



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

(21) BR 102018068337-3 A2



(22) Data do Depósito: 11/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 28/07/2020

(54) Título: MICROENCAPSULADO COM ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

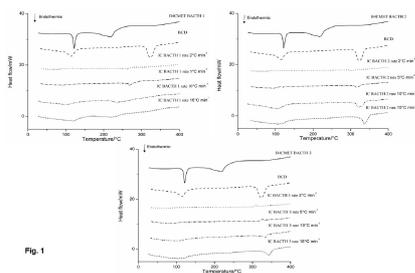
(51) Int. Cl.: A61K 9/50; A61P 31/00; A61K 47/50; B82Y 5/00; A61P 31/10.

(52) CPC: A61K 9/50; A61P 31/00; A61K 47/50; B82Y 5/00; A61P 31/10.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA; UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA.

(72) Inventor(es): FERNANDO JOSÉ DE LIMA RAMOS JÚNIOR; DEYSIANE OLIVEIRA BRANDÃO; KARLA MONIK ALVES DA SILVA; ANA CLÁUDIA DANTAS MEDEIROS; MARTA MARIA CONCEIÇÃO; DAMIÃO PERGENTINO DE SOUSA; RUI OLIVEIRA MACÊDO.

(57) Resumo: MICROENCAPSULADO COM ATIVIDADE ANTIFÚNGICA A presente invenção conjuga a formação de microencapsulado de Bifenil 4-Carboxilato de Metila (B4CMET) com  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) enfatizando sua maior estabilidade e potencial de uso como agente antimicótico contra *Candida* spp., proporcionando, assim, o desenvolvimento de formas farmacêuticas estáveis, efetivas e representativas para o tratamento alternativo às doenças fúngicas. Um vez que os tratamentos atuais têm atividade farmacológica comprometida pelo desenvolvimento da resistência fúngica.



## **“MICROENCAPSULADO COM ATIVIDADE ANTIFÚNGICA”**

[001] A presente invenção trata de microencapsulado com aplicação na área de produtos farmoquímicos e farmacêuticos com atividade antimicrobiana visando o tratamento alternativo antifúngico.

[002] Atualmente os antifúngicos comercializados apresentam alta toxicidade e efetividade comprometida pelo elevado índice de resistência fúngica.

[003] É sabido, também, que o controle e entendimento das características dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA's), como produtos formulados ou substâncias puras, é um importante passo no processo de desenvolvimento de novos medicamentos seguros e eficazes, pois aspectos como a biodisponibilidade, o prazo de validade de uma formulação e seu processamento industrial são modificados pelas propriedades do fármaco.

[004] Com o intuito de solucionar tais problemas desenvolveu-se a presente invenção, através da qual o controle e melhoramento das características biofarmacêuticas do Bifenil 4-Carboxilato de Metila (B4CMET) foram conseguidas a partir da complexação deste com a  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD). Assim, quantidades equimolares do B4CMET e da  $\beta$ CD foram pesadas e solubilizadas separadamente sob agitação mecânica. O B4CMET foi solubilizado em álcool etílico e a  $\beta$ CD em água purificada. Após completa solubilização dos compostos, a solução de B4CMET foi vertida na solução de  $\beta$ CD e mantida sob agitação por 24 horas antes de ser submetida à evaporação sob pressão reduzida ( $-800 \pm 20$  mbar) a  $45 \pm 5^\circ\text{C}$  em evaporador rotativo. Posteriormente a evaporação dos solventes, o produto foi colocado em estufa a  $40^\circ\text{C}$  por 24 horas para secagem, sendo obtido o microencapsulado que contribuiu para o incremento na estabilidade e na atividade antifúngica do B4CMET.

[005] A invenção poderá ser melhor compreendida através da seguinte descrição detalhada em consonância com as figuras em anexo,

onde:

[006] A **FIGURA 1** representa as curvas DSC do Bifenil 4-Carboxilato de Metila, da  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) e dos complexos de inclusão em diferentes razões de aquecimento;

[007] A **FIGURA 2** representa as curvas TG do Bifenil 4-Carboxilato de Metila, da  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) e dos complexos de inclusão na razão de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ;

[008] A **FIGURA 3** representa os espectros FTIR do Bifenil 4-Carboxilato de Metila, da  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) e dos complexos de inclusão;

[009] A **FIGURA 4** representa os difratogramas do Bifenil 4-Carboxilato de Metila, da  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) e dos complexos de inclusão;

[010] A **FIGURA 5** representa os parâmetros cinéticos do Bifenil 4-Carboxilato de Metila e dos complexos de inclusão obtidos pelo método de Ozawa com frações de decomposição  $\alpha 0.1$  e  $\alpha 0.9$ .

[011] A **FIGURA 6** representa a Concentração Inibitória Mínima do Bifenil 4-Carboxilato de Metila e dos complexos de inclusão testados contra *Candida spp.*

[012] Com referência a estas figuras, pode-se observar o desaparecimento do pico de fusão do B4CMET, evidenciando o encapsulamento dessa molécula na cavidade da  $\beta$ CD com formação dos complexos e não de uma mistura física (**Fig. 1**).

[013] Nos complexos de inclusão (**Fig. 2**), quando comparado com o B4CMET livre, de  $486,06\text{-}900^{\circ}\text{C}$  uma perda de massa adicional foi detectada, sendo 11,17% para o Lote 1, 4,4% para o Lote 2 e 6,75% para o Lote 3, o que evidencia um aumento da estabilidade térmica para o B4CMET complexado, provavelmente como resultado de interações intermoleculares com a cavidade da  $\beta$ CD.

[014] Todos os espectros dos complexos de inclusão (**Fig. 3**) mostraram uma forte semelhança com o espectro de  $\beta$ CD livre, mas foram observadas bandas características do B4CMET em aproximadamente  $3.000$ ,

1.745, 1.460, 1.292, 1.273 e 750  $\text{cm}^{-1}$ , com menor intensidade quando comparadas as observadas nos espectros do B4CMET livre, podendo ser atribuído a inserção do B4CMET na cavidade  $\beta$ CD, o que causa uma restrição conformacional que reduz o movimento livre do B4CMET e, por sua vez, diminui a intensidade do sinal.

[015] Juntamente com esse efeito, as bandas de estiramento de OH e C-H de  $\beta$ CD foram deslocadas a 3,346  $\text{cm}^{-1}$  para 3,340  $\text{cm}^{-1}$  e 2,928  $\text{cm}^{-1}$  a 2,920  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Tais resultados reforçam os dados obtidos em DSC (**Fig. 1**) e TG (**Fig. 2**) quanto à formação de complexos de inclusão.

[016] A caracterização no estado sólido da estrutura dos complexos de inclusão foi elucidada através dos dados de DRX (**Fig. 4**). A análise dos difratogramas dos complexos de inclusão apresentou o desaparecimento dos picos de difração do B4CMET complexado em relação a entidade química B4CMET livre, evidenciando redução da cristalinidade. Essa diferença representa mudanças na estrutura do B4CMET com a formação de um sistema menos organizado, indicando que ocorreu a formação de complexos de inclusão com a interação entre o B4CMET e a  $\beta$ CD.

[017] Com referência as figuras 5 e 6, pode-se visualizar os parâmetros cinéticos para o B4CMET e os CI. Analisando-se de modo comparativo, percebe-se que os valores da energia de ativação encontrados para os três lotes do B4CMET livre forma inferiores aos valores obtidos para essa substância quando associada a  $\beta$ CD (complexos de inclusão). Deste modo, a entalpia de volatilização do B4CMET associado ao  $\beta$ CD apresentou uma maior energia em relação a B4CMET livre, o que confirma o aumento na estabilidade térmica do B4CMET nos complexos de inclusão, que foi observado nas curvas TG (**Fig. 5**).

[018] Ao avaliar a eficácia da atividade antifúngica, foi possível observar uma melhoria significativa da atividade antimicrobiana dos complexos de inclusão em comparação com os valores apresentados pela B4CMET livre, uma vez que houve redução expressiva na concentração

inibitória mínima (CIM) sobre os microrganismos testados ( $p < 0,0001$ ) (**Fig. 6**).

## REIVINDICAÇÃO

1. “**Microencapsulado com atividade antifúngica**” **caracterizado por** apresentar estabilidade térmica e atividade farmacológica contra *Candida spp* por meio de complexo microencapsulado do Bifenil 4-Carboxilato de Metila (B4CMET) na cavidade da  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD).

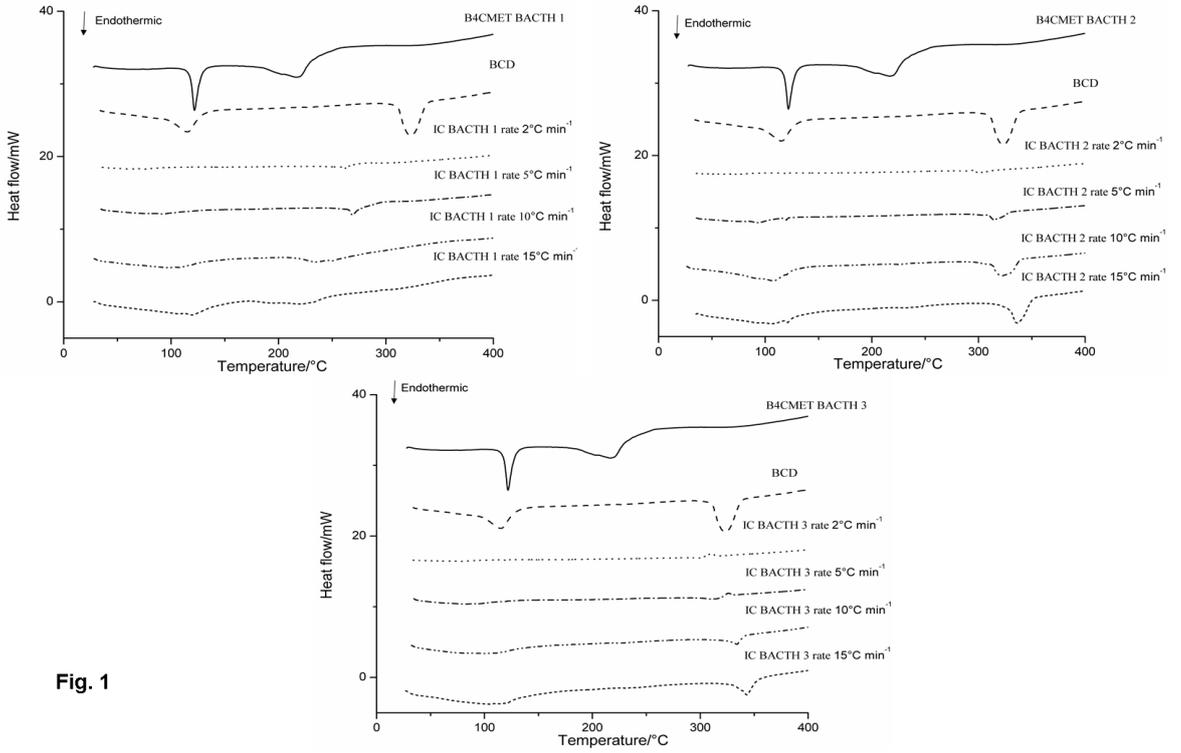


Fig. 1

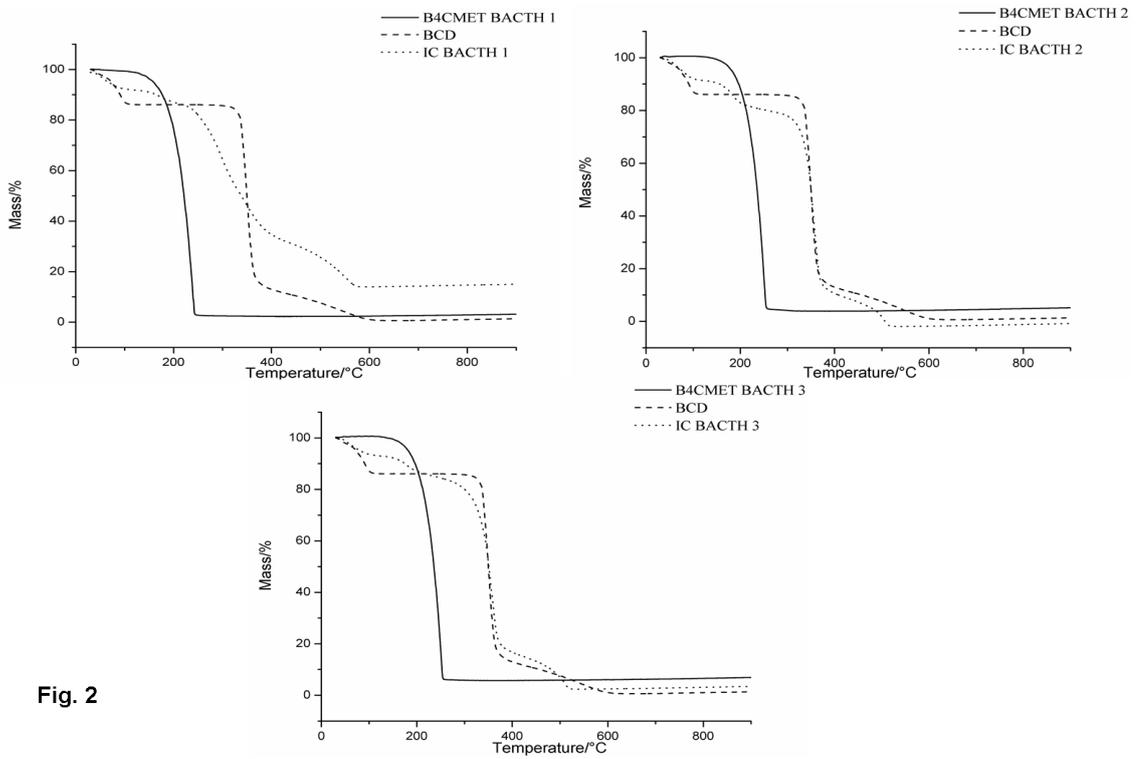


Fig. 2

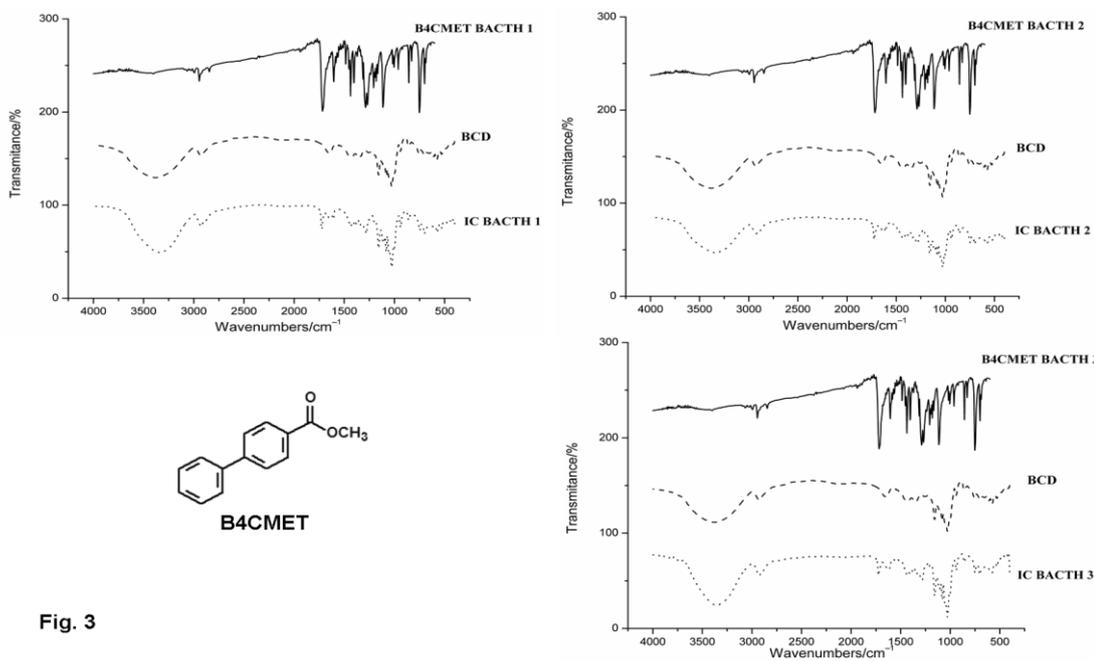


Fig. 3

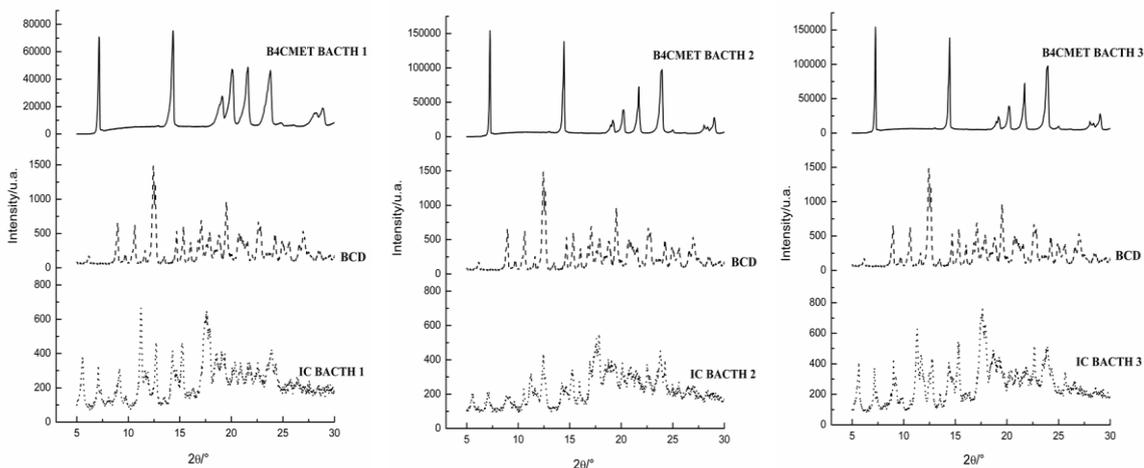


Fig. 4

<b>Parâmetros Cinéticos</b>				
		Energia de ativação (kJ mol <sup>-1</sup> )	Ordem de reação	Fator de frequência (min <sup>-1</sup> )
	<b>Lote 1</b>	78,64	0	4,50x10 <sup>7</sup>
<b>B4CMET</b>	<b>Lote 2</b>	72,29	0	5,22x10 <sup>6</sup>
	<b>Lote 3</b>	75,21	0	1,07x10 <sup>7</sup>
	<b>Lote 1</b>	126,98	0	2,394x10 <sup>7</sup>
<b>CI</b>	<b>Lote 2</b>	121,82	0	1,030x10 <sup>10</sup>
	<b>Lote 3</b>	120,73	0	8,765x10 <sup>8</sup>

Fig. 5

<b>Microrganismos testados</b>				
		<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
	<b>Lote 1</b>	250.00 µg mL <sup>-1</sup>	125.00 µg mL <sup>-1</sup>	125.00 µg mL <sup>-1</sup>
<b>B4CMET</b>	<b>Lote 2</b>	250.00 µg mL <sup>-1</sup>	125.00 µg mL <sup>-1</sup>	125.00 µg mL <sup>-1</sup>
	<b>Lote 3</b>	250.00 µg mL <sup>-1</sup>	125.00 µg mL <sup>-1</sup>	125.00 µg mL <sup>-1</sup>
	<b>Lote 1</b>	62.50 µg mL <sup>-1</sup>	31.25 µg mL <sup>-1</sup>	31.25 µg mL <sup>-1</sup>
<b>CI</b>	<b>Lote 2</b>	62.50 µg mL <sup>-1</sup>	31.25 µg mL <sup>-1</sup>	31.25 µg mL <sup>-1</sup>
	<b>Lote 3</b>	62.50 µg mL <sup>-1</sup>	31.25 µg mL <sup>-1</sup>	31.25 µg mL <sup>-1</sup>
	<b>Lote 1</b>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
<b>Valor-p</b>	<b>Lote 2</b>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	<b>Lote 3</b>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Fig. 6

**RESUMO****“MICROENCAPSULADO COM ATIVIDADE ANTIFÚNGICA”**

A presente invenção conjuga a formação de microencapsulado de Bifenil 4-Carboxilato de Metila (B4CMET) com  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) enfatizando sua maior estabilidade e potencial de uso como agente antimicótico contra *Candida spp.*, proporcionando, assim, o desenvolvimento de formas farmacêuticas estáveis, efetivas e representativas para o tratamento alternativo às doenças fúngicas. Um vez que os tratamentos atuais têm atividade farmacológica comprometida pelo desenvolvimento da resistência fúngica.