



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

(21) BR 102020015766-3 A2



(22) Data do Depósito: 31/07/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 15/02/2022

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS

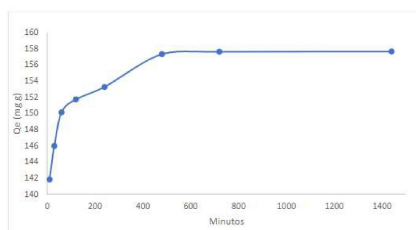
(51) **Int. Cl.:** A61K 47/02; A61K 31/136; A61K 31/145; A61P 31/04; A61P 31/06; (...).

(52) **CPC:** A61K 47/02; A61K 31/136; A61K 31/145; A61P 31/04; A61P 31/06; (...).

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

(72) **Inventor(es):** JOSÉ LAMARTINE SOARES SOBRINHO; IGOR EDUARDO SILVA ARRUDA; DAYANNE TOMAZ CASIMIRO DA SILVA; MÔNICA FELTS DE LA ROCA SOARES; JABSON HERBER PROFIRO DE OLIVEIRA.

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS. A presente invenção consiste em um sistema de liberação de fármaco (drug delivery system), desenvolvido com o argilomineral montmorilonita, para o carreamento de dapsona. Processo caracterizado pelo uso de etanol, permitindo a obtenção do sistema mais rapidamente que as tecnologias até então já reveladas. Além disso, permite a diminuição do custo de produção do sistema. A liberação controlada do fármaco pelo referido sistema reduz os efeitos indesejáveis do fármaco e permite que pacientes reduzam a quantidade de comprimidos ingeridos por dia ou durante o tratamento convencional. O sistema possui como principal aplicação (uso) o tratamento de pacientes com doenças causadas por bactérias do gênero *Mycobacterium*, tais como hanseníase (doença negligenciada) e tuberculose.



**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ARGILOMINERAIS
PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE
DAPSONA, RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente patente invenção consiste em uma composição farmacêutica, desenvolvida a partir de argilominerais, para veiculação de fármacos, preferencialmente dapsona. Seu uso pode ser direcionado para o tratamento de doenças do gênero *Mycobacterium*, tais como hanseníase e tuberculose.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Dapsona é um fármaco, utilizado para o tratamento da hanseníase (JI et al., 1994; TRINDADE et al., 2013; ESSENTIAL MEDICINES AND HEALTH PRODUCTS INFORMATION PORTAL, 2020; LEPROSY ELIMINATION, 2020) (doença considerada pela Organização Mundial da Saúde como negligenciada), tuberculose (OPRAVIL et al., 1995; TRINDADE et al., 2013; MANGUM et al., 2018; ESSENTIAL MEDICINES AND HEALTH PRODUCTS INFORMATION PORTAL, 2020), podendo também ser utilizado para o tratamento de patologias infecciosas do trato gastrointestinal, como magacolon chagásico e para profilaxia de infecções oportunistas como *Pneumocystis carinii* e *toxoplasma gondii* em pacientes infectados por HIV. Pode ainda ser utilizado no tratamento de acne (DRAELOS et al., 2007; ALEXIS et al., 2016; STEIN GOLD et al., 2016; AL-SALAMA; DEEKS, 2017; TAYLOR et al., 2018) e outras doenças de pele. Trata-se de um fármaco que apresenta alta permeabilidade nas membranas biológicas e baixa solubilidade em água, sendo assim classificada no

sistema de bioclassificação farmacêutica, como do tipo classe II (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; LINDENBERG et al, 2004; CARMO, 2009).

[003] Os sistemas com argilominerais tem sido utilizados como transportadores de fármacos devido às suas características físico-químicas típicas, tais como elevada área superficial específica, capacidade de adsorção, capacidade de troca catiônica, tixotropia, propriedade de inchamento, inércia química e baixa toxicidade para administração oral (YANG, et al., 2016; RODRIGUES, et al., 2013; PANDEY, 2015). Trabalhos como o de SILVA et al 2019, demonstram como obter e otimizar a obtenção de fármaco junto às metodologias aplicadas aos argilominerais, especialmente para a montmorilonita (MMT), como isoterma de adsorção e otimização com base no pH.

[004] A Montmorillonita (MMT) é um argilomineral, pertencente ao grupo das esmectitas, cuja estrutura é do tipo 2:1, composta por duas folhas tetraédricas de sílica e uma folha octaédrica de alumina, unidas entre si por átomos de oxigênio comum a ambas as folhas. A estrutura gera uma carga negativa ao redor da camada devido às substituições dos cátions das unidades tetraédricas (Si^{4+} pelo Al^{3+}) e octaédrica (Al^{3+} pelo Mg^{2+} ou Mg^{2+} pelo Li^{+}), por outros de diâmetros aproximados, o que permite manter as dimensões, mas uma carga menor. Essa carga é neutralizada por íons hidratados e permutáveis como Li^{+} , Na^{+} , K^{+} , Cs^{+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , F^{3+} , que por interação eletrostática, são localizados no espaço interlamelar da argila. Esses íons presentes na interlamela faz da Montmorillonita uma argila de alta capacidade de troca de cátions com outros cátions presentes em solução, sejam eles materiais orgânicos ou inorgânicos (MARTINS, 2015; WILPISZEWSKA, 2016). Por apresentar estas características a MMT vem sendo bastante explorada e utilizada como sistema de carreamento de fármacos, os quais são encapsulados nos espaços interlamelares das argilas por troca de íons.

[005] Nesse sentido, a MMT tem sido utilizada como excipiente farmacêutico no tratamento de diferentes patologias como a diarreia (aguda e crônica) na forma farmacêutica de comprimidos dispersíveis (JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL Co., Ltd. - https://pt.made-in-china.com/co_simcere/product_Montmorillonite-Dispersible-Tablets_eiisghuy.html . Acesso em 06 de janeiro de 2020).

[006] Apesar de algumas invenções relatadas em patentes descreverem sistemas de liberação para veiculação de dapsona (tais como: BR1120150116736; PI02156067 e PI08222649), até então são escassos os casos de tecnologias envolvendo MMT para o transporte de dapsona.

[007] Por outro lado, algumas publicações científicas têm relatado o uso de MMT na veiculação de dapsona (DORNELAS et al., 2008; CARMO, 2009; FAN, 2011; VIERA et al., 2015).

[008] Viera e colaboradores (2015) fizeram o uso da MMT para veiculação da dapsona. O fármaco foi solubilizado em solução aquosa de HCl a 0,1molar, com pH aproximadamente 2 e tempo de reação em 24 horas. Após as 24 horas sobre agitação magnética o material da reação foi levado para centrifugação a 4000rpm por 40 minutos. O líquido sobrenadante foi filtrado em filtro com membranas de 0,45 micrometros para leitura em UV-VIS. Após isso o sedimentado foi levado para estufa a vácuo e após isso triturado para posterior caracterização.

[009] Por sua vez, Carmo (2009) fez o uso da MMT para o carregamento da dapsona. A argila foi pré-intumescida, pesado 1 grama de MMT e adicionado em 50 ml de água, levado para agitação magnética por 24 horas. A dapsona foi solubilizada em solução de HCl a 0,1 molar e ajuste do pH para 2. Após o ajuste do pH e solubilização do fármaco, foi adicionada a argila pre-intumescida na solução do fármaco e levado para agitação magnética continua durante 24 horas. Com o término da agitação magnética

o sistema foi centrifugado a 4000 rpm durante 1 hora e o sedimento foi separado, liofilizado, triturado e caracterizado.

[010] Dornelas e colaboradores em 2008 fez uso da MMT para veiculação da dapsona. Após a formação de uma solução com polímero de escolha, a MMT foi intercalada com sal de octadecilamina (viscogel g8 nome comercial dessa argila modificada) foi incorporado na solução de polímero sobre agitação, para formação do nanocomposito. Comprimidos foram produzidos com excipientes (nanocompósitos) e adição de dapsona. Para a produção dos comprimidos foi se utilizado 100mg de dapsona, 30% da matriz (nanocomposito), 1,5% de estearato de magnésio e quantidade necessária de lactose para se obter 100% do peso.

[011] Por fim, Fan (2011) fez uso da MMT para carreamento de dapsona utilizando 2g de MMT e dispersando em 200ml de água destilada, posteriormente agitando por 8 horas. Após isso 0,45g de dapsona foi ionizada em 10ml de HCl 0,1 mol e diluída para 50ml de água. À solução do fármaco foi adicionado à solução dispersiva de MMT, sendo agitada por 24 horas. Após essa etapa o decantado foi levado a estufa por 13 horas a 60°C ou 5 horas a 80°C.

REFERÊNCIAS

[012] ALEXIS, A.F.; BURGESS, C.; CALLENDER, V.D.; HERZOG, J.L.; ROBERTS, W.E.; SCHWEIGER, E.S.; STOCKTON, T.C.; GALLAGHER, C.J. The Efficacy and Safety of Topical Dapsone Gel, 5% for the Treatment of Acne Vulgaris in Adult Females With Skin of Color. J Drugs Dermatol. v. 15, n. 2, p. 197-204, 2016.

[013] ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 5a Ed. Brasília, 2010.

[014] BELLO, M.L., JUNIOR, A.M.; VIEIRA, B.A.; DIAS, L.R.S.; DE SOUSA, V.P.; CASTRO, H.C.; RODRIGUES, C.R.; CABRAL, L.M. Sodium Montmorillonite/Amine-Containing Drugs Complexes: New Insights on Intercalated Drugs Arrangement into Layered Carrier Material. PLoS ONE, v. 10, n. 3, p. e0121110, 2015.

[015] CARMO, F A. Preparo e avaliação de novas formulações farmacêuticas de liberação prolongada de nanocompósitos de aciclovir e dapsona. Dissertação de Mestrado. Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, Universidade federal do Rio de Janeiro, 2009.

[016] DORNELAS, Camila B. et al. Avaliação de derivados poliméricos intercalados em montmorilonita organofílica na preparação de novos materiais de uso farmacêutico. Polímeros, v. 18, n. 3, p. 222–229, set. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14282008000300007&lng=pt&tlng=pt>.

[017] DRAELOS, Z. D.; CARTER, E.; MALONEY, J. M.; ELEWSKI, B.; POULIN, Y.; LYND, C.; GARRET, S. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. v. 56, n. 3, p. 439.e1-439.e10, 2007.

[018] ESSENTIAL MEDICINES AND HEALTH PRODUCTS INFORMATION PORTAL, WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Leprosy, 1998. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2988e/5.html> >. Acesso em janeiro de 2020.

[019] FAN, J. Study of controlled release of dapsone from modified montmorillonite and polymer matrices. 2011. 76 f. faculty of new jersey, 2011.

[020] FORTES, A C. Avaliação psicofarmacológica e estudo de pré-formulação do protótipo a fármaco ansiolítico 2-[(2,6-diclorobenzilideno) amino]-5,6-diidro- 4H-ciclopenta [b] tiofeno-3-carbonitrila, 5TIO1. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, 2012.

[021] FOURNIER DIT CHABERT, J. et al. Synthesis and evaluation of new arylbenzo[b]thiophene and diarylthiophene derivatives as inhibitors of the NorA multidrug transporter of *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, [s.l.], v. 15, no 13, p. 4482–4497, 2007. ISSN: 09680896, DOI: 10.1016/j.bmc.2007.04.023.

[022] JI, B.; PERANI, E.G.; PETINOM, C.; N'DELI, L.; GROSSET, J.H. Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother*. v. 38, n. 4, p. 662-7, 1994.

[023] LEPROSY ELIMINATION, WHO MULTIDRUG THERAPY (MDT). Disponível em:< <https://www.who.int/lep/mdt/en/> >. Acesso em janeiro de 2020.

[024] LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.58, p. 265 – 278, 2004.

[025] MANGUM, L.; KILPATRICK, D.; STRYJEWSKA, B.; SAMPATH, R. Tuberculosis and Leprosy Coinfection: A Perspective on Diagnosis and Treatment. Open Forum Infect Dis. v. 5, n. 7, p. ofy133, 2018.

[026] MARTINS, M. G.; MARTINS, D. O. T. A.; CARVALHO, B. L. C.; MERCANTE, L. A.; SORIANO, S. S.; ANDRUH, M.; VIEIRA, M. D.; VAZ, M. G. F. Synthesis and characterization of montmorillonite Clay intercalated with molecular magnetic compounds. Journal of solid State Chemistry. v. 228, p. 99-104, 2015.

[027] MAYUR KUMAR; ANTHONY CURTIS; CLARE HOSKINS. Application of Nanoparticle Technologies in the Combat against Anti-Microbial Resistance. Pharmaceutics, [s.l.], v. 10, no 1, p. 11, 2018. ISSN: 1999-4923, DOI: 10.3390/pharmaceutics10010011.

[028] MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Programa Nacional de DST E AIDS. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Brasília, 2004, 49p.

[029] OLIVEIRA, T B. síntese, elucidação estrutural e avaliação biológica de novos derivados tiazolidínicos e cicloalquil-tiofênicos. 22 p. Dissertação de mestrado. Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, universidade federal de pernambuco, 2010.

[030] OPRAVIL, M.; PECHÈRE, M.; LAZZARIN, A.; HEALD, A.; RÜTTIMANN, S.; ITEN, A.; FURRER, H.; OERTLE, D.; PRAZ, G.; VUITTON, D.A.; HIRSCHL, B.; LÜTHY R. Dapsone/pyrimethamine may prevent mycobacterial disease in immunosuppressed patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. v. 20, n. 2, p. 244-249, 1995.

[031] PANDEY, S. K.; GHOSH, S.; MAITI, P.; HALDAR, C. Therapeutic efficacy and toxicity of tamoxifen loaded PLA nanoparticles breast cancer. p. 309-319, 2015.

[032] RODRIGUES, L. A. S.; FIGUEIRAS, A.; VEIGA, F.; FREITAS, R. M.; NUNES, L. C. C.; FILHO, E. C. S.; LEITE, C. M. S. The systems containing clays and clay minerals from modified Drug release: A review. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v. 103, p. 642-651, 2013.

[033] SABINO, E B. Desenvolvimento de sistema de vetorização a base de novo derivado tiofênico. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, 2011.

[034] SILVA, D. T. C. et al. Tamoxifen/montmorillonite system – effect of the experimental conditions. *Applied Clay Science* 180 (2019).

[035] STEIN GOLD, L.F.; JARRATT, M.T.; BUCKO, A.D.; GREKIN, S.K.; BERLIN, J.M.; BUKHALO, M.; WEISS, J.S.; BERK, D.R.; CHANG-LIN, J.E.; LIN, V.; KAOUKHOV, A. Efficacy and Safety of Once-Daily Dapsone Gel, 7.5% for Treatment of Adolescents and Adults With Acne Vulgaris: First of Two Identically Designed, Large, Multicenter, Randomized, Vehicle-controlled Trials. *Journal of Drugs in Dermatology*, v.15, n.5, p.553-561, 2016.

[036] TAYLOR, S.C.; COOK-BOLDEN, F.E.; MCMICHAEL, A.; DOWNIE, J.B.; RODRIGUEZ, D.A.; ALEXIS, A.F.; CALLENDER, V.D.; ALVANDI, N. Efficacy, Safety, and Tolerability of Topical Dapsone Gel, 7.5% for Treatment of Acne Vulgaris by Fitzpatrick Skin Phototype. *J Drugs Dermatol.* v. 17, n. 2, p. 160-167, 2018.

[037] TRINDADE, M.A.; MIYAMOTO D.; BENARD, G.; SAKAI-VALENTE, N.Y.; VASCONCELOS, D. M.; NAAFS, B. Leprosy and tuberculosis co-infection: clinical and immunological report of two cases and review of the literature. *Am J Trop Med Hyg.* v.88, n.2, p.236-40, 2013.

[038] WILPISZEWSKA, K.; SPYCHAJ, T.; PAZDZIOCH, W. Carboxymethyl starch/montmorillonite composite microparticles: Properties and controlled release of isoproturon. Carbohydrate Polymers. v. 136, p. 101-106, 2016.

[039] VIEIRA, Bárbara A. et al. Sodium Montmorillonite/Amine-Containing Drugs Complexes: New Insights on Intercalated Drugs Arrangement into Layered Carrier Material. Plos One, v. 10, n. 3, p. e0121110, mar. 2015.

[040] YANG, J. H.; LEE, J. H.; RYU, H. J.; ELZATAHRY, A. A.; OLOTCHMAN, Z. A.; CHOY, J. H. Drug-clay nanohybrids as sustained delivery systems. Applied Clay Science, v. 130, p. 20-32, 2016.

[041] BR1120150116736 - COMPOSIÇÕES TÓPICAS DE DAPSONA E DAPSONA/ADAPALENO E MÉTODOS PARA USO DAS MESMAS, 2013.

[042] PI02156067 - DAPSONA TÓPICA PARA O TRATAMENTO DA ACNE, 2002.

[043] PI08222649 - DAPSONA PARA TRATAR ROSÁCEA, 2008.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[044] A presente invenção consiste no processo de obtenção e indicação de usos para um sistema de liberação de dapsona. O referido sistema é desenvolvido a partir da intercalação da dapsona em Montmorillonita.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[045] A figura 1 descreve a relação entre a quantidade de dapsona intercalada em montmorilonita, pela a influência do pH. À medida que o pH se torna ácido a intercalação do fármaco é aumentada em decorrência protonação dos grupamentos amino encontrados na dapsona.

[046] Na figura 2 mostra que ao longo do tempo (em minutos) a intercalação da dapsona em Montmorilonita foi ampliada até ser estabilizada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[047] **Etapas 1:** preparação de solução de etanol 70% com pH 2;

[048] **Etapas 2:** solubilização de 50 mg de dapsona em 25ml etanol 70% com pH 2 e sonicação;

[049] **Etapas 3:** adição de 100 mg de montmorilonita na solução obtida na etapa 2;

[050] **Etapas 4:** agitação orbital constante por 8 horas em 25°C;

[051] Estudos têm relatado quantidade de intercalação de fármaco em montmorilonita em 60mg e 1g. Além disso, tem relatado a necessidade de 24 horas para atingir equilíbrio (BELLO et al., 2015). A presente invenção possui: **(vantagem 1)** uma maior quantidade intercalada do fármaco em argila (130mg para 1g de montmorilonita - **figura 1**) do que o apresentado no, até então, estado da técnica. A liberação controlada do fármaco vai permitir que pacientes reduzam a quantidade de comprimidos consumidos por dia ou durante o tratamento; e **(vantagem 2)** menor tempo para atingir equilíbrio (8 horas) (figura 2), consequentemente implica na diminuição do custo de produção do sistema.

REIVINDICAÇÕES

1 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, **caracterizado pelo** argilomineral utilizado ser sepiolita, haloisita, caulinita, laponita, hecrolita, bentonita, beidelita, preferencialmente montmorillonita, podendo estas serem utilizadas juntas ou separadas, ou ainda serem modificadas

2 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicação 1, **caracterizado por** poder estar associado ou ser substituído por outros fármacos, tais como antirretrovirais, anti-inflamatórios, antimicrobianos, antibióticos, analgésico, antifúngico, anti-hipertensivo, preferencialmente rifampicina, clofazimina, ofloxacina, minociclina e isoniazida

3 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1 e 2, **caracterizado pela** dapsona ser solubilizada em um solvente adequado em qualquer proporção, preferencialmente na proporção de 2 mg por mililitro de solvente

4 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2 e 3, **caracterizado pelo** solvente adequado ser água, álcool etílico, cloroformio, ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, preferencialmente etanol 70%

5 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3 e 4, **caracterizado pela** proporção de solvente ser entre 0,1ml a 10ml, e do soluto ser entre 0,1 mg a 5mg de fármaco, sendo preferencialmente 2mg de fármaco para cada 1 ml de solvente

6 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4 e 5, **caracterizado pelo** fato de na mistura do solvente com o fármaco ser adicionado o argilomineral na proporção de 2:1

7 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 e 6, **caracterizado pela** mistura ser colocada em agitação orbital constante entre 2 e 24 horas, preferencialmente durante 8 horas em 25°C

8 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, **caracterizado por** poder estar associado com polímeros e/ou biopolímeros e/ou polissacarídeos e/ou polímeros sintéticos

9 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, **caracterizado pelos** polímeros incluem, porém não se limitarem a: poli(acrilina), alilsacarose ou alilpentaeritritol, polímero derivado do ácido acrílico reticulado, divinilglicol, poli(metacrilatos), polímeros derivados do ácido metacrílico com metacrilto de metila, acrilato de etila, metacrilato de butila, cloridrato de trimetilamôniometacrilato, dimetilaminometacrilato de etila, copolímero do etileno e acetato de vinila, polímero derivado do 1-vinil-2-pirrolidona, homopolímero do 1-etenil-2-pirrolidinona, homopolímero do N-vinil-2-polipirrolidinona, poli(álcool vinílico), poli(acetofalato de vinila), polímero derivado de anidrido ftálico e acetato de vinila, copolímero metil vinil éter e anidrido maléico, poliéster alifático (homopolímero ou copolímero dos ácidos láctico, glicólico e hidroxicapróico), poli(óxido de etileno), copolímero não-iônico em bloco do óxido de etileno e óxido de propileno, polímero da hidroxipropilmetil éter, celulose, hidroxietilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose, acetofalato de celulose (polímero do anidrido ftálico e éster acetato de celulose), acetato de celulose (polímero de celulose parcialmente acetilado em diferentes graus)

10 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, **caracterizado pelos** biopolímeros incluírem, porém não se limitarem a: PA, PHA (Polihidroxialcanoato), PLA (poli (ácido lático)), PLGA (poli(ácido lático-co-ácido glicólico)), PVP (Polivinilpirrolidona), PHBH (polihidroxi butirato-co-polihidroxi hexanoato), celulose e seus derivados, amido e seus derivados, quitina e seus derivados, proteínas e seus derivados, peptídeos, ácido desoxirribonucleico e ácido ribonucleico

11 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10, **caracterizado pelos** polissacarídeos incluírem, porém não se limitarem a: goma Xantana, goma do cajueiro, goma do chichá, goma arábica, goma de mandioca/macaxeira/tapioca, goma moringa, preferencialmente quitosana

12 PROCESSO DE OBTENÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDO DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11, **caracterizado pela** veiculação de dapsona ocorrer por meio de sistema de liberação por via enteral, parenteral, cutânea, dérmica, intradérmica, subcutânea, intramuscular, intravenosa, oral, bucal, vaginal, nasal, inalatória, pulmonar, gastrointestinal, sublingual, retal, vaginal, oftálmica, preferencialmente por via tópica ou transdérmica

13 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12, **caracterizado por** ser indicado para o tratamento em humanos ou animais

14 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 11, 12 e 13, **caracterizado por** ser apresentado em formas farmacêuticas aceitáveis, incluindo porém limitado a comprimidos, cápsulas, drágeas, pílulas, solução, suspensão, emulsão, óvulos, pomadas, supositórios preferencialmente comprimidos com argila mais fármaco

15 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14, **caracterizado por** ter como efeito a liberação modificada/controlada, incluindo a liberação retardada

16 USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15, **caracterizado por** ser indicado para o tratamento em humanos e/ou animais

17 USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16, **caracterizado por** ser indicado para o tratamento de doenças do gênero *Mycobacterium*, preferencialmente tuberculose e hanseníase

18 USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ARGILOMINERAIS PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE DAPSONA, conforme reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 e 17, **caracterizado por** ser aplicado ao tratamento de desordens dermatológicas, incluindo psoríase, eczema, prurido, dermatite atópica, dermatite seborreica, tinea versicolor, vitiligo e outras doenças da derme e epiderme, preferencialmente acne

LISTA DE FIGURAS

Figura 1

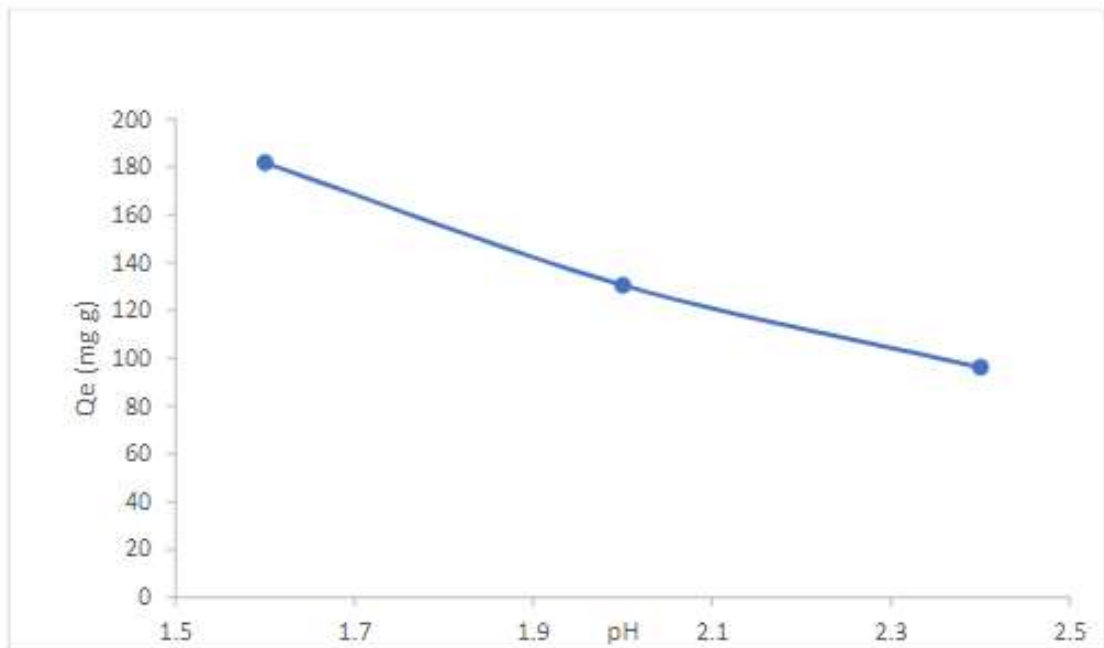
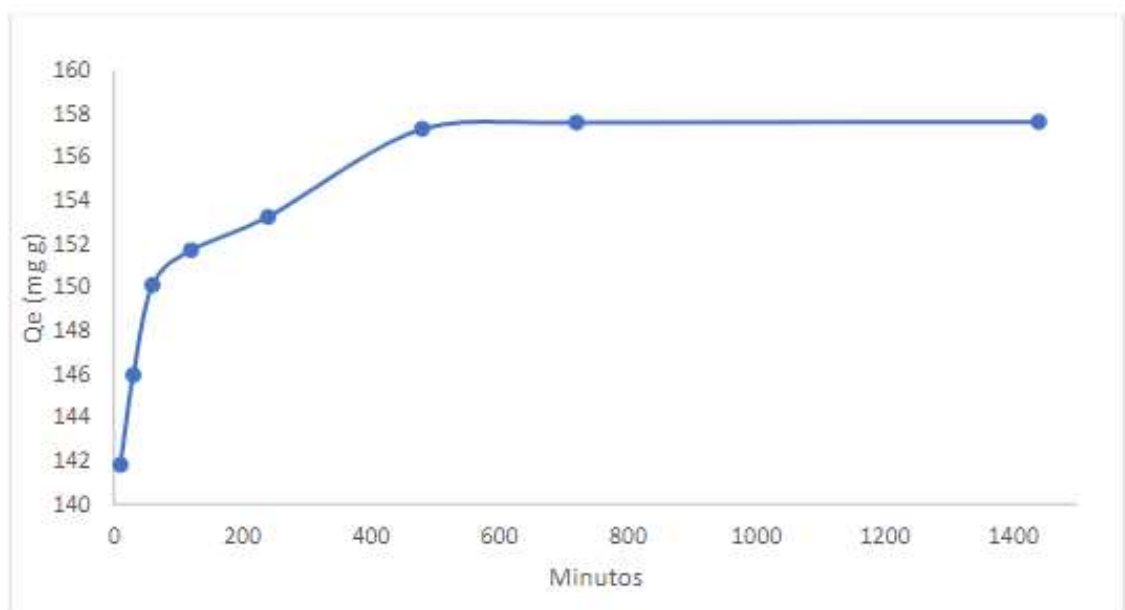


Figura 2



**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONSTITUÍDA DE ARGILOMINERAIS
PARA VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS, PREFERENCIALMENTE
DAPSONA, RESPECTIVO PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS**

RESUMO

A presente invenção consiste em um sistema de liberação de fármaco (*drug delivery system*), desenvolvido com o argilomineral montmorilonita, para o carregamento de dapsona. Processo caracterizado pelo uso de etanol, permitindo a obtenção do sistema mais rapidamente que as tecnologias até então já reveladas. Além disso, permite a diminuição do custo de produção do sistema. A liberação controlada do fármaco pelo referido sistema reduz os efeitos indesejáveis do fármaco e permite que pacientes reduzam a quantidade de comprimidos ingeridos por dia ou durante o tratamento convencional. O sistema possui como principal aplicação (uso) o tratamento de pacientes com doenças causadas por bactérias do gênero *Mycobacterium*, tais como hanseníase (doença negligenciada) e tuberculose.