



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

(21) BR 102020015186-0 A2



(22) Data do Depósito: 24/07/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 08/02/2022

(54) **Título:** PELLETS À BASE DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE ALBENDAZOL E HIDRÓXIPROPIL-SS-CICLODEXTRINA PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE LINFÁTICA

(51) **Int. Cl.:** A61K 9/16; A61K 9/00; A61K 31/00; A61K 31/4184; A61K 47/00; (...).

(52) **CPC:** A61K 9/16; A61K 9/00; A61K 31/00; A61K 31/4184; A61K 47/00; (...).

(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; CAMILA GOMES DE MELO; PAULO CÉSAR DANTAS DA SILVA; LUCAS AMADEU GONZAGA DA COSTA; EMERSON DE OLIVEIRA SILVA; RODOLFO HIDEKI VICENTE NISHIMURA; MARCELO MONTENEGRO RABELLO; TAYSA RENATA RIBEIRO TIMÓTEO.

(57) **Resumo:** PELLETS À BASE DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE ALBENDAZOL E HI-DROXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE LINFÁTICA. A presente patente de invenção refere-se ao desenvolvimento tecnológico de pellets à base de complexos de inclusão de albendazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina para tratamento da filariose linfática. Esta formulação contém como excipientes: celulose, lactose e solução etanólica de polivinilpirrolidona K-30. Para obtenção dos complexos de inclusão, foi empregado o método de malaxagem. O material complexado passou pelo processo de extrusão com os demais excipientes e, posteriormente, foi submetido à etapa de esferonização. A forma farmacêutica esferonizada desenvolvida apresentou boas características, quando comparada ao medicamento atualmente disponível no mercado, devido ao incremento da solubilidade do fármaco e ao provável aumento da biodisponibilidade oral. Além disso, também possui a capacidade de ser produzida industrialmente, empregando-se métodos simples e econômicos.

PELLETS À BASE DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE ALBENDAZOL E HIDROXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE LINFÁTICA

01. A presente patente de invenção refere-se a *pellets* compostos por albendazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina para o tratamento da filariose linfática.

02. O albendazol é um fármaco carbamato quimicamente denominado metil[5-(propiltiol)-H-benzimidazol-2-il]carbamato com atividade antihelmíntica de amplo espectro. Devido aos grupamentos hidrofóbicos presentes em sua molécula, o albendazol apresenta baixa solubilidade aquosa, apesar de boa permeabilidade. Isso restringe a maior parte de sua atividade para a luz intestinal.

03. As ciclodextrinas são moléculas de oligossacarídeos cíclicos que possuem uma cavidade hidrofóbica e uma superfície hidrofílica. Isso permite o aprisionamento de moléculas menores e de característica hidrofóbica através da formação de complexos de inclusão, contornando problemas de solubilidade de fármacos em fluidos biológicos.

04. Os *pellets* são sistemas multiparticulados com formatos esféricos e semi-esféricos que melhoram características tecnológicas da produção de medicamentos e também possibilitam melhoria na absorção de fármacos.

05. Um dos problemas relacionados às doenças tropicais negligenciadas é a baixa evolução no desenvolvimento de novos fármacos, havendo dificuldades ligadas à baixa eficácia, alta toxicidade e surgimento de resistência aos fármacos clássicos.

06. O tratamento para a filariose linfática, no Brasil, é realizado com o emprego de dietilcarbamazina, não sendo tal fármaco tão eficaz contra as formas adultas do verme (macrofilárias). Uma alternativa de tratamento é o uso de albendazol e ivermectina, que atuam tanto sobre

as microfilárias quanto sobre as macrofilárias. Apesar disso, a biodisponibilidade oral do albendazol ainda é restrita.

07. Dessa forma, optou-se por desenvolver *pellets* contendo o albendazol e a hidroxipropil- β -ciclodextrina em complexos de inclusão, com a finalidade de aumentar a solubilidade do albendazol, contribuindo assim, para uma maior biodisponibilidade e melhor eficácia.

08. Os complexos de inclusão foram produzidos através de malaxagem, empregando a proporção molar de 1:1 (albendazol:ciclodextrina). A hidroxipropil- β -ciclodextrina foi triturada junto a um volume de cerca de 8-12 mL de solução metanólica a 45-55%, para que fosse obtida uma pasta. Em seguida, o albendazol foi adicionado e uma alíquota entre 2-4 mL da mesma solução foi vertida para que fosse realizada a homogeneização dos materiais, sob agitação mecânica, por 10 min. O sistema foi seco em estufa de circulação de ar, a 60°C, durante 4-5 horas.

09. Os *pellets* foram obtidos através dos métodos de extrusão, seguido de esferonização. Os insumos farmacêuticos empregados foram 60-64% do complexo de inclusão obtido por malaxagem, celulose microcristalina entre 26-28% (p/p), lactose monohidratada 10-12% (p/p) e 55-75 mL de solução de polivinipirrolina do tipo K-30 a 5% (preparada em etanol a 70%). Os excipientes e o complexo malaxado foram homogeneizados com o auxílio de uma batedeira planetária, sob adição lenta do solvente, até formação de uma massa úmida coesa. A massa foi extrusada e então levada ao esferonizador a 700 rpm, durante 1 minuto. O procedimento posterior foi a secagem em estufa de circulação de ar a 60°C, durante 1 hora.

10. A repartição granulométrica foi realizada com o auxílio de tamises operados por dispositivo mecânico, seguindo a metodologia da Farmacopeia Brasileira.

11. O perfil de liberação *in vitro* foi realizado utilizando um dissolutor, contendo 450 mL de meio de dissolução (tampão HCl pH 1,2), 50 rpm e aparato pá.

12. As esferas obtidas apresentaram coloração branca, bordas regulares, com tamanhos de partícula entre 850 e 600 μm .

13. Foi observado que, em 30 minutos de teste de dissolução, 100% do albendazol estavam liberados e dissolvidos.

14. A forma farmacêutica esferonizada desenvolvida apresentou boas características, quando comparada ao medicamento atualmente disponível no mercado, devido ao incremento da solubilidade do fármaco e ao provável aumento da biodisponibilidade oral. Além disso, também possui a capacidade de ser produzida industrialmente, empregando-se métodos simples e econômicos.

REIVINDICAÇÕES

- 1) *Pellets* à base de complexos de inclusão de albendazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina para tratamento da filariose linfática, **caracterizado por** apresentarem complexos de inclusão entre a hidroxipropil- β -ciclodextrina e o fármaco albendazol, contendo lactose monohidratada, celulose microcristalina e solução etanólica de polivinilpirrolidona K30, como excipientes.
- 2) *Pellets* à base de complexos de inclusão de albendazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina para tratamento da filariose linfática, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado por** se apresentar como possível alternativa para o tratamento da filariose linfática.
- 3) *Pellets* à base de complexos de inclusão de albendazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina para tratamento da filariose linfática, de acordo com as Reivindicações 1 e 2, **caracterizado por** ser administração por via oral.
- 4) *Pellets* à base de complexos de inclusão de albendazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina para tratamento da filariose linfática, de acordo com as Reivindicações 1, 2 e 3, **caracterizado por** utilizar a malaxagem como método de obtenção dos complexos de inclusão.
- 5) *Pellets* à base de complexos de inclusão de albendazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina para tratamento da filariose linfática, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3 e 4, **caracterizado por** utilizar a extrusão do malaxado em associação com os excipientes pré-selecionados, seguido da esferonização do extrudado.
- 6) *Pellets* à base de complexos de inclusão de albendazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina para tratamento da filariose linfática, de acordo com as Reivindicações 1, 2, 3, 4 e 5, **caracterizado por** aumentar a dissolução do albendazol e, possivelmente, aumentar a

biodisponibilidade e melhorar a eficácia do insumo farmacêutico ativo no tratamento da filariose linfática.

REIVINDICAÇÕES

1. PELLETS À BASE DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE ALBENDAZOL E HIDRÓXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE LINFÁTICA, caracterizado por apresentarem complexos de inclusão entre a hidróxi-propil- β -ciclodextrina e o fármaco albendazol, contendo lactose monohidratada, celulose microcristalina e solução etanólica de polivinilpirrolidona K30, como excipientes.

2. PELLETS À BASE DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE ALBENDAZOL E HIDRÓXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE LINFÁTICA de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se apresentar como possível alternativa para o tratamento da filariose linfática.

3. PELLETS À BASE DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE ALBENDAZOL E HIDRÓXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE LINFÁTICA de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por ser administração por via oral.

4. PELLETS À BASE DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE ALBENDAZOL E HIDRÓXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE LINFÁTICA de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado por utilizar a malaxagem como método de obtenção dos complexos de inclusão.

5. PELLETS À BASE DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE ALBENDAZOL E HIDRÓXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE LINFÁTICA de acordo com as reivindicações 1, 2, 3 e 4, caracterizado por utilizar a extrusão do malaxado em associação com os excipientes pré-selecionados, seguido da esferonização do extrudado.

6. PELLETS À BASE DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE ALBENDAZOL E HIDRÓXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE LINFÁTICA de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4 e 5, caracterizado por aumentar a dissolução do albendazol e, possivelmente, aumentar a biodisponibilidade e melhorar a eficácia do insumo farmacêutico ativo no tratamento da filariose linfática.

RESUMO**PELLETS À BASE DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO DE ALBENDAZOL E
HIDROXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA PARA TRATAMENTO DA FILARIOSE
LINFÁTICA**

A presente patente de invenção refere-se ao desenvolvimento tecnológico de *pellets* à base de complexos de inclusão de albendazol e hidroxipropil- β -ciclodextrina para tratamento da filariose linfática. Esta formulação contém como excipientes: celulose, lactose e solução etanólica de polivinilpirrolidona K-30. Para obtenção dos complexos de inclusão, foi empregado o método de malaxagem. O material complexado passou pelo processo de extrusão com os demais excipientes e, posteriormente, foi submetido à etapa de esferonização. A forma farmacêutica esferonizada desenvolvida apresentou boas características, quando comparada ao medicamento atualmente disponível no mercado, devido ao incremento da solubilidade do fármaco e ao provável aumento da biodisponibilidade oral. Além disso, também possui a capacidade de ser produzida industrialmente, empregando-se métodos simples e econômicos.