilizados na terapia antirretroviral. Esse fármaco apresenta meia-vida plasmática muito curta, fazendo com que seja necessária a administração de várias doses diárias, acarretando o surgimento de efeitos adversos que dificultam a adesão ao tratamento.

03. Uma estratégia para driblar essa limitação é a modulação da liberação do insumo farmacêutico ativo, através de sistemas carreadores de fármacos. Os HDLs podem ser utilizados no desenvolvimento de sistemas de liberação, devido à capacidade que esses sólidos lamelares inorgânicos apresentam de intercalar ou adsorver em sua superfície substâncias biologicamente ativas.

04. O sistema obtido através de HDL e AZT proporciona a este fármaco uma liberação prolongada, se comparado ao medicamento formulado utilizando excipientes tradicionais.

05. A liberação modificada do AZT permite melhor controle da cinética de liberação do fármaco, estabelecendo níveis plasmáticos terapêuticos constantes e diminuição do número administrações diárias, tendo como consequência menores efeitos tóxicos.

06. O MgAl-Cl-HDL foi sintetizado através do método de coprecipitação descrito anteriormente por Constantino, Hnnavaia (1995) e Özgümüs et al.(2013). O MgAl-Cl-HDL foi obtido a pH constante, onde

um pHmetro (Micronal[®]) foi inserido no meio reacional para controlar a variação do pH, que foi mantido entre 10-11, através de ajustes com solução de hidróxido de sódio.

07. Uma solução de sais metálicos (150 mL), contendo cloreto de alumínio hexahidratado e cloreto de magnésio hexahidratado, foi adicionada a uma solução de hidróxido de sódio a uma razão de 0,5 - 1,5 mL/min, sob agitação constante, a 20 - 30°C e atmosfera de nitrogênio. Após o fim do gotejamento, a suspensão obtida foi mantida sob agitação por 1 hora, posteriormente filtrada em papel filtro, ressuspenso em água, para lavagem do material, e filtrada novamente. Toda água utilizada no processo foi ultra-purificada pelo sistema Milli-Q Millipore e sonicada por 5-15 minutos, para eliminação de CO₂.

08. A secagem foi realizada em estufa de recirculação a 40-60°C por 3 horas e, ao final do processo, o material foi pulverizado em almofariz e pistilo, e acondicionado em dessecador.

09. A obtenção do sistema HDL:AZT foi realizada também através de síntese direta também pelo método de coprecipitação, onde o fármaco foi adicionado no meio reacional (solução de hidróxido de sódio) da síntese de HDL, na proporção molar 1:1 (Al⁺³/AZT), utilizando as mesmas concentrações de reagentes e procedimentos descritos anteriormente para a síntese de MgAl-Cl-HDL, onde após o fim do gotejamento da solução a suspensão obtida foi mantida sob agitação por 1-1,5 hora, posteriormente filtrada em papel-filtro, ressuspenso em água, para lavagem do material, e filtrada novamente.

10. A secagem foi realizada em estufa de recirculação a 40-60°C por 2-4 horas e, ao final do processo, o material foi pulverizado em almofariz e pistilo, e acondicionado em dessecador.

11. Foi obtida a Mistura Física (MF) entre o HDL e o AZT através da simples mistura dos pós utilizando grau e pistilo.

12. Os materiais obtidos e o fármaco AZT foram caracterizados pelas técnicas de difração de raios-X (DRX), termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA), espectroscopia no infravermelho (IV), análises de área superficial, além da análise elementar de metais e de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN).

13. As amostras das difrações de Raios-X foram preparadas em suportes de vidro, com fina camada do material pulverizado, e analisadas no intervalo de $5 < 2\theta < 50^\circ$, a uma velocidade de $0,01^\circ/\text{s}$.

14. Na espectroscopia de infravermelho (IV), utilizou-se uma média de 10 varreduras e resolução de 4 cm^{-1} em comprimento de onda na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} .

15. As curvas de termogravimetria (TG) e de análise térmica diferencial (DTA) foram obtidas por meio de equipamento Shimadzu® TGA 50, sob atmosfera de nitrogênio, fluxo de $40\text{-}60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, razão de aquecimento $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, massa da amostra de 3-5 mg, porta-amostra de alumina e intervalo de temperatura entre 30 - 900°C .

16. A área de superfície específica (SBET) foi calculada com base no método Brunauer-Emmett-Teller (BET), utilizando o equipamento ASAP2420 Micromeritics®, munido de software próprio para determinar os resultados.

17. A análise elementar (CHN) foi realizada em equipamento Perkin Elmer® modelo 2400. A análise de metais foi efetuada por espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES) em um equipamento Spectro Analytical Instruments®. Antes de analisadas as amostras, foram dissolvidas na concentração de 1 mg/mL em solução de ácido nítrico 1% (v/v).

18. Para a realização do estudo de liberação *in vitro*, foram preparadas cápsulas gelatinosas duras transparentes contendo AZT isolado, sistema HDL:AZT e MF. Pesou-se o equivalente a 25 mg de AZT para cada amostra. O estudo seguiu metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), para cápsulas de AZT. Utilizou-se equipamento dissolutor Varian® modelo VK 7010, aparato 2 (pás) na velocidade de 50 rpm, o meio de dissolução água destilada (900 mL), e temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

19. Alíquotas foram coletadas durante 24 horas, filtradas e analisadas em espectrofotômetro UV/VIS Shimadzu® modelo Mini1240. As leituras seguiram metodologia descrita em Randau et al. (2005) para determinação da concentração de AZT liberado, no comprimento de 268 nm. Foi construída uma curva de calibração, garantindo linearidade no intervalo das análises (6 - 24 µg/mL).

20. O difratograma do MgAl-Cl-HDL apresentou picos em $2\theta = 11,3^\circ, 22,8^\circ, 34,8^\circ, 38,6^\circ$ e 46° ; apresentando um espaçamento lamelar de 7,8 Å, quando aplicada à lei de Bragg para o plano de maior intensidade, característico desse material.

21. O difratograma do AZT demonstrou o caráter cristalino do fármaco através de seus intensos picos, característico da molécula. Os picos mais acentuados, encontram-se em $2\theta = 8,8^\circ, 15,4^\circ, 17,1^\circ, 21,3^\circ, 22,2^\circ, 26,8^\circ, 27,8^\circ$ e $29,4^\circ$, característicos do fármaco.

22. O difratograma da MF apresentou uma sobreposição de planos cristalinos referentes aos componentes da mistura, não sendo possível observar variação na intensidade, deslocamento ou ausência de picos do AZT ou MgAl-Cl-HDL.

23. No sistema HDL:AZT, não foi possível identificar planos cristalinos referente ao fármaco, sendo forte indicativo de uma amorfização da sua forma cristalina. A amostra apresentou um perfil

semelhante ao encontrado para o MgAl-Cl-HDL, no entanto, com diminuição drástica da intensidade e alargamento dos picos de difração.

24. O espectro de absorção IV de MgAl-Cl-HDL exibiu bandas de absorção características a esse tipo de material, corroborando com trabalhos anteriormente publicados (GU et al., 2008; WANG et al., 2011; CUNHA et al., 2012; ÖZGÜMÜS et al., 2013). A banda mais intensa, justificada pelo alto grau de hidratação do composto, situa-se em 3381 cm^{-1} , e representa vibrações de deformação axial de O-H das hidroxilas e da água interlamelar.

25. Em 1627 cm^{-1} , observou-se a vibração de deformação angular das moléculas de água. As bandas referentes às ligações metálicas (Al-Cl/Mg-Cl), normalmente identificadas em materiais do tipo HDL entre 625 cm^{-1} e 400 cm^{-1} , não puderam ser observadas na região do espectro estudada. Em 1363 cm^{-1} , foi evidenciado uma banda afiada provavelmente associada à adsorção o íon carbonato, através do CO_2 atmosférico residual, no momento da síntese.

26. O espectro de IV do AZT evidenciou bandas características do fármaco, assim como relatado previamente na literatura (ARAÚJO et al., 2003; JAIN, PRABHAKAR & SINGH, 2013). Dentre as principais bandas evidenciadas, estão: vibração de estiramento O-H em 3465 cm^{-1} ; vibração de estiramento simétrico e assimétrico do CH_2 em 3028 cm^{-1} e 2968 cm^{-1} , respectivamente; vibração de estiramento CH do anel timina e do anel furano, em 3154 cm^{-1} e 2817 cm^{-1} respectivamente; vibração de estiramento simétrico e assimétrico do grupo azido N_3 em 1279 cm^{-1} e 2118 cm^{-1} , respectivamente; pico pronunciado em 1671 cm^{-1} referente à vibração de estiramento de carbonila C=O; vibração de estiramento de C-O do anel furano em 963 cm^{-1} .

27. No espectro IV da MF, foi possível notar que houve uma sobreposição das bandas do HDL e do AZT, não sendo evidenciadas alterações significativas nos picos característicos de ambas as amostras.

28. Na curva TG do MgAl-Cl-HDL, foi possível observar dois eventos principais de perda de massa. O primeiro entre 25 - 250 °C, referiu-se à perda de água superficial e lamelar, com diminuição de 22,66% da massa da amostra. Este evento é acompanhado de uma banda endotérmica na curva DTA, que localiza-se entre 127 - 207 °C. No segundo evento, proveniente da desidroxilação e decomposição dos ânions de cloro, ocorre uma perda de massa de 29,9%; evento seguido de uma banda endotérmica no DTA, localizada entre 311 - 435 °C.

29. Na curva DTA do AZT, foi possível observar um pico endotérmico em 126,7 °C, correspondente ao ponto de fusão do fármaco. Na curva TG do AZT, é possível notar diversos eventos de perda de massa, referentes à degradação do fármaco. O primeiro evento, entre 150 - 250 °C, perda de 29,2% de massa; o segundo evento, entre 250 - 357 °C, perda de 48,6% de massa, e o terceiro evento, entre 357 - 600 °C, redução de 14,9% na massa do material, corroborando com dados encontrados por Araújo et al. (2003). O primeiro evento de degradação, é seguido de um pico exotérmico acentuado na curva DTA, na faixa de 213 a 250 °C, referente à formação de timina ($C_5H_6N_2O_2$), seguido de clivagem do grupo azido (N_3) e liberação do anel 2-furanometanol do AZT.

30. Na curva DTA da MF, o pico de fusão do AZT foi evidenciado em 125,6 °C, demonstrando a natureza cristalina do fármaco presente na amostra. Na curva TG da MF, foi possível observar todos os eventos ocorridos no TG do AZT e MgAl-Cl-HDL, juntos numa mesma curva. Entre 25 - 150 °C, houve uma perda de massa de 16,65%, relacionada à água superficial presente na mistura. Entre 150 - 300 °C, houve uma perda de

massa de 23,28%, referente à perda de água interlamelar do HDL, e início de degradação do AZT. Este evento foi acompanhado de uma banda exotérmica entre 213 - 254°C. Entre 300 - 600°C, o AZT permaneceu em decomposição, e o HDL sofre os eventos de decomposição das hidroxilas e íon cloreto. Este evento é acompanhado de uma curva DTA endotérmica entre 351 - 444°C.

31. Na curva DTA do sistema HDL:AZT, foi possível observar a ausência do pico de fusão do AZT. A falta deste evento corrobora com os dados do DRX, onde os planos de difração, referentes ao AZT cristalino, não estavam evidentes na amostra. Os demais fenômenos ocorridos na curva TG/DTA do sistema, evidenciaram, assim como na MF, eventos provenientes de ambos os materiais, dentre eles, perda água superficial e interlamelar, degradação do AZT e decomposição das hidroxilas e íons cloreto do HDL, além da continuidade da decomposição do AZT.

32. A partir dos percentuais dos elementos CHN obtidos através da análise elementar do sistema HDL:AZT, Carbono (13,7%), Hidrogênio (4,13%) e Nitrogênio (7,1%), e da elucidação prévia da fórmula química do MgAl-Cl-HDL isolado $[Mg_{1,5}Al(OH)_5Cl \cdot 3(H_2O)]$, foi possível calcular o percentual de AZT intercalado no HDL, após síntese por co-precipitação na presença do fármaco.

33. Dessa maneira, obteve-se um percentual de 27,1% de AZT presente no sistema HDL:AZT, sendo uma proporção fármaco/carreador de 1/3,03. A fórmula química sugerida, para cada mol de AZT presente na amostra, apresenta-se da seguinte forma: $Mg_{4,54}Al_{3,03}(OH)_{15,15}[(Cl)_{3,03} \cdot (C_{19}H_{13}N_5O_4) \cdot 9,09(H_2O)]$.

34. No teste de dissolução, nos primeiros 30 minutos, as amostras de AZT e de MF solubilizaram quase que totalmente o fármaco no meio, atingindo 92 e 97% de liberação, respectivamente. Enquanto neste

mesmo momento, o sistema HDL:AZT havia liberado apenas 22% de AZT. Após duas de dissolução, o sistema HDL:AZT atingiu 44%, após 4 horas 56%, alcançando 90% do fármaco solubilizado no meio apenas após 24 horas de teste, evidenciando um perfil típico de sistema de liberação prolongado, onde o fármaco foi gradualmente liberado ao longo do tempo.

REIVINDICAÇÕES

1. **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE ZIDOVUDINA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA OBTENÇÃO TECNOLÓGICA DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS**, caracterizado por conter uma associação do fármaco Zidovudina (AZT) com Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), para o tratamento antirretroviral.
2. **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE ZIDOVUDINA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA OBTENÇÃO TECNOLÓGICA DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por conter uma associação que, em qualquer proporção HDL:AZT, independente da técnica e/ou processo tecnológico empregado em sua obtenção, é um produto possível de ser obtido por coprecipitação, técnica do solvente, maxalagem, rotaevaporação ou liofilização.
3. **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE ZIDOVUDINA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA OBTENÇÃO TECNOLÓGICA DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por modular a liberação do AZT, fazendo com que ocorra uma liberação prolongada do fármaco.
4. **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE ZIDOVUDINA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA OBTENÇÃO TECNOLÓGICA DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS**, de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado por aumentar o tempo de liberação do fármaco AZT no organismo, quando comparado com o AZT sem associação com o HDL, reduzindo o número de administrações diárias e, conseqüentemente, diminuindo os efeitos adversos.

- 5. FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE ZIDOVUDINA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA OBTENÇÃO TECNOLÓGICA DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3 e 4, caracterizado por ser uma associação HDL:AZT, de liberação modificada/prolongada que, adicionado de outros excipientes, poderá ser utilizado como formulação farmacêutica para administração oral.

RESUMO

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE ZIDOVUDINA E HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES PARA OBTENÇÃO TECNOLÓGICA DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

A presente patente de invenção refere-se a um produto farmacêutico intermediário composto à base do fármaco antirretroviral Zidovudina (AZT) e Hidróxido Duplo Lamelar (HDL), o qual promove a liberação prolongada do fármaco. A obtenção do sistema HDL:AZT foi realizada através de síntese direta pelo método de coprecipitação, onde o fármaco foi adicionado na proporção molar 1:1 (Al^{+3} /AZT), no meio reacional da síntese do HDL obtido a partir dos sais cloreto de magnésio e cloreto de alumínio. Foi evidenciado um perfil típico de sistema de liberação prolongado, onde o fármaco foi gradualmente liberado ao longo do tempo.