



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

(21) BR 102019015921-9 A2



(22) Data do Depósito: 31/07/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 09/02/2021

(54) Título: USO DA MOF COMO PROTETOR TÉRMICO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS À BASE DE CARBAMAZEPINA

(51) Int. Cl.: A61K 47/24; A61K 31/55; A61P 25/08.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO.

(72) Inventor(es): PEDRO JOSÉ ROLIM NETO; ROSALI MARIA FERREIRA DA SILVA; LARISSA ARAÚJO ROLIM; DÉBORA DÓLORES SOUZA DA SILVA NASCIMENTO; LESLIE RAFAEL DE MOURA FERRAZ; ALINNE ÉLIDA GONÇALVES ALVES; ALINE SILVA FERREIRA; FABIOLA FREITAS FRANÇA GALVÃO DE OLIVEIRA; RODRIGO SILVA DE OLIVEIRA; SEVERINO ALVES JUNIOR; ALESSANDRA CRISTINA SILVA BARROS.

(57) Resumo: A presente patente de invenção refere-se ao uso da Metal Organic Frameworks (MOF) como protetor térmico em formulações farmacêuticas à base do fármaco antiepiléptico Carbamazepina (CBZ). Foi utilizada como exemplo de MOF, a Zeolitic Imidazolate Frameworks (ZIF)-8 que possui como metal de transição o zinco. O processo de obtenção dos sistemas CBZ: ZIF-8 consistiu na incorporação deles, que foram, posteriormente, caracterizados através de diferentes técnicas analíticas, confirmando a incorporação pela observação da redução das características cristalinas do fármaco quando associado à rede organometálica. Foi evidenciada a proteção térmica do fármaco quando incorporado à MOF, promovendo uma melhora na estabilidade da Carbamazepina.

RELATÓRIO DESCRITIVO**USO DA MOF COMO PROTETOR TÉRMICO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS À BASE DE CARBAMAZEPINA**

01. A presente invenção aborda o uso de *Metal Organic Frameworks* (MOF's) como protetor térmico das formulações farmacêuticas contendo associação com carbamazepina (CBZ).

02. A MOF utilizada foi a ZIF-8, uma *Zeolitic Imidazolate Frameworks* (ZIF), que é uma subclasse de MOF formada por metais de transição tetraédricos, mais especificamente o zinco, interconectados por ligantes orgânicos imidazois, com propriedades estruturais atraentes como porosidade permanente, alta estabilidade térmica e alta estabilidade aquosa com aplicabilidade para diversos fins, tais como: constituintes de membranas, troca e armazenagem de gases, biossensores, agentes de catálise e carreadores de fármacos para a formação de DDS.

03. A CBZ é indicada como medicamento de primeira linha na terapia anticonvulsivante das crises parciais e tônico-crônicas generalizadas, principalmente às secundariamente generalizadas. No entanto, a CBZ possui suscetibilidade ao polimorfismo, o que prejudica sua utilização na produção do medicamento, existindo 4 formas polimórficas, na qual apenas uma forma apresenta melhor estabilidade, a polimórfica III. Entretanto, mesmo dispondo das melhores características dentre as outras existentes, sua estabilidade podem sofrer interferências.

04. A liberação modificada da CBZ possibilita a redução da incidência de efeitos adversos, a manutenção das concentrações plasmáticas dentro do índice terapêutico seguro e uma administração diária menor, concedendo ao paciente um medicamento de maior qualidade, promovendo uma melhor adesão ao tratamento e uma maior qualidade de vida à população acometida.

05. Essa invenção teve o objetivo de dar maior proteção e estabilidade térmica ao fármaco e, conseqüentemente, à forma farmacêutica, diminuindo possíveis alterações.

06. Desta forma, foi realizada a síntese da ZIF-8 para obtenção dos sistemas CBZ-ZIF-8, através da incorporação/adsorção do fármaco à ZIF-8 já sintetizada.

07. Para obtenção do sistema 1:1 (mol/mol), utilizou-se o solvente hidroalcoólico a 61%, tendo como base os pesos moleculares da CBZ e da ZIF-8, como sendo 236,27 e 229,61 g.mol⁻¹, respectivamente. Sendo assim, a concentração utilizada na reação para as proporções 1:1 (mol/mol) foi 250 µg.mL⁻¹.

08. Inicialmente, o fármaco foi transferido para balão volumétrico de 100 mL e solubilizado com aproximadamente 50 mL de solvente hidroalcoólico a 61%, de 10-20 minutos. Em seguida, a ZIF-8 pulverizada foi adicionada à solução, seguido de agitação intermitente com auxílio de barra magnética, e o volume completado para 100 mL com o solvente da reação, ficando a mesma em agitação em agitador magnético por 7 dias.

09. A coleta do sobrenadante foi realizada, a cada hora, durante as primeiras cinco horas, e no mesmo horário de início da reação durante os sete dias de experimento. Assim, o sobrenadante foi utilizado para a quantificação em espectroscopia por absorção na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis), com auxílio de uma curva de calibração, na faixa de concentração de 8 µg/mL a 12 µg/mL, utilizando Equação da reta: $y=0,0664x - 0,0373$; $r^2= 0,9998$, para a construção da curva de incorporação da CBZ à rede da ZIF-8.

10. Ao final do processo, o sistema foi centrifugado a 1600 rpm por cerca de 10-30 minutos com o objetivo de retirar a quantidade residual de CBZ não incorporada ou fracamente adsorvida. O sobrenadante, obtido com centrifugação, foi utilizado para fazer a leitura em espectro com comprimento de onda de 284 nm e calculado o EI%, sendo, em seguida, descartado e os precipitados reunidos para repetir o procedimento e concentrar as associações. A centrifugação foi realizada duas vezes.

11. Em seguida, procedeu-se a secagem do material utilizando estufa de secagem a 50°C, até a eliminação total da umidade. Todo esse procedimento foi realizado em triplicata, com os balões tampados para evitar a volatilização dos solventes, e protegidos da luz, devido à fotossensibilidade inerente à molécula da CBZ, observado nos compêndios oficiais.

12. A presente invenção possibilitou a formação de sistemas CBZ:ZIF-8, que foram, posteriormente, caracterizados através de diferentes técnicas analíticas, confirmando a incorporação do fármaco à rede da ZIF-8, pela observação da redução das características cristalinas do fármaco quando associado à rede organometálica. A caracterização dos produtos obtidos foi realizada através de: espectroscopia por absorção na região de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), difração de raios-X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV), tamanho de partícula por granulometria a laser, análise de área superficial e tamanho e volume de poros e análise térmica por Termogravimetria (TG).

13. A análise de FTIR da CBZ e associações foram obtidos através do equipamento com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de selênio. As amostras analisadas foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR. As micrografias foram obtidas por meio de varreduras de 4500 a 600 cm^{-1} .

14. A análise de DR-X foi realizada em equipamento equipado com ânodo de cobre a uma velocidade de varredura de $1,2^\circ \cdot \text{min}^{-1}$, na faixa do ângulo 2θ de $5^\circ - 45^\circ$. O cálculo do espaçamento basal, para verificar se o fármaco foi inserido à molécula da ZIF-8, foi realizado através da equação de Bragg, onde: d - espaçamento basal; $\text{sen } \Theta$ - seno do ângulo theta; n - constante; e λ - comprimento de onda do cobre.

15. A análise de MEV foi realizada a amostra foi preparada sobre dupla fita de carbono contida em suporte (*stub*) de cobre e metalizada sob vácuo com a deposição de uma fina camada de ouro. As análises de MEV foram realizadas por microscópio eletrônico de varredura, com filamento de tungstênio e com acoplamento para dispersão de energia (EDS), utilizando aumento de 300 a 750 vezes.

16. As curvas TG/DTA foram obtidas por meio de termobalança, em atmosfera de nitrogênio com fluxo de $50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, sendo a massa da amostra de cerca de 2 mg ($\pm 0,05$) para o CBZ e a ZIF-8 isolados e 4 mg ($\pm 0,05$) para as MF e associações. As amostras foram acondicionadas em cadinho de platina na faixa de 25 a 900 $^\circ\text{C}$ com a razão de aquecimento de $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$.

17. Os resultados da espectroscopia por absorção na região de Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) permitiram analisar as três principais áreas de identificação e distinção dos polimorfos de CBZ são: 3500–3392; 1731-1629 e 1427-1317 cm^{-1} . O espectro de CBZ demonstrou as três principais absorções em 3464 (NH amida), 1674 (N=C=O e C=O) e 1383 (OH da dimerização entre os grupos carboxamidas) cm^{-1} , corroborando com os valores encontrados para a forma polimórfica III, em relatos anteriores presentes na literatura. Além das três principais áreas, as absorções em 955 e 1273 cm^{-1} presentes na forma polimórfica I também servem para distinguir a forma polimórfica III da forma polimórfica I. Dessa maneira, a ausência dessas absorções no espectro de CBZ corrobora com a identificação da forma polimórfica III.

18. Os resultados da Difração de Raios-X (DRX) permitiram visualizar formação do sistema através de uma adsorção do fármaco na superfície da ZIF-8, caracterizando uma interação física. Para elucidar este fato, outras técnicas de caracterização foram realizadas.

19. Os resultados da microscopia eletrônica de varredura (MEV) possibilitaram visualizar morfologia esponjosa observada pode ser oriunda da sobreposição das morfologias do fármaco e da MOF indicando uma possível interação entre os mesmos, corroborando com os resultados do DR-X no que tange à redução dos cristalitos e a formação do sistema *drug delivery*.

20. Os resultados das análises térmicas, TG e DTA permitiram observar a análise das curvas DTA e TG/DTG da CBZ. Foi observado o pico de fusão da forma polimórfica III, apresentado pelo DTA, em 165°C, seguida da cristalização na forma polimórfica I e do evento de fusão entre a faixa de temperatura de 190-199°C com pico de 193,6°C para a CBZ, compreendendo, portanto, o pico de fusão da forma polimórfica I (191,3 °C). No entanto, a curva DTA do sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) – solvente hidroalcoólico a 61% não apresentou o pico de fusão, provavelmente, devido à sugestiva presença do fármaco dentro dos poros, e a consequente proteção térmica da ZIF-8, pois, o evento endotérmico observado coincide com o evento de perda de massa da curva TG.

21. A curva de TG do sistema 1:1 (mol/mol) obtido em solvente hidroalcoólico a 61% apresenta o primeiro evento de decomposição em uma faixa de temperatura (367-417°C) muito superior à observada ao primeiro e segundo evento de degradação térmica da CBZ (255-279°C/ 294-308 °C), associado a um percentual de perda de massa (25,22%) inferior ao da CBZ (90,87%). O segundo evento de decomposição do sistema com percentual de perda de massa de 8,94% também acontece em uma faixa de temperatura (508-522°C) bem acima do observado na curva TG experimental da CBZ, apresentando uma temperatura mais próxima do evento de decomposição da parte orgânica da ZIF-8 (573-591°C). Esse resultado provavelmente é decorrente do efeito de proteção térmica da ZIF-8 para com o fármaco, proporcionando ao sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) – solvente hidro alcoólico a 61% uma maior estabilidade térmica à CBZ, possivelmente devido à provável presença da CBZ nos poros da ZIF-8, conforme sugere os resultados da análise do tamanho de poro.

22. A curva TG da ZIF-8 demonstrou uma boa estabilidade térmica da molécula, mesmo sendo uma molécula híbrida com uma porção orgânica. Observou-se a alta estabilidade térmica através da faixa de temperatura em que ocorre a degradação da ZIF-8 de 573-591°C, com perda de 20,44% da massa inicial relativa à porção orgânica da molécula, o imidazolato. A partir dessa temperatura em diante, a amostra apresentou decaimento lento, de baixa resolução, sem picos aparentes, sendo difícil a identificação até mesmo pela curva DTG, provavelmente referentes à decomposição térmica da porção inorgânica da ZIF-8, até a formação de óxido de zinco (739-790 °C – 30,33% de perda de massa).

23. Desta forma, foi observada a proteção térmica no sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) obtido em meio hidroalcoólico a 61%, devido à ausência do primeiro evento de decomposição do fármaco na curva TG, bem como a ocorrência de seus eventos térmicos em temperaturas mais elevadas, refletindo a maior proteção e estabilidade térmica ao fármaco presente no sistema.

REIVINDICAÇÕES

01. USO DA MOF COMO PROTETOR TÉRMICO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS À BASE DE CARBAMAZEPINA, caracterizado pela incorporação do sistema contendo Redes Organometálicas de Coordenação, do inglês *Metal Organic Frameworks* (MOF's), como protetor térmico da Carbamazepina.

02. USO DA MOF COMO PROTETOR TÉRMICO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS À BASE DE CARBAMAZEPINA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por utilizar a subclasse da MOF, *Zeolitic Imidazolate Frameworks* (ZIF-8).

03. USO DA MOF COMO PROTETOR TÉRMICO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS À BASE DE CARBAMAZEPINA, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por obter o sistema 1:1 com solvente hidroalcoólico a 61%, tendo como base os pesos moleculares da CBZ e da ZIF-8.

04. USO DA MOF COMO PROTETOR TÉRMICO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS À BASE DE CARBAMAZEPINA, de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado por compreender uma composição farmacêutica com melhor estabilidade para vias diferentes de administração em formulações farmacêuticas de uso humano ou veterinário.

05. USO DA MOF COMO PROTETOR TÉRMICO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS À BASE DE CARBAMAZEPINA, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3 e 4, caracterizado pela adição sistema Carbamazepina:ZIF-8 a outros adjuvantes farmacêuticos visando a formação de sistemas multicomponentes, em qualquer concentração e combinação.

RESUMO**USO DA MOF COMO PROTETOR TÉRMICO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS À BASE DE CARBAMAZEPINA**

A presente patente de invenção refere-se ao uso da *Metal Organic Frameworks* (MOF) como protetor térmico em formulações farmacêuticas à base do fármaco antiepiléptico Carbamazepina (CBZ). Foi utilizada como exemplo de MOF, a *Zeolitic Imidazolate Frameworks* (ZIF)-8 que possui como metal de transição o zinco. O processo de obtenção dos sistemas CBZ:ZIF-8 consistiu na incorporação deles, que foram, posteriormente, caracterizados através de diferentes técnicas analíticas, confirmando a incorporação pela observação da redução das características cristalinas do fármaco quando associado à rede organometálica. Foi evidenciada a proteção térmica do fármaco quando incorporado à MOF, promovendo uma melhora na estabilidade da Carbamazepina.