República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

* B R 1 0 2 0 2 4 0 2 5 9 8 2 A 2 *

(21) BR 102024025982-3 A2

(22) Data do Depósito: 12/12/2024

(43) Data da Publicação Nacional: 11/08/2026

(54) Título: PROCESSO DE PRODUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS MUCOADESIVAS DE BAIXO TEOR DE ÁGUA, COMPOSIÇÃO NANOTECNOLÓGICA, E SEUS USOS

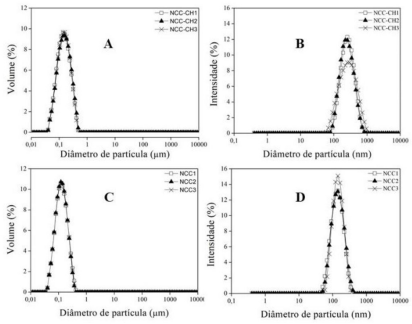
(51) Int. Cl.: A61K 9/10; A61K 9/14; A61K 9/51; A61K 9/00; A61K 9/12; (...).

(52) CPC: A61K 9/10; A61K 9/14; A61K 9/51; A61K 9/0014; A61K 9/5123; (...).

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.

(72) Inventor(es): LEIDYANA MORAES DA COSTA; KELLY CRISTINE ZATTA; DENISE SOLEDADE JORNADA; ADRIANA RAFFIN POHLMANN; SÍLVIA STANISÇUASKI GUTERRES.

(57) Resumo: PROCESSO DE PRODUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS MUCOADESIVAS DE BAIXO TEOR DE ÁGUA, COMPOSIÇÃO NANOTECNOLÓGICA, E SEUS USOS. A presente invenção refere-se primeiramente a um método para obtenção de nanocápsulas poliméricas mucoadesivas de baixo teor de água revestidas com quitosana, bem como uma espuma pós-expansível obtida a partir da pressurização de uma suspensão das nanocápsulas previamente obtidas, para o tratamento tópico da mucosa colorretal por via retal.



PROCESSO DE PRODUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS MUCOADESIVAS DE BAIXO TEOR DE ÁGUA, COMPOSIÇÃO NANOTECNOLÓGICA, E SEUS USOS

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se insere nas áreas de tecnologia de aerossóis e nanotecnologia, e refere-se a uma processo para obtenção de nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água, bem como a obtenção de produtos em aerossol, preferencialmente, na forma de espuma pós-expansível, a partir da pressurização de uma suspensão de nanocarreadores, preferencialmente nanocápsulas poliméricas, de baixo teor de água, com e sem revestimento mucoadesivo, com e sem substância ativa, de uso humano ou veterinário e de vasta aplicabilidade industrial em vários segmentos de mercado, principalmente farmacêutico e cosmético.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] A tecnologia descrita na presente invenção destaca-se por pertencer ao mercado global de aerossol avaliado em US$ 40,06 bilhões em 2024 e deve atingir US$ 53,13 bilhões até 2029 a uma taxa composta de crescimento anual (CAGR) de mais de 5,5% de 2024 a 2029, que é impulsionada principalmente pela inovação de produtos, pelo aumento do consumo de produtos de higiene pessoal e investimentos na indústria médica. Embora existam diversos mercados potenciais, para absorver a presente invenção, destacam-se os mercados farmacêutico, cuidados pessoais (higiene pessoal, perfumaria e cosméticos) e domésticos (produtos domissanitários).

[003] Nos Estados Unidos da América (EUA), produtos em aerossol pertencem a uma indústria significativa e crescente, com um valor estimado de 14,18 bilhões em 2022. O mercado de aerossol dos EUA está aumentando devido à expansão da indústria de cuidados pessoais e domésticos.

Considera-se que a presença de uma robusta base de fabricação de empresas de cuidados pessoais, como Estée Lauder, Johnson & Johnson e Procter & Gamble nos EUA, desencadeie um impacto positivo que impulsionará ainda mais a demanda do mercado por aerossóis.

[004] A tecnologia de aerossóis está inserida no mercado farmacêutico que tem se voltado para o desenvolvimento de formas farmacêuticas em aerossol e em terapias emergentes, como o grupo de terapia de aerossol pressurizada. Produtos em aerossol viabilizam a autoadministração conveniente e higiênica de preparações farmacêuticas tópicas na pele, cavidades corporais e mucosas, inclusive a vaginal e colorretal. Igualmente é importante que se incorpore tecnologias de ponta como a nanotecnologia, que permite contornar entraves relativos às características físico-químicas desfavoráveis, baixa biodisponibilidade e toxicidade, além de ser capaz de disponibilizar um tratamento alvo dirigido e programado na administração de fármacos e substâncias ativas para tratamento de diversas doenças.

[005] O Brasil é o quarto maior consumidor de aerossol global totalizando 1,32 bilhões de unidades em 2022, com consumo per capita de 6,5 unidades. Sendo que a categoria de higiene pessoal (desodorantes, antitranspirantes, hair spray, espuma de barba, mousse de cabelo, secante de unha, entre outros) representa expressivos 66% deste montante. Em relação ao mercado de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos, o Brasil ocupa a quarta posição entre os maiores consumidores de produtos cosméticos no mundo, conforme dados da Associação Brasileira de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC). De acordo com dados da referida associação, o mercado de cosméticos vem crescendo em média 10% ao ano, sendo um dos setores de maior dinamismo da indústria brasileira, além de se manter alinhado as

expectativas do desenvolvimento de produtos que atendam as principais tendências mundiais desse mercado. Segundo Gueisa Silvério, Gerente de Negócios Internacionais da ABIHPEC, empresas brasileiras apostam em compostos ativos provenientes da biodiversidade brasileira (63,6% dos produtos apresentados possuíam essa característica), design (57,6% dos produtos), nanotecnologia (48,5% dos produtos apostam neste diferencial) e produção sustentável como diferenciais expostos na Cosmoprof Bologna 2022.

[006] Quanto aos produtos domissanitários, destaca-se que a relevância atual destes produtos foi impulsionada pela pandemia da COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, permitindo que a limpeza alcançasse um novo patamar na relação de consumo, principalmente, em relação a conscientização do uso de antissépticos de uso pessoal e da assepsia de ambientes e superfícies como ferramenta de saúde pública. Fomentando a adição e lançamentos de novos produtos ao portfólio das marcas principalmente os desinfetantes em formato aerossol, como o álcool a 70%, além da pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias apoiadas na nanobiotecnologia, através do desenvolvimento de nanocarreadores (para mitigar a transmissão) e biosensores (para o rápido diagnóstico da presença do vírus). Segundo Paulo Engler, Diretor-executivo da Associação Brasileira das Indústrias de Produtos de Higiene, Limpeza e Saneantes de Uso Doméstico e de Uso Profissional (ABIPLA): “O Brasil é o quarto maior mercado de saneantes do mundo e vem tendo protagonismo na América Latina”. Segundo a 19ª edição do Anuário ABIPLA (2024), houve crescimento de 5,6% dos níveis de produção do setor, que atingiu o faturamento de US$ 7,5 bilhões em 2023. Em 2022, o total foi de US$ 7 bilhões.

[007] Por fim, é sabido que o mercado de aerossóis é consolidado por natureza e, portanto, o investimento em desenvolvimento de produtos em aerossol veiculando

nanocarreadores é atraente e promissor, além de possuir mercado consumidor garantido, uma vez que atende e reforça a importância da inovação mesmo dentro dos setores mais tradicionais e estabelecidos desse mercado.

ESTADO DA TÉCNICA

[008] A eficácia e conveniência de um fármaco para tratamento tópico podem ser estrategicamente melhoradas através da reformulação da sua composição em um produto em aerossol. Como exemplo, cita-se um ensaio clínico (Blume-Peytavi, U. *et al. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women*. J. Am. Acad. Dermatol., v. 6, n. 6, p. 1126-1134, 2011) que demonstrou que uma única aplicação da espuma de minoxidil 5% foi mais eficaz que a solução a 2% no tratamento da alopecia androgenética em mulheres e homens porque aumenta a absorção do minoxidil pelos folículos pilosos. Concomitantemente, observou-se uma redução significativa da irritação da pele com a aplicação da espuma em comparação com solução, embora esta fosse 2,5 vezes menor.

[009] Em outro estudo clínico (Puig, L; Carreterob, G. *Update on Topical Treatments for Psoriasis: The Role of Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam. Actas Dermo-Sifiliográficas*, v. 110, n. 2, p.115-123, 2019) demonstrou que o fármaco calcipotriol 0,005% mais 0,064% de dipropionato de betametasona (Cal/BD) em espuma de aerossol tem eficácia superior a pomada no tratamento de pacientes adultos com psoríase vulgar do corpo (tronco e membros) porque as substâncias ativas são dissolvidas em propulsores voláteis que evaporam quando o produto é aplicado na pele. Dessa forma, cria-se uma camada de espuma supersaturada contendo Cal/BD que permite maior penetração do fármaco através da epiderme.

[010] Apesar dos achados promissores, formas farmacêuticas em aerossol, por si só, não são capazes de driblar efetivamente os entraves relativos as características físico-químicas que impactam a eficiência e eficácia terapêutica de fármacos. Sendo imprescindível a adoção de uma estratégia eficiente na entrega de fármacos em níveis controlados e sustentados após serem administrados.

[011] O documento BR1020120220369 (2012) intitulado *Nanopartícula polimérica de finasterida e minoxidil, processo de sua preparação, suspensão aquosa contendo a mesma, composição farmacêutica, e seu uso*, descreve uma composição farmacêutica de uso tópico contendo preferencialmente nanocapsoides de finasterida e minoxidil para o tratamento de alopecia viabilizando a penetração eficiente destes fármacos nos folículos pilosos. O referido documento cita o uso de alguns componentes que também fazem parte da composição da presente invenção, incluindo o possível uso de propilenoglicol na fase orgânica como cossolvente. No entanto, o propilenoglicol é utilizado em concentração inferior, não havendo, portanto, menção acerca da obtenção da suspensão de nanopartículas de baixo teor de água e nem sobre autoformação de espumas de aerossol estáveis para administração tópica de substâncias ativas.

[012] O documento US8460641B2 (2007) intitulado *Microemulsion process and composition,* descreve uma microemulsão de óleo em água ou emulsão submicrométrica que pode ser dispensada como uma espuma de aerossol ou mousse cuja composição apresenta pelo menos um composto farmaceuticamente ativo, um agente oclusivo e um ou mais surfactantes lipofílicos dispersos, água, pelo menos um surfactante hidrofílico e um composto do tipo anfifílico não surfactante sendo caracterizada como um método de tratamento de dermatoses responsivas a corticosteróides.

[013] O documento US9265727B1 (2016) intitulado *Spray foam corticosteroid product*, descreve uma composição farmacêutica espumável contendo um composto ativo (Propionato de clobetasol), um agente espumante, água, um álcool graxo, agente ativo de superfície, tampão e um propelente contida em um recipiente pressurizado visando o tratamento tópico de doenças de pele. O diferencial da presente invenção concentra-se em mitigar inconvenientes relativos à necessidade de inversão do recipiente para dispensar a espuma, à rigidez da espuma dispensada, que pode exigir fricção excessiva, e o desperdício envolvido na dispensação e facilidade uso da espuma na área afetada pelo paciente.

[014] As espumas farmacêuticas pressurizadas também apresentam vantagens distintas das demais formas farmacêuticas destinadas à aplicação vaginal principalmente por serem capazes de acessar as pregas da mucosa vaginal. Em relação a administração retal, os enemas ainda são a principal forma farmacêutica utilizada. Contudo, as espumas retais são as mais toleradas pelos pacientes devido a administração conveniente e desconforto e vazamento mínimos. Sua principal vantagem é a combinação da distribuição multidirecional, geralmente inacessíveis com uso das demais formas farmacêuticas, e penetração de fármacos após a aplicação, permitindo que o fármaco entre em contato íntimo e uniforme com a mucosa, principalmente colorretal e vaginal.

[015] O documento EP0794767B1 (1958) intitulado *Stable budesonide solutions, method of preparing them and use of these solutions as enema preparations and pharmaceutical foams*, descreve soluções estáveis de budesonida dissolvidas em água, álcool ou uma mistura de água-álcool de pH 6,0 ou inferior. As formulações também contêm EDTA sódico, ciclodextrina ou suas misturas viabilizando sua preparação e uso em preparações farmacêuticas, em particular enemas e

espumas farmacêuticas.

[016] O documento US8217082B2 (2012) intitulado *Packaged stable enema solution or suspension containing 5-aminosalicyclic acid*, descreve um enema embalado, compreendendo uma suspensão estável de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) contida dentro de um meio transportador líquido substancialmente isento de oxigênio, tendo o referido meio transportador líquido um material antioxidante para a 5-ASA, dispensando o uso de agentes antioxidantes que são irritantes para a mucosa colônica; pelo menos um frasco de aplicação contendo a referida suspensão de dosagem disposto em uma embalagem de barreira selada, substancialmente isenta de oxigênio e um removedor de oxigênio disposto dentro da referida embalagem de barreira a fim de evitar a migração de oxigênio para a referida suspensão durante o armazenamento.

[017] O propilenoglicol caracteriza-se por ser um transportador farmaceuticamente aceitável conforme o documento US20170112776A1 (2004) intitulado *Coated controlled release polymer particles as efficient oral delivery vehicles for biopharmaceuticals*, que descreve uma composição que pode ser formulada como uma pluralidade de nanopartículas ou micropartículas em veículos como glicóis e tensoativos, a citar propilenoglicol e o TWEEN™ 80, respectivamente, para produzir um medicamento comestível ou inalável.

[018] O documento JP2016511268A (2014) intitulado *Pharmaceutical composition for rectal administration*, que descreve uma composição farmacêutica para administração retal na forma de uma espuma contendo fidaxomicina cujo meio aquoso compreende um alcano solúvel em água, etanol, poliálcool, propilenoglicol, glicerol, polietilenoglicol, polipropilenoglicol ou suas combinações.

[019] O documento US3384541A (1964) intitulado *Spermicidal vaginal pharmaceutical concentrate for producing nonaqueous foam with aerosol propellants*, descreve uma composição farmacêutica não aquosa que contém uma proporção maior de propilenoglicol em uma proporção menor de um álcool etoxilado, sendo uma composição base para a produção de espuma farmacêuticas incluindo preparações espermicidas podendo ser aplicado como uma espuma de aerossol no canal vaginal. O álcool etoxilado atua como agente espumante, emulsificante, detergente, agente umectante e formador de viscosidade.

[020] O uso do propilenoglicol em formulações de espumas retais comercialmente disponíveis consta em relatórios de avaliação pública de Comissões de avaliação de medicamentos. A citar, os medicamentos Salofalk® 1g/dose e Budenofalk® 2mg/dose produzidas pela farmacêutica Dr. Falk Pharma. Na espuma retal de aerossol Salofalk®, cuja substância ativa é mesalazina (um agente anti-inflamatório usado para tratar DII, 5-asa), o propilenoglicol viabilizou a obtenção de espuma a partir de uma base não aquosa porque a mesalazina é insolúvel em água na faixa de pH necessária. Na espuma retal de aerossol Budenofalk®, cuja substância ativa é budesonida (um glicocorticosteroide com alto efeito anti-inflamatório local usado para tratar DII), o propilenoglicol conferiu propriedades de autoconservação ao medicamento. Eliminando, portanto, o uso de conservante na formulação final como o ácido sórbico.

[021] A administração retal de budesonida por meio de espumas retais têm vantagens em termos de conveniência de uso, mas há o problema aqui de fornecer soluções de budesonida suficientemente estáveis para serem disponibilizadas em aerossol. Devido à sua lipofilicidade, a budesonida é praticamente insolúvel em água, mas é facilmente solúvel em álcoois orgânicos solúveis. Ao usar

solubilizadores, como álcool etílico, isopropanol ou propilenoglicol, uma quantidade suficiente do ativo pode ser levada à solução. Contudo, as soluções obtidas desta maneira são insuficientemente estáveis para uso farmacêutico, uma vez que grandes quantidades de ativos se decompõem em pouco tempo. Em relação a mesalazina, que é insolúvel em água embora seja hidrofílica, a sua solubilidade inviabilizaria a obtenção de espumas densas e estáveis, uma vez que suspensões aquosas formam espumas com características tecnológicas desfavoráveis, caso não fossem incorporados solventes e componentes emulsificantes.

[022] Destacam-se algumas características imprescindíveis que devem ser consideradas no delineamento de formulações de enemas e espumas tradicionais que podem impactar na eficiência e eficácia deles, a citar:

(i) avaliação das características físico-químicas limitantes dos fármacos suspensos ou em solução veiculados considerando a degradação por alteração do pH, solubilidade, lipofilicidade, fotosensibilidade, seletividade, adesão, biodisponibilidade e eficácia;

(ii) adição de constituintes que viabilizem a manutenção da estabilidade da formulação como EDTA e ciclodextrinas;

(iii) adição de compostos de sulfito e/ou outros antioxidantes que possuem propriedades irritantes no intestino, mas que são necessários para a estabilização de fármacos em suspensão como a 5-ASA;

(iv) o desenvolvimento de uma suspensão e sua embalagem, processo de envase e selagem livres de oxigênio e sob atmosfera de nitrogênio (ou outro gás substancialmente inerte) onerando o valor do produto final;

(v) necessidade de espessar o veículo transportador

(água, álcool ou um fluido aquoso-alcoólico) com espessantes naturais ou sintéticos, tais como gomas, acrilatos ou celuloses modificadas;

(vi) uso de agentes solubilizantes.

[023] Todas estas limitações podem ser superadas ou mitigadas com o uso de modernas tecnologias para a entrega de fármacos como a nanotecnologia, que foi selecionada na presente invenção visando a entrega tópica eficiente de fármacos e substâncias ativas principalmente, mas não exclusivamente, na pele, cavidades corporais e mucosas, incluindo a colorretal para o tratamento das DII. Destacando-se especificamente o desenvolvimento de sistemas *drug delivery* nanoestruturados mucoadesivos, visando direcionar e aumentar o tempo de permanência de fármacos e substâncias ativas principalmente nas mucosas humanas.

[024] O termo mucoadesão foi introduzido pela primeira vez em 1980 e descreve a ligação bioadesiva que se estabelece entre um sistema mucoadesivo (natureza não biológica) e a camada de muco (natureza biológica), que reveste a superfície das mucosas existentes em diversas regiões do corpo. A incorporação de fármacos em sistemas mucoadesivos nanoestruturados tem como finalidade potencializar a eficiência dos mesmos por permitirem um maior tempo de retenção/residência na mucosa subjacente levando a um gradiente de concentração aumentado que favorece a absorção e localização do fármaco e aumenta a sua biodisponibilidade local e/ou sistêmica (Carvalho *et al.*, 2010; Vijayavani & Maravajhala, 2018). A capacidade de ligação desses nanossistemas às mucinas determina seu comportamento mucoadesivo.

[025] A mucoadesão ocorre quando um sistema mucoadesivo (natureza não biológica) se adere à camada de muco (natureza biológica) que reveste a superfície das mucosas corporais.

A quitosana é um dos biopolímeros adesivos catiônicos mais utilizados no desenvolvimento de sistemas mucoadesivos de liberação de fármacos devido ser biocompatível, biodegradável e atóxico. Os sistemas mucoadesivos aumentam o tempo de retenção da substância ativa na mucosa alvo levando a um gradiente de concentração aumentado que favorece a sua absorção, biodisponibilidade e eficácia.

[026] Os documentos JP2015520197A (2012) intitulado *Mucoadhesive nanoparticle delivery system,* US9878000B2 (2012) intitulado *Mucoadhesive nanoparticle composition comprising immunosuppresant and methods of use thereof*, US8257740B1 (2011), intitulado *Pharmaceutical composition of nanoparticles*, descrevem sistemas nanoparticulados mucoadesivos de liberação de substâncias ativas preparadas a partir de ou revestidas com quitosana que permitem interações físicas desses sistemas com a camada interna secretora de muco. No entanto, não há menção nestes e em outros documentos acerca de sistemas nanoparticulados mucoadesivos de baixo teor de água na sua formulação, método de preparação, características físico-químicas tanto das nanopartículas (após terem sido submetidas ao processo de pressurização) quanto das características tecnológicas das espumas obtidas.

[027] O documento BRPI0904083B1 (2009) intitulado *Método de obtenção de vesículas (nanocápsulas) com dupla camada polimérica e carga positiva, vesículas anfifílicas com dupla camada polimérica e carga positiva e seu uso*, descreve composições farmacêuticas e cosméticas contendo nanocápsulas de PCL anfifílicas revestidas com quitosana capazes de carrear simultaneamente ativos hidrofílicos e hidrofóbicos. A fase orgânica possui dexametasona como ativo lipofílico, polímero PCL, tensoativo e veículo oleoso. A fase aquosa possui surfactante hidrofílico etoxilado ou suas misturas e a fase de revestimento compreende o complexo

quitosana-polimixina B.

[028] A invenção CN105407718B (2014) intitulado *The particle of coating and composition including it*, fornece uma composição que pode conter micropartículas ou nanopartículas encapsulando piritiona de zinco, adapaleno, minoxidil, cetoconazol, peróxido de benzoíla, sitafloxacina, triclosan, fluconazol, climbazole, clinafloxacina, tetrahidro gengibre flavina, curcumina, grânulo de dióxido de titânio, óxido de zinco, cloroxilenol, ácido ascórbico ou qualquer outro grupo combinado. O revestimento das partículas é realizado com espécie de lipídio, proteína e/ou molécula catiônica como a quitosana. A referida composição tem uso indicado em composições de produtos para cuidados pessoais (xampu para remoção de descamação ou condicionador de cabelo) e cuidados com a pele (cremes, gel, pasta de dente, colutório e goma de mascar).

[029] A curcumina (CC), extraída da raiz da planta Curcuma longa, é um flavonoide de origem natural dotado de características pleiotrópicas com eficácia comprovada no tratamento de doenças inflamatórias intestinais (DII) em modelos animais (Epstein et al., 2010; Carrol et al., 2011; Beloqui et al., 2014; Kesharwani et al., 2018) e validados em ensaios clínicos cuja administração foi realizada via oral e tópica (enema) (Beloqui et al., 2014; Singla et al., 2014; Lang et al., 2015; Langhorst et al., 2015; Cheifetz et al., 2017). Além disso, a curcumina é indicada na terapia de indução em pacientes com colite ulcerativa leve a moderadamente ativa, sem resposta à mesalazina (5-asa), que não aceitam escalonamento de dose para moduladores imunológicos ou biológicos, além de ser usada em associação com a mesalazina em pacientes não responsivos por via oral e/ou tópica (Lang et al., 2015). Além disso, apesar de ser um agente natural pleiotrópico quimiopreventivo multialvo, a curcumina apresenta características físico-químicas

desfavoráveis que limitam sua eficácia terapêutica tornando-a elegível para o seu encapsulamento em nanocarreadores.

[030] O documento CN104414976B (2013) intitulado *A kind of curcumin nanoparticles and preparation method thereof*, descreve a preparação de nanopartículas de curcumina usando o polímero metoxi-polietilenoglicol-policaprolactona em uma proporção de 1 parte de curcumina para 5 – 10 partes de polímero. A curcumina e o polímero são dissolvidos em solvente orgânico que posteriormente é removido por evaporação originando um filme no qual é adicionado a fase aquosa. As nanopartículas de curcumina são obtidas a partir da filtração da solução com uma membrana microporosa.

[031] O documento CN109010846B (2017) intitulado *Polyethylene glycol-chitosan-curcumin polymer, drug-loaded nanoparticles thereof and preparation method,* descreve uma formulação de nanopartículas de polietilenoglicol-quitosana-curcumina cujo objetivo é encapsular ou conjugar substâncias ativas hidrofóbicas ou anticancerígenas. O preparo é executado em seis etapas e envolve a reação de curcumina com anidrido succínico, ativação de carboxila de polietilenoglicol carboxilado, reação da carboxila ativada com a solução de ácido acético com quitosana e curcumina, por 48 - 96 horas, sob atmosfera de gás protetor e posterior purificação.

[032] O documento CA2952335A1 (2016) intitulado *Therapeutic delivery formulations and systems comprising cannabinoids and terpenes*, descreve enemas retais que compreendem emulsões o/a cujos ativos (canabinoides e terpenos) da formulação são veiculados em emulsões e preferencialmente em microemulsões e nanoemulsões.

[033] O documento EP2578209A1 (2011) intitulado *Nanoparticulate composition containing antibiotics for intramammary administration in animals*, descreve dois tipos

de nanocápsulas poliméricas, inclusive mucoadesiva, para encapsular diversos fármacos como a cloxacilina benzatina para fins veterinários, a citar o tratamento da mastite em gado leiteiro por via intramamária. Este documento cita que as suas dispersões coloidais são preparadas pelo método de deposição interfacial de polímero pré-formado seguido do deslocamento de solventes miscíveis com água e imiscíveis com óleo e com polímeros hidrofóbicos. O polímero poly-£-caprolactone (PCL) e quitosana de baixo peso molecular são usados para a obtenção de nanocápsulas mucoadesivas com tamanho e potencial zeta de 291 nm e +16 mV, respectivamente, e eficiência de encapsulamento de 87%. Em contraste, as nanocápsulas de PCL revestidas com quitosana de baixo peso molecular desta patente foram preparadas por *self-assembling* utilizando a técnica de deposição interfacial de polímero pré-formado (Fessi *et al.*, 1989; Bender *et al.*, 2012) e apresentaram características físico-químicas superiores com tamanho e potencial zeta de 212,6 ± 3,1 nm e +23,6 ± 0,2 mV, respectivamente, e eficiência de encapsulamento de 99%.

[034] Atualmente, ainda não há documento patentário que mencione as características nanotecnológicas inerentes das nanocápsulas poliméricas mucoadesivas descritas na presente invenção, a citar: o uso do polímero PCL e seu revestimento com quitosana na obtenção de suspensões de nanocápsulas produzidas com baixo teor de água, diferenciando-as das suspensões coloidais clássicas. Assim como não é mencionado se há a possibilidade de obtenção e manutenção da estabilidade de sistemas coloidais desenvolvidos em um meio disperso constituído de água e poliol, como o proposto na presente invenção. Além de não haver menção que descreva a possibilidade de alteração das propriedades de superfície de nanocápsulas mucoadesivas de baixo teor de água como as propostas na presente invenção, viabilizando facilmente a modificação ou funcionalização da superfície das

nanopartículas, que é uma característica desejável para liberação de medicamentos sítio-dirigida.

[035] Quanto a via de administração, ainda não há documento patentário que discorra sobre a administração retal de nanocápsulas poliméricas mucoadesivas, inclusive as de baixo teor de água como as propostas neste documento que sejam capazes de nanoencapsular, inclusive, substâncias ativas naturais e, em particular, a curcumina. Destaca-se também que não há documentos patentários que mencionem a obtenção de outros tipos de nanocarreadores de baixo teor de água preferivelmente revestidos com quitosana como os descritos na presente invenção. Uma vez que, para que ocorra a absorção, os fármacos precisam ser capazes de penetrar na camada de muco para atingir o epitélio das células que revestem a mucosa, incluindo a colorretal, impactando na biodisponibilidade e eficácia da substância ativa.

[036] Um outro aspecto da presente invenção, é um produto em aerossol, mas não exclusivamente, na forma de espuma pós-expansível obtido a partir da pressurização de uma suspensão de nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água revestidas (Mucoadesivas) ou não revestidas com biopolímero, como a quitosana. Esta plataforma nanotecnológica pode ser empregada, mas não exclusivamente, para fins farmacêuticos visando administração de fármacos e substâncias ativas na pele, cavidades corporais e mucosas.

[037] As espumas de aerossol possuem diversas vantagens quando administradas na pele, cavidades corporais ou mucosas. Na pele, a estrutura menos compacta da espuma permite maior facilidade para ser espalhada, além da capacidade de cobrir uma grande área com uma quantidade relativamente pequena de líquido. Em cavidades corporais e mucosas, principalmente vaginal e colorretal, destaca-se como principal vantagem da espuma o aumento significativo do

seu volume após a aplicação, permitindo que fármacos e substâncias ativas entrem em contato mais próximo com a mucosa alvo. Além disso, permitem uma autoadministração confortável influenciando na adesão do paciente ao tratamento proposto.

[038] Apesar das vantagens supracitadas, são escassas formulações de espuma de aerossol disponíveis comercialmente. Isso é parcialmente devido a estabilização de uma composição sob a forma de espuma de aerossol e o alto custo da tecnologia. Em relação aos documentos patentários que descrevem produtos de uso humano ou veterinário em aerossol, destaca-se que não há composições farmacêuticas ou produtos com tecnologia equivalente com a apresentada na presente invenção.

[039] A vagina possui um sistema de autolimpeza, fluxo vaginal contínuo, que somado à lei da gravidade reduzem o tempo de residência de substâncias ativas no interior da cavidade vaginal. Dessa forma, a mucoadesão é uma característica fundamental para um sistema de liberação de fármacos na cavidade vaginal. Os documentos US3384541A (1964) intitulado *Spermicidal vaginal pharmaceutical concentrate for producing nonaqueous foam with aerosol propellants*; US005314904A (1992) intitulado *Pharmaceutical compositions containing rifaximin for treatment of vaginal infections*; JPH0984855A (1995) intitulado *Aerosol preparation for administer medicine to rectum or vagina* e US8226972B2 (2002) intitulado *Vaginal delivery of drugs*, US20170231909A1 (2017) intitulado *Foam prepared from nanoemulsions and uses*, abordam a administração tópica de composições farmacêuticas na forma de espuma para o tratamento de condições locais ou para uso em contracepção.

[040] O documento US8795635B2 (2008) intitulado *Substantially non-aqueous foamable petrolatum based*

pharmaceutical and cosmetic compositions and their uses, refere-se a composições veiculares espumáveis do tipo não aquosas, não alcoólicas, não siliconadas, estáveis compreendendo petrolato ou suas misturas e pelo menos um agente espumante. Quando a água está presente, a composição espumável pode ser uma emulsão, microemulsão ou nanoemulsão. Em contraste com a presente invenção, a composição da plataforma nanotecnológica de baixo teor de água é autoformadora de espuma após ser submetida a um processo de pressurização sem a obrigatoriedade de se ter pelo menos um agente tensoativo ou espumógeno. Destaca-se ainda que a presente invenção possui nanocarreadores do tipo nanocápsulas poliméricas, os quais são mais estáveis em meios fisiológicos quando comparados a nanoemulsões.

[041] O documento US11219631B2 (2010) intitulado *Foamable compositions, breakable foams and their uses*, descreve uma composição espumável substancialmente isenta de agente tensoativo, contendo álcool de cadeia curta, água, polímero, álcool graxo ou ácido graxo ou uma combinação de álcool graxo e ácido graxo e propelente. Em uma ou mais modalidades, o agente ativo é encapsulado em partículas, micropartículas, nanopartículas, microcápsulas, microesferas, nanocápsulas, nanoesferas, lipossomas, niossomas, matriz polimérica, sílica-gel, grafite, nanocristais ou microesponjas.

[042] O documento AU2005204341A1 (2005) intitulado *Body cavity foams*, descreve uma composição espumosa sem álcool para aplicação em uma cavidade corporal ou superfície mucosa contendo pelo menos um carreador orgânico, um solvente polar, um emoliente e suas misturas, pelo menos um agente tensoativo, pelo menos um agente polimérico bioadesivo, um agente gelificante, um agente formador de filme e um gás propelente liquefeito ou comprimido. As composições possuem também pelo menos um agente ativo carreado em nanopartículas

com diâmetro de 200 nm a 400 nm.

[043] O documento WO2014135891A1 (2014) intitulado *Pharmaceutical composition for rectal administration*, refere-se a uma composição farmacêutica em aerossol para administração retal na forma de uma espuma compreendendo fidaxomicina e os ativos na forma manométrica tendo um tamanho médio de partícula menor ou igual a cerca de 2.000 nm, preferencialmente menor ou igual a cerca de 1.000 nm.

[044] Destaca-se que a presente invenção viabiliza o encapsulamento de substâncias ativas em nanocarreadores preferencialmente do tipo nanocápsulas poliméricas revestida com quitosana dotando-as com capacidade mucoadesiva que permite direcionar e acumular o fármaco preferencialmente nas mucosas, incluindo a colorretal. Uma vez que a quitosana aumenta a bioadesividade das nanopartículas devido às interações não covalentes (interação iônica e pontes de hidrogênio) com as cadeias de mucina, que é a principal e majoritária proteína constituinte do muco, que apresenta carga negativa, aumentando o tempo de permanência e, consequentemente da eficácia, devido a um contato íntimo entre o ativo nanoencapsulado e a mucosa alvo.

[045] O documento US20220142921A1 (2015) intitulado *Enema for rectal application*, descreve um enema contendo budesonida para aplicação retal na forma líquida ou de espuma, a ser administrado de 1,5 a 2,5 mg de budesonida duas vezes ao dia durante 6 semanas, visando o tratamento e prevenção da recorrência da doença inflamatória intestinal. A espuma foi preparada a partir de uma solução de budesonida dissolvida em álcoois, além de contar com conservante, emulsificante e uma solução aquosa contendo EDTA. Por fim, a solução resultante pode ser disponibilizada na forma de aerossol, em um dispositivo de dose única ou múltipla, cujo gás propulsor é preferivelmente um hidrocarboneto tal como

isobutano, n-butano ou uma mistura de propano e n-butano.

[046] A presente invenção supera limitações e desvantagens identificadas nos documentos patentários supracitados por permitir a vetorização de fármacos e substâncias ativas hidrofóbicas em nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água mucoadesivas capazes de direcionar, acumular e aumentar o tempo de permanência nas mucosas, inclusive a colorretal, devido o revestimento mucoadesivo dos nanocarreadores com a quitosana. Dessa forma, evita-se o uso de agentes solubilizadores, como álcool etílico, isopropanol ou propilenoglicol, e suas soluções insuficientemente estáveis para uso farmacêutico, uma vez que grandes quantidades de ativos não nanoencapsulados se decompõem em pouco tempo. Assim como outros agentes como os quelantes ou antioxidantes, permitindo reduzir a quantidade de constituintes irritantes na formulação. Adicionalmente, a plataforma nanotecnológica é autoformadora de espuma após ser submetida a um processo de pressurização.

[047] O documento US20170231909A1 (2017) intitulado *Foam prepared from nanoemulsions and uses*, compreende uma espuma obtida a partir de uma nanoemulsão de óleo espumável em água que inclui nanoglóbulos de óleo, um agente estabilizador, um surfactante não iônico, um surfactante iônico ou um agente polimérico, um gás propelente liquefeito ou comprimido, água e outros compostos. Destinada a administração tópica para tratar, aliviar ou prevenir distúrbios na pele, cavidade corporal ou superfície mucosa.

[048] O documento JP2018506554A (2016) intitulado *Nanoparticle composition*, descreve uma composição tópica de nanopartículas de uma substância ativa solúvel em água e sensível à água ou um sal farmaceuticamente aceitável que não contém água. Em uma das suas modalidades preferenciais, a composição tópica de nanopartículas é uma espuma ou

aerossol, o veículo líquido não aquoso é um fluido de silicone e/ou óleo mineral, há pelo menos um agente de expansão e um tensoativo. Além de um veículo não aquoso (que pode atuar como um desintegrante de espuma), há pelo menos um modificador de reologia e um propelente. Em contraste, a presente invenção permite também a entrega de fármacos, substâncias ativas e/ou ativos cosméticos veiculados em uma suspensão de nanocarreadores de baixo teor de água adaptáveis, seja pela possibilidade de serem obtidos diversos tipos de nanoestruturas de baixo teor de água; seja pela possibilidade de realizar um revestimento mucoadesivo ou pela funcionalização da superfície das nanoestruturas de baixo teor de água, e estas características não foram descritas no referido documento. A plataforma nanotecnológica proposta na presente invenção viabiliza a administração de fármacos e substâncias ativas insolúveis em água por várias vias de administração, incluindo a via retal. Além disso, possui a capacidade de autoformação de espumas de boa qualidade após ser submetida ao processo de pressurização, que isenta ou mitiga a preocupação em manter um equilíbrio com os excipientes formadores de espuma como os descritos no referido documento.

[049] O documento US20210023226A1 (2020) intitulado *Surfactant-free, water-free foamable composition and breakable foams and their uses*, descreve uma composição espumosa substancialmente isenta de agente tensoativo e isenta de adjuvante de espuma que inclui um solvente hidrofóbico, um agente ativo modelo (Tetraciclina), uma cera e um propelente. Em uma ou mais outras modalidades, quando o princípio ativo é parcialmente solúvel ou insolúvel apresenta-se como uma suspensão ou pode ser encapsulado em partículas, micropartículas, nanopartículas, microcápsulas, microesferas, nanocápsulas, nanoesferas, lipossomas, niossomas, matriz polimérica, sílica-gel, grafite,

nanocristais ou microesponjas. No entanto, como é citado no referido documento, embora alguns compostos ativos sejam efetivamente inertes nas composições descritas, outros compostos ativos são muito sensíveis à degradação e podem reagir, quebrar ou se reorganizar facilmente.

[050] No mercado farmacêutico, não há muitos produtos tópicos em aerossol disponíveis para aplicação na pele, mucosas e cavidades corporais, principalmente espumas em aerossol. Além disso, os produtos disponíveis não possuem nanocarreadores em sua composição, a citar:

- **NitroMist®** 0,4 mg, a cada 4 ou 5 min, até 3 doses, Evus Pharmacuticals: usado em ataques agudos e profilaxia da angina. Fármaco: nitroglicerina.
- **Oluxfoam®** 0,05%, Stiefel Laboratories: indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave do couro cabeludo e psoríase em placas leve a moderada de regiões do corpo fora do couro cabeludo. Fármaco: propionato de clobetasol.
- **Epifoam®** 1%/1%/10g, Meda Phamaceutis®: usado para aliviar manifestações inflamatórias e coceira de condições de pele responsivas a corticosteroides (dermatoses). Fármaco: cloridrato de pramoxina e acetato de hidrocortisona.
- **Salofalk®** 1 g/30 ml, Dr. Falk Pharma: usada no tratamento da colite ulcerativa ativa e leve do cólon sigmóide e do reto. Fármaco: mesalazina.
- **Budenofalk®** 2mg/25ml, Dr. Falk Pharma: usada no tratamento precoce da doença de Crohn e colite ulcerativa. Fármaco: Budesonida.
- **Cortifoam®/Colifoam®** 10%/15g, Alaven Pharmaceutical LLC: usada no tratamento tópico de colite ulcerosa inespecífica localizada na área retal e proctosigmoid. Fármaco: acetato de hidrocortisona.

- **Predfoam®** 20mg/30ml, MPT Pharma Ltd.: usada no tratamento tópico de colite ulcerativa e proctite. Fármaco: prednisolona.

[051] Destaca-se ainda que não há documentos que descrevam sistemas coloidais, de baixo teor de água mucoadesivos que podem ser aplicados na administração locoregional de fármacos por terapia aerossolizada e pressurizada (PAT) na forma de espuma, além das terapias derivadas, não restritivamente, a quimioterapia de aerossol intraperitoneal pressurizado (PIPAC), quimioterapia por aerossol intraperitoneal pressurizado por precipitação eletrostática (ePIPAC), quimioterapia de aerossol intratorácico pressurizado (PITAC), quimioterapia de aerossol intraluminal pressurizado (PILAC), quimioterapia de aerossol intravesical pressurizado (PIVAC), quimioterapia de aerossol intraretal pressurizado (PIRAC), quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) e outras.

[052] Os documentos EP3750523A1 (2019) intitulado *Active substance delivery system*; DE212020000727U1 (2019) intitulado *Composition with drug-containing micro-nano-particles of an anti-cancer drug* e EP3791865A1 (2019) intitulado *Active substance delivery system with delayed delivery*, descrevem suspensões de sistemas de liberação de fármacos preferencialmente quimioterápicos em nanocarreadores que podem ser combinados sinergicamente com a técnica PAT, preferivelmente a PIPAC, inclusive para uso veterinário, mas estes não possuem nenhuma similaridade com as características tecnológicas descritas na presente invenção. Além disso, essas invenções destacam preferencialmente a sua aplicação no tratamento local da carcinomatose peritoneal advinda de um câncer de origem ginecológica ou gastrointestinal.

[053] Os documentos WO2021092666A1 (2019) intitulado

Plataforma de aerossolização por ultrassom para aplicação de substâncias terapêuticas em cavidade corpóreas e EP3427781A2 (2018) intitulado *Drug and device system for pressurized aerosol therapies into a mammalian hollow space*, caracterizam o termo "nanoparticulados" como um agente ativo sob a forma líquida para ser administrado a humanos e animais a partir de plataformas de aerossolização.

[054] Diante do exposto neste documento, a presente invenção supera limitações, desvantagens e até as vantagens descritas nos documentos patentários disponíveis por viabilizar uma plataforma nanotecnológica inovadora na área farmacêutica e médica quanto:

(i) à obtenção de uma aplicação nanotecnológica inédita que viabiliza, após ser submetida a um processo de pressurização, a obtenção de produtos em aerossol na forma de uma espuma pós-expansível;

(ii) à obtenção de uma plataforma nanotecnológica aplicável a administração locorregional de nanocarreadores de fármacos administrados por tecnologia de terapia de aerossol pressurizado sob a forma de espuma;

(iii) à obtenção de nanocarreadores de baixo teor de água alvo dirigidos, inteligentes e programáveis para as mais diversas finalidades;

(iv) ao uso de nanocarreadores de baixo teor de água contendo substâncias ativas de origem natural como a curcumina;

(v) ao desenvolvimento tecnológico de um sistema dinâmico ideal de *drug delivery* tópico para a pele cavidades corporais ou mucosas, inclusive colorretal e vaginal;

(vi) à abordagem da via retal para a administração de sistemas coloidais sob a forma de espuma de aerossol

visando o tratamento de doenças que afetam a mucosa colorretal.

[055] Diante do exposto, destaca-se ainda que produtos em aerossol veiculando nanocarreadores possuem mercado consumidor garantido, uma vez que reforçam e atendem a importância da inovação mesmo dentro dos setores mais tradicionais e estabelecidos do mercado.

[056] Além disso, as nanocápsulas poliméricas propostas na presente invenção são inéditas na literatura por terem sido obtidas a partir da pressurização direta de um sistema de liberação de fármacos que utiliza água, proveniente da suspensão das nanopartículas, e propilenoglicol, em combinação como veículo. Em contraste, as suspensões de nanocápsulas poliméricas clássicas apresentam uma fase externa 100% aquosa tornando inviável a obtenção de um sistema disperso na forma de espuma em aerossol, uma vez que líquidos puros não formam espumas estáveis e de boa qualidade. Adicionalmente, não há relatos na literatura de nanocápsulas, nanocápsulas mucoadesivas ou nanocápsulas mucoadesivas de baixo teor de água administradas visando o *drug delivery* tópico de fármacos, substâncias ativas ou ativos cosméticos.

[057] Esta invenção caracteriza-se como uma solução para as suspensões de nanocápsulas poliméricas clássicas, que apresentam uma fase externa aquosa tornando inviável a obtenção de um sistema disperso na forma de espuma em aerossol, uma vez que líquidos puros não formam espumas estáveis e de boa qualidade. Além disso, os agentes propelentes da classe dos hidrocarbonetos, como o butano, quando estão pressurizados dentro do aerossol encontram-se como um fluido liquefeito altamente lipofílico. Neste estado liquefeito, esses propelentes comportam-se como uma fase oleosa. Portanto, a solução proposta diferencia-se

consideravelmente das suspensões de nanocarreadores clássicas por apresentar um componente que substitui preferencialmente em 25% da quantidade de água. No entanto, concentrações acima ou abaixo da concentração supracitada também estão dentro do escopo da presente invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[058] A presente invenção refere-se à obtenção de produtos em aerossol, preferencialmente, na forma de espuma pós-expansível, a partir da pressurização de uma suspensão de nanocarreadores, preferencialmente nanocápsulas poliméricas, de baixo teor de água, sem e com revestimento mucoadesivo, sem e com substância ativa, de uso humano ou veterinário e de vasta aplicabilidade industrial em vários segmentos de mercado, principalmente farmacêutico e cosmético.

[059] Em um primeiro aspecto, a presente invenção provê uma composição nanométrica constituída de nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água.

[060] Em um segundo aspecto, a presente invenção provê uma composição nanométrica mucoadesiva constituída de nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água contendo curcumina e revestidas com quitosana.

[061] Em um terceiro aspecto, a presente invenção provê uma plataforma nanotecnológica em aerossol obtida a partir da pressurização de nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água.

[062] Em um quarto aspecto, a presente invenção provê uma plataforma nanotecnológica na forma de espuma em aerossol constituída de nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água contendo curcumina e revestidas com quitosana.

[063] Em um quinto aspecto, a presente invenção provê uma plataforma nanotecnológica em aerossol compreendendo uma

formulação farmaceuticamente aceitável destinada ao tratamento tópico para pele, cavidades corporais e mucosas, inclusive vaginal e colorretal. Em uma concretização, este produto é destinado ao tratamento de doenças inflamatórias intestinais por via retal.

[064] Em um sexto aspecto, a presente invenção provê uma plataforma nanotecnológica que poderá ser aplicada na administração locoregional de fármacos por terapia aerossolizada e pressurizada na forma de espuma.

[065] Em um sétimo aspecto, a presente invenção provê uma plataforma nanotecnológica que poderá ser aplicada em processos e tecnologias inovadoras que visem a obtenção de dispositivos e produtos médicos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[066] A Figura 1 apresenta perfis de distribuição das nanocápsulas obtidos pelas técnicas de difração de laser e PCS das suspensões NCC-CH (A e B, respectivamente) e NCC (C e D, respectivamente) (n=3).

[067] A Figura 2 apresenta fotomicrografias obtidas por TEM das nanocápsulas de baixo teor de água não revestidas contendo curcumina (NCC) nos aumentos de 100.000x (A) e 300.000 (B) e das nanocápsulas de baixo teor de água revestidas com quitosana contendo curcumina nos aumentos de 100.000x (C) e 300.000 (D) (NCC-CH) (n=3).

[068] A Figura 3 apresenta um esquema das principais características encontradas nas suspensões de nanocápsulas LNC-CC, NCC e NCC-CH na espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier.

[069] A Figura 4 apresenta os resultados da ultracentrifugação em presença de gradiente de densidade - Percoll®. A: nanocápsulas de baixo teor de água revestidas com quitosana sem- (NB-CH) e B: com curcumina (NCC-CH), C:

nanocápsulas de baixo teor de água revestidas com quitosana contendo curcumina após 60 dias de armazenamento/estabilidade (NCC-CH, 60dias), D: nanodispersão de baixo teor de água revestida sem fármaco (ND-CH), E: nanoemulsão lipídica revestida com quitosana sem fármaco (NE-CH) e F: nanoesfera lipídica revestida com quitosana sem fármaco (NES-CH) (n=3).

[070] A Figura 5 apresenta as características da espuma do enema em aerossol contendo nanocápsulas de curcumina de baixo teor de água revestidas com quitosana. A: recipientes metálicos/embalagens de aerossol; B: característica da espuma formada e C: vista aérea das espumas produzidas (n=3).

[071] A Figura 6 apresenta a análise da morfologia a partir de fotomicrografias obtidas por TEM das nanocápsulas de baixo teor de água contendo curcumina revestidas com quitosana (NCC-CH) nos aumentos de 300.000x (A) antes (NCC-CH) e após processo de pressurização das nanocápsulas presentes espuma pós-expansível de enema retal em aerossol (FNCC-CH) nos aumentos de 100.000x (B) e 300.000x (C).

[072] A Figura 7 apresenta as características da espuma do enema em aerossol contendo nanocápsulas de curcumina de baixo teor de água revestidas com quitosana contendo agente espumógeno. A: recipientes metálicos/embalagens de aerossol; B: característica da espuma formada e C: vista aérea das espumas produzidas (n=3).

[073] A Figura 8 apresenta a análise da morfologia a partir de fotomicrografias obtidas por TEM das nanocápsulas de baixo teor de água contendo curcumina revestidas com quitosana (NCC-CH) nos aumentos de 300.000x (A) antes e após processo de pressurização das nanocápsulas presentes espuma pós-expansível de enema retal em aerossol contendo agente o espumógeno polissorbato 80 (FNCC-CHT) nos aumentos de 100.000x (B) e 300.000x (C) (n=3).

[074] A Figura 9 apresenta a avaliação das propriedades mucoadesivas obtidas pelo teste de lavabilidade das nanocápsulas de baixo teor de água contendo curcumina não revestidas em pH4 (NCC em pH4) e revestidas com quitosana em pH4 e pH6 (NCC-CH em pH4 e NCC-CH em pH6, respectivamente) (n=3).

[075] A Figura 10 apresenta a avaliação das propriedades mucoadesivas obtidas por texturômetro (n=6).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[076] A presente invenção refere-se primeiramente a um processo de produção de nanopartículas do tipo nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água contendo curcumina e revestidas com quitosana preparadas por *self-assembling* utilizando a técnica de deposição interfacial de polímero pré-formado.

[077] Cabe ressaltar que a presente invenção permite também a obtenção de outros tipos de nanoestruturas de baixo teor de água, como, por exemplo, nanoesferas e nanoemulsões revestidas e não revestidas com quitosana ou outro agente de revestimento mucoadesivo. No entanto, preferencialmente, a presente invenção é dirigida à obtenção de nanoestruturas do tipo nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água revestidas com quitosana, ou seja, mucoadesivas, obtidas pela técnica de deposição do polímero pré-formado. Destaca-se que outras técnicas de produção de nanopartículas de baixo teor de água, podem ser utilizadas visando obter as referidas nanocápsulas ou outros tipos de nanoestruturas de baixo teor de água, inclusive com superfícies funcionalizadas ou revestidas com outros polímeros.

[078] O referido processo compreende as seguintes etapas:

(a) Formação da fase orgânica;

(b) Formação da fase aquosa;

(c) Injeção da fase orgânica na fase aquosa; e

(d) Revestimento das nanocápsulas.

[079] As etapas do processo realizado serão descritas em mais detalhes a seguir.

[080] Primeiramente, realizou-se a dissolução da curcumina e de pelo menos um polímero hidrofóbico, um óleo fixo, um composto orgânico, um fosfolipídio e um tensoativo de baixo EHL (Equilíbrio hidrófilo lipófilo) em um solvente orgânico e um co-solvente para formar a fase orgânica. Em contraste, a fase aquosa é formada pela dissolução de pelo menos um tensoativo hidrofílico, preferivelmente neutro em água.

[081] Mais precisamente, para a formação da fase orgânica, os polímeros poli(ε-caprolactona) (PCL, Mn 10.000 – Mw 14.000 $g.mol^{-1}$) (0,100 g), triglicerídeo caprílico/caprílico (0,165 mL), monoestearato de sorbitano (0,0385 g), propilenoglicol (6 mL), lecitina (0,9 g) e curcumina (0,010 g) foram dissolvidos em acetona (24 mL) e etanol (3 mL). Esta fase orgânica foi injetada sob agitação magnética constante na fase aquosa contendo polissorbato 80 (0,0770 g) e água ultrapura (54 mL).

[082] A fase aquosa, que deve ser preparada em paralelo, contém pelo menos dois tensoativos para a preparação das nanocápsulas poliméricas mucoadesivas desta invenção. Um dos tensoativos deve ser neutro e hidrofílico sendo preferivelmente, mas não restritamente, o polissorbato 80 podendo ser utilizados também o polissorbato 20, polissorbato 60, estearato de macrogol, cetoestearil éter de macrogol, lauril éter de macrogol, oleil éter de macrogol, oleato de macrogol, polioxil óleo de mamona, polioxil óleo de mamona hidrogenado, e suas misturas. O outro deve ser preferencialmente, mas não exclusivamente, um tensoativo da

classe dos polímeros polioxigenados, como lecitina.

[083] Após 10 min, os solventes orgânicos foram evaporados sob pressão reduzida a 40 °C e a suspensão foi concentrada até o volume final de 10 mL. Estas composições contendo curcumina foram denominadas de NCC. Além disso, foram preparadas formulações brancas caracterizadas pela ausência de curcumina para fins de controle denominadas de NB. Todas as formulações foram produzidas em triplicata.

[084] Posteriormente, as nanocápsulas de baixo teor de água obtidas a 40 °C foram submetidas a testes utilizando diferentes concentrações de soluções de revestimento de quitosana de baixo peso molecular (50 a 190 kDa – 75 % a 85 % grau de desacetilação) a fim de torná-las mucoadesivas.

[085] Dentre as concentrações testadas, a solução de 0,75% (m/v) proporcionou o maior potencial de superfície positivo e, portanto, essa concentração foi selecionada para fins de revestimento. Esta solução foi adicionada lentamente à suspensão de nanocápsulas de baixo teor de água sob agitação magnética constante e moderada por um período de 2 horas. Após, esta suspensão de nanopartículas foi denominada de NCC-CH. Além disso, foram preparadas formulações brancas com revestimento de quitosana em triplicata para fins de controle denominadas de NB-CH. Todas as formulações foram produzidas em triplicata.

[086] Na presente invenção o propilenoglicol foi selecionado por ser um solvente orgânico miscível em água devido possuir características físico-químicas importantes como ponto de ebulição acima de 120 °C, baixa pressão de vapor, efeito de conservação, estabilidade da estrutura da espuma e compatibilidade com os componentes da plataforma nanotecnológica desenvolvida, além das suas propriedades de inibição de corrosão. Adicionalmente, outros álcoois alifáticos não polares contendo de 2 a 12 átomos de carbono,

mas não somente estes, podem ser utilizados, a citar: etilenoglicol, butilenoglicol, glicerol que são particularmente úteis em formulações de espumas dinâmicas.

[087] Em outras modalidades, o veículo das nanocápsulas da presente invenção pode incluir também um componente estabilizador como um agente tensoativo não iônico, um agente polimérico ou uma mistura de um agente tensoativo não iônico e um agente polimérico. Os agentes tensoativos não iônicos podem ser usados como componentes individuais e em associações, os quais poderão ser adicionados à composição em concentrações suficientes para que se atinja uma espumabilidade desejada, além de serem capazes de promover uma estabilização estérica das nanocápsulas na interface ar-líquido.

[088] O polímero utilizado para produzir o invólucro da nanocápsula contendo curcumina da presente invenção é preferivelmente, mas não se limita, a poli(ε-caprolactona) (PCL, Mn 10.000 – Mw 14.000 $g.mol^{-1}$) e seus derivados. Podendo ser utilizados outros polímeros sintéticos ou naturais, biodegradáveis ou biocompatíveis como o ácido polilático e seus derivados, o ácido polilático-co-glicólico e seus derivados, poliglicolato e seus derivados, metacrilatos e seus derivados; e/ou naturais como a quitosana, além de outros materiais poliméricos não citados anteriormente. A presente invenção engloba os mais diversos polímeros que podem ser utilizados isoladamente ou em combinação em uma ampla faixa de concentração.

[089] O óleo utilizado na fase orgânica da preparação das nanopartículas poliméricas desta invenção é preferivelmente, mas não se limita, aos óleos de origem sintética que incluem os triglicerídeos de cadeia média, a citar os ácidos cáprico e caprílico. Podendo também ser utilizados óleos de origem mineral (alifáticos aromáticos,

saturados ou não, cíclicos ou não cíclicos) e natural (óleo de semente de uva, óleo de canola, óleo de soja, óleo de oliva, óleo copaíba, além de outros óleos incluindo os óleos essenciais). A concentração de óleo a ser utilizada compreende à faixa de 0,0001 a 30% (v/v).

[090] O tensoativo lipofílico empregado na fase orgânica de preparação das nanopartículas poliméricas mucoadesivas da presente invenção é um tensoativo de baixo EHL, preferivelmente com um valor na faixa de 3 a 6, sendo líquidos ou sólidos, preferivelmente sólido, selecionado do grupo consistindo de monoestearato de sorbitano, diestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, macrogolglicerídeos caprilocaproílico, lauratos de propilenoglicol, caprilatos de propileno glicol, monoestearato de glicerila, oleatos de poliglicerila, ou suas misturas. Preferivelmente, o tensoativo lipofílico utilizado na fase orgânica da invenção é o monoestearato de sorbitano.

[091] O solvente utilizado na fase orgânica da preparação das nanopartículas poliméricas da presente invenção é preferivelmente, mas não se limita, a acetona. No entanto, podem ser utilizados outros solventes que apresentem propriedades físico-químicas de interação intermolecular com a água, a citar dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dioxano, acetonitrila, metiletilcetona. O co-solvente utilizado na fase orgânica da preparação das nanopartículas poliméricas desta invenção é preferivelmente, mas não se limita, o etanol. No entanto, podem ser utilizados também metanol, etanol, propanol, e isopropanol, ou outro álcool, mono-, di-, tri-, ou polihidroxilado, glicerol, sorbitol, polietilenoglicol, manitol.

[092] Adicionalmente, a presente invenção propõe uma composição que compreende pelo menos (a) uma suspensão de

nanocápsulas mucoadesivas de baixo teor de água, (b) pelo menos uma substância ativa e/ou fármaco nanoencapsulado e (c) propelente liquefeito; (d) um veículo espumável. Em um aspecto, a composição de espuma que inclui um veículo espumável compreendendo a própria suspensão de nanocápsulas mucoadesivas apresentando um diâmetro médio de partícula inferior a 1000 nanômetros, preferencialmente entre 100 a 400 nm, antes e após ser submetida ao processo de pressurização.

[093] O butano foi o gás propelente utilizado para pressurizar as composições desta invenção. No entanto, o propelente pode ser qualquer gás farmaceuticamente aceitável, tal como outros hidrocarbonetos isolados e suas misturas (por exemplo, isobutano, propano e/ou butano), hidroclorofluorcarbono, hidrofluoralcanos e gás comprimido. Estes propulsores podem ser utilizados isoladamente ou em combinação. Preferencialmente, o propulsor compreende uma mistura de n-butano, isobutano, propano.

[094] O propelente possui importante influência sobre as propriedades da espuma, como a extensão da expansão (expansibilidade) e o tempo de colapso das bolhas. Uma boa expansibilidade da espuma é desejável para o maior alcance nos locais de ação desejados. Nesta invenção utilizou-se como propelente o hidrocarboneto butano, que foi selecionado em virtude de ser a única opção de gás propelente disponível na cidade de Porto Alegre – Rio grande do Sul, Brasil. Em algumas modalidades, pode ser utilizada uma combinação de propelentes da família dos hidrocarbonetos. Assim como, podem ser utilizados outros tipos de propelentes de aerossóis como hidrofluorcarbonetos e/ou gás comprimido.

[095] A concentração selecionada do gás butano foi avaliada mediante avaliação da formação e expansibilidade da espuma. A concentração testada ideal para as condições dessa

invenção foi de 28 g de butano para 50 mL de formulação em um recipiente metálico de capacidade de 100 mL (recipiente de menor volume disponível na empresa). Concentrações inferiores do propelente produzem espumas com características insatisfatórias. O propelente exerce pressão sobre a lata de aerossol e na fase fluida nela existente, que é sempre maior que a pressão atmosférica. Essa pressão depende da composição e da concentração do propelente no sistema e normalmente está na faixa de 2 a 4 bar (Arzhavitina & Steckel, 2010). Nesta invenção, a pressão dentro da lata de aerossol utilizando 28g de gás butano foi de 2,27 bar que está dentro da faixa preconizada para esses sistemas dinâmicos.

[096] A composição proposta na presente invenção preferencialmente não inclui conservante. No entanto, podem conter opcionalmente agentes conservantes e/ou combinação destes. Assim como, podem ser incluídos agentes poliméricos que preferivelmente, mas que não se limitam, a um agente bioadesivo, gelificante, formador de filme e/ou a um agente de mudança de fase ou suas combinações. Em outras modalidades, pode também compreender a adição de uma cera líquida que possui pelo menos um álcool graxo. Assim como, pode ser incluída também uma combinação de ceras líquida e cera sólida. Em algumas outras modalidades, todos os agentes supracitados podem estar presentes na composição a partir de uma concentração de cerca de 0,0001%.

[097] A cera líquida compreende um ou mais ácidos graxos livres, principalmente ácido oleico, ácido linoleico, ácido palmitoleico, outros, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais destes.

[098] A cera sólida compreende principalmente um ácido graxo, um álcool graxo, uma cera microcristalina, uma cera de petróleo, uma cera de polietileno, uma cera de abelha,

cera de rícino, um sebo, uma cera de lã e uma mistura de quaisquer dois ou mais destes ou outros; e ainda uma cera sólida selecionada do grupo composto por ácido esteárico, álcool cetílico, álcool behenílico, álcool estearílico, álcool cetoestearílico e uma mistura de dois ou mais destes ou outros.

[099] Para a obtenção da composição, as suspensões de nanocápsulas mucoadesivas de baixo teor de água (NCC-CH) supracitadas foram então pressurizadas com o propelente selecionado, de acordo com as técnicas convencionais, e envazadas em embalagem apropriada sendo denominadas de FNCC-CH. Em uma modalidade, a presente invenção inclui uma suspensão de nanocápsulas mucoadesivas essencialmente livre de surfactante (FNCC-CH). Em outra modalidade, a composição de espuma compreende ainda a adição de surfactante à fase externa da suspensão sendo denominadas de FNCC-CHT. Em algumas outras modalidades, a presente invenção pode incluir nanopartículas com a superfície funcionalizada, preferivelmente, com íons metálicos e/ou anticorpos.

[100] As espumas obtidas foram caracterizadas como densas, translúcidas e de coloração branca, para as espumas cuja constituição eram nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água sem curcumina, e amarelas, para aquelas que continham curcumina nanoencapsulada. A expansibilidade da espuma foi avaliada após um volume de espuma ser impelido do recipiente metálico observando-se sua posterior expansão. A boa expansibilidade observada nas espumas obtidas pode ser atribuída também ao gás butano. De forma geral, os hidrocarbonetos geralmente são selecionados como propelentes devido à sua capacidade de gerar espumas com maior altura de expansão e tempo de duração possuindo, portanto, influência na espumabilidade (Mei et al., 2017).

[101] A formação de espuma acarreta em um grande aumento

da área superficial de um líquido e consequentemente corrobora com uma elevada energia livre de superfície. Nesse contexto, a adição de agentes espumógenos em formulações de espumas é interessante, pois eles reduzem a tensão superficial da água, estabilizam as espumas e previnem a coalescência das bolhas. Apesar da importância mencionada, a formulação desenvolvida neste trabalho se distingue do que há na literatura por ter priorizado uma composição isenta de agente espumógeno.

[102] A suspensão NCC-CH, que originou as espumas, apresentou alta viscosidade de 72,66 ± 3,25 cP sendo caracterizada como um fluido pseudoplástico não-newtoniano com valor de cedência devido à presença do propilenoglicol que de forma positiva pode aumentar o tempo de retenção do enema em espuma na mucosa colônica, além de poder reduzir possíveis perdas relativas à formulação expelida após administração intrarretal. Hari e colaboradores (2015) encontraram valores de viscosidades aparentes variando de 2,2 ± 0,5 a 2,5 ± 0,4 mPas para espumas em aerossol contendo suspensões de nanopartículas de efavirenz visando a liberação tópica e sustentada deste fármaco na via vaginal. Considerando que há uma escassez de publicações científicas voltadas para o desenvolvimento de espumas em aerossol contendo suspensão de nanopartículas, é importante mencionar dados relativos à viscosidade de outras formas farmacêuticas obtidas a partir de pressurização como as espumas em aerossol *in situ* gel inteligentes.

[103] A aplicabilidade das nanocápsulas obtidas foi avaliada no âmbito farmacêutico visando a administração tópica de substâncias ativoa como a curcumina, uma vez que ela possui desfavoráveis características de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) devido a baixa solubilidade, instabilidade em valores de pH neutro e alcalino, elevada taxa de metabolismo e baixa

biodisponibilidade que limitam seu potencial terapêutico (Beloqui *et al.*, 2014).

[104] A presente invenção permite também o uso isolado ou em associação de diversos agentes ativos, como por exemplo, uma substância de origem natural com um fármaco, duas ou mais substâncias de origem natural, fármacos e ativos cosméticos e suas combinações. As concentrações da curcumina acima ou abaixo do que está discriminado na presente invenção também estão dentro do escopo da presente invenção, assim como as diversas configurações opcionais da associação dos agentes ativos também estão incluídos.

Exemplos de concretização da invenção

Exemplo 1. Desenvolvimento de nanocápsulas de baixo teor de água não revestidas e revestidas com quitosana

[105] As nanocápsulas de núcleo lipídico de baixo teor de água foram preparadas por *self-assembling* utilizando a técnica de deposição interfacial de polímero pré-formado (Fessi *et al.*, 1989; Bender *et al.*, 2012). A 40 ° C, poli(ε-caprolactona) (PCL, Mn 10.000 – Mw 14.000 $g.mol^{-1}$) (0,100 g), triglicerídeo caprílico/caprílico (0,165 mL), monoestearato de sorbitano (0,0385 g), propilenoglicol (6 mL), lecitina (0,9 g) e curcumina (0,010 g) foram dissolvidos em acetona (24 mL) e etanol (3 mL). Esta fase orgânica foi injetada sob agitação magnética constante na fase aquosa contendo polissorbato 80 (0,0770 g) e água (54 mL). Após 10 min, os solventes orgânicos foram evaporados sob pressão reduzida a 40° C e a suspensão foi concentrada até o volume final de 10 mL. Preparou-se também formulações brancas sem curcumina para fins de controle denominadas de NB. Todas as formulações foram produzidas em triplicata.

[106] Posteriormente, as nanocápsulas de baixo teor de água obtidas foram submetidas a testes de revestimento com três concentrações de soluções de revestimento de quitosana

de baixo peso molecular (50 a 190 kDa - 75% a 85% grau de desacetilação) a 0,35, 0,5 e 0,75% (m/v) em solução aquosa de ácido acético a 1%. Dentre elas, a solução de 0,75% (m/v) proporcionou o maior potencial de superfície positivo e, portanto, essa concentração foi selecionada para fins de revestimento. Esta solução foi adicionada lentamente à suspensão de nanocápsulas de baixo teor de água sob agitação magnética constante e moderada por um período de 2 horas. Esta formulação contendo curcumina foi denominada de NCC-CH. Preparou-se também formulações brancas com revestimento de quitosana em triplicata para fins de controle denominadas de NB-CH (Figura 1).

Exemplo 2. Caracterização físico-química das nanocápsulas produzidas

2.1 Determinação de pH

[107] A determinação de pH foi realizada em potenciômetro calibrado DM-22 (Digimed, Brazil) diretamente na formulação. As medidas foram realizadas em triplicata e os resultados expressos como média ± desvio padrão.

2.2 Determinação do diâmetro de partícula e da polidispersão

[108] O diâmetro e distribuição de tamanho das nanopartículas foram avaliados primeiramente pela técnica de difração de laser, utilizando o equipamento Mastersizer® 2000 (Malvern Instruments, UK) a fim de verificar se as partículas se encontram restritas à faixa nanométrica. Posteriormente, após a confirmação, o diâmetro médio e índice de polidispersão foram determinados complementarmente pela técnica de espalhamento de luz dinâmico (Zetasizer® nano-ZS modelo ZEN 3600, Malvern) após diluição apropriada das dispersões em água ultrapura. As medidas foram realizadas em triplicata e os resultados expressos como média ± desvio

padrão (Bernardi *et al.*, 2009; Sutthanut *et al.*, 2009).

[109] A análise de rastreamento de nanopartículas (NTA) também foi realizada visando a avaliação da distribuição do tamanho e concentração das nanopartículas de baixo teor de água considerando o intervalo de 10 a 1000 nm. (NanoSight LM 10 e NTA 3.2 Analytical Software, NanoSight Ltd., Amesbury, Reino Unido) (Filipe *et al.*, 2010). As formulações de nanocápsulas de baixo teor de água branca e contendo curcumina foram diluídas (10.000 vezes) e, posteriormente, foram injetadas na célula da câmara de amostragem do equipamento. A câmera de amostragem foi acoplada a um microscópio óptico com o aumento de 20x e um feixe de luz *laser* vermelho (638 nm) foi focado na amostra sobre a qual estava posicionada uma câmera de vídeo. As imagens relativas às partículas em movimento browniano foram capturadas pela câmera em um arquivo de vídeo de 10s. Os resultados obtidos foram determinados usando *software* para identificar e rastrear a luz individualmente espalhada pelas nanopartículas pela média aritmética em sextuplicada ± desvio padrão dos tamanhos e concentrações calculados de todas as amostras analisadas.

2.3 Potencial zeta

[110] O potencial zeta foi determinado através da técnica de eletroforese (Zetasizer® nano-ZS modelo ZEN 3600, Malvern) após diluição das suspensões (500 vezes, v/v) em solução de NaCl 10 mM previamente filtrada através de membrana 0,45 µm. As medidas foram realizadas em triplicata e os resultados expressos como média ± desvio padrão.

2.4 Viscosidade

[111] A viscosidade das suspensões de nanocápsulas de baixo teor de água revestidas com quitosana contendo curcumina foi determinada utilizando viscosímetro rotacional Brookfield (LVDV-II + Pro) provido de *spindle* ULA acoplado

a um banho de água circulante a 25°C ± 1°C. As análises foram obtidas utilizando 16 mL de amostra, com variação da velocidade de 2 a 13 rpm, tempo de 60 segundos e 10 pontos de leitura. Os perfis de escoamento de fluidos não-newtonianos foram caracterizados com a aplicação de quatro modelos matemáticos: (1) Bingham, para valores indicativos de viscosidade plástica (η0); (2) Casson, para valores indicativos de viscoelasticidade; (3) Lei das Potências, para valores indicativos de índice de fluxo; e (4) Herschel Bulkley para valores indicativos de pontos de ruptura ou limite de escoamento (ρA). O modelo com o valor de *fit* (%) mais próximo de 100% foi escolhido como o que melhor descreve o perfil de escoamento das formulações. Os dados de tensão de cisalhamento e taxa de deformação foram obtidos através do *software* Brookfield Rheocalc versão 3.2 do equipamento. As medidas foram realizadas em triplicata e os resultados expressos como média ± desvio padrão.

$$\tau = \tau_o + \eta\gamma \qquad \text{(Equação 1)}$$

$$\tau^{0.5} = \tau o^{0.5} + \eta^{0.5}\gamma^{0.5} \qquad \text{(Equação 2)}$$

$$\tau = \varkappa\gamma^{n} \qquad \text{(Equação 3)}$$

$$\tau = \tau o + \kappa\gamma^{n} \qquad \text{(Equação 4)}$$

2.5 Microscopia eletrônica de transmissão

[112] A morfologia das nanocápsulas desenvolvidas foram avaliadas por microscopia eletrônica de transmissão modelo JEM 1200 Exll, JEOL, Japão (TEM). Para esta análise, as suspensões foram previamente diluídas 1:10 (v/v) em água ultrapura pré-filtrada (0,45 µm) e depositada em *grids* de cobre (400 mesh) revestidas com formvar-carbono. A solução de acetato de uranila (2%, p/v) foi utilizada como contraste negativo. Após o preparo, as amostras permaneceram em um dessecador por 24 h a temperatura ambiente para posterior análise (Figura 2).

2.6 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

[113] A técnica de FTIR foi utilizada para verificar a formação de ligações químicas entre componentes das nanocápsulas de baixo teor de água com o meio dispersante composto pela combinação de propilenoglicol e água. Todas as formulações nanoestruturadas foram analisadas em um espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier(640-IR FTIR®, Varian, EUA). Os pellets de brometo de potássio foram obtidos utilizando uma prensa hidráulica (Auto-CrushIR®, PIKE Technologies, EUA) aplicada 3,5 Tm em cada pellet. Os espectros obtidos foram gravados em um modo de transmissão em uma faixa de 4000 a 400 cm-1 com uma resolução de 4 cm-1 em 32 varreduras (Figura 3).

2.7 Teor e eficiência de encapsulamento da curcumina nas nanocápsulas

[114] A curcumina foi quantificada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em um sistema Shimadzu® CLAE modelo LC-20A (bomba LC-20AT, detector de matriz de fotodiodo SPD-M20A (PDA), controlador de sistema CBM-20A, auto-sampler SIL-20A (Tóquio, Japão) e um Phenomenex RP-Gemini C18 (150 x 4,6 mm, 5 µm) com uma pré-coluna Gemini C-18. A fase móvel foi preparada usando água Milli-Q® e acetonitrila de grau CLAE e consistiu em acetonitrila:água acidificada com ácido acético 0,5% (53:47 v/v). O fluxo utilizado foi de 0,7 mL/min e o volume de injeção foi de 20 µL. O método CLAE foi validado apresentando linearidade entre 10 e 50 $\mu g/mL^{-1}$, (y = 47843x - 43742, variabilidade inter e intradia inferior a 2,0%, limites de detecção e quantificação de 0,09 µg/mL e 0,31 µg/mL, respectivamente. A detecção ocorreu no comprimento de onda de 360 nm e o tempo de retenção foi de 9,9 minutos. Os parâmetros utilizados no processo de validação (linearidade, precisão, especificidade, exatidão

e limite de quantificação e detecção) estão em consonância ao exigido pela RDC 166/2017 da ANVISA (Brasil, 2017).

[115] O conteúdo curcumina encapsulada foi determinado após a dissolução das nanocápsulas em acetonitrila:água acidificada com ácido acético 0,5% (v/v) e posterior filtração (Millipore 0,45 µL) e quantificação em CLAE. A eficiência de encapsulação (EE%) foi calculada (Equação 5) determinando-se o fármaco total (Ct) nas nanocápsulas e a concentração livre da curcumina detectada no ultrafiltrado (Cl) obtida pela técnica de ultrafiltração-centrifugação (Ultrafree Microcon 10000 MW, Merck Millipore, Darmstadt, Alemanha), a 5000 rpm por 10 min (Equação 5).

$$\%EE = \frac{Ct - Cl}{Ct} \times 100 \quad \text{(Equação 5)}$$

2.8 Estudo de gradiente de densidade - Percoll®

[116] A avaliação do gradiente de densidade foi realizada com a finalidade de se determinar a densidade das nanocápsulas de baixo teor de água revestidas com quitosana sem- (NB-CH) e contendo curcumina (NCC-CH) desenvolvidas e, principalmente, avaliar a presença de outros tipos de nanoestruturas (Figura 4). Dessa forma, as formulações avaliadas, descritas a seguir, foram preparadas e revestidas obedecendo as particularidades de cada formulação conforme descrito no exemplo 1:

1. Nanocápsulas de baixo teor de água revestidas com quitosana sem fármaco (NB-CH);
2. Nanocápsulas de baixo teor de água revestidas com quitosana contendo curcumina (NCC-CH);
3. Nanoesferas de baixo teor de água revestidas sem fármaco (NE-CH);
4. Nanoemulsão lipídica revestida livre de fármaco (NEL-CH) (sem polímero);

5. Nanodispersão revestida livre de fármaco (ND-CH) (utilizando exclusivamente monoestearato de sorbitano e polissorbato 80);
6. Nanocápsulas de baixo teor de água revestidas com quitosana contendo curcumina (NCC-CH60) após 60 dias de armazenamento em geladeira (5 ± 2 °C).

[117] Inicialmente, realizou-se a calibração de bandas usando marcadores de diferentes densidades (Beads®) conhecidas que foram adicionadas ao Percoll® para a calibração externa das bandas. As alturas das bandas foram medidas utilizando um paquímetro posicionado a partir do menisco até o ponto médio de cada uma das amostras em avaliação. A densidade das formulações foi determinada utilizando uma curva polinomial ($y= 0,00006x^2 + 0,0048x + 0,9838$) determinada plotando-se a distância do menisco *versus* a densidade observada para cada banda dos marcadores - Beads®. A cada suspensão descrita anteriormente (0,4 mL) foi adicionado um gradiente de sílica coloidal Percoll® 54% v/v em NaCl 150 mM (19,6 mL) que, posteriormente, foram submetidas a ultracentrifugação. Por fim, a separação de partículas foi realizada e utilizou-se como referência a densidade inicial do marcador (1,074 g/mL) formado *in situ* durante ultracentrifugação usando um rotor PS28T (CP80WX Hitachi, Japão) a 20 °C e 45.000x*g* por 60 min (Jager *et al.*, 2009; USP, 2014).

2.9 Estudo da estabilidade frente ao armazenamento em geladeira

[118] As suspensões de nanocápsulas de baixo teor de água contendo curcumina revestidas com quitosana (NCC-CH) e não revestidas (NCC) foram avaliadas quanto à sua estabilidade frente ao armazenamento em geladeira (5 ± 2°C/100 dias) em tempos pré-determinados durante 0, 7, 15, 30, 60, 45 e 100 dias. Durante a execução desse estudo, os

seguintes parâmetros foram avaliados: distribuição e diâmetro médio de partícula, índice de polidispersão, potencial zeta e pH. O doseamento e taxa de associação da curcumina às nanopartículas foram quantificados através de CLAE (Exemplo 2, Seção 2.7). As medidas foram realizadas em triplicata e os resultados expressos como média ± desvio padrão.

2.10 Avaliação do perfil de liberação *in vitro*

[119] A avaliação da liberação *in vitro* foi realizada através do método de saco de diálise, no qual os perfis de liberação foram obtidos em termos de porcentagem de curcumina liberada em função do tempo. O meio de liberação utilizado foi um fluido colônico simulado constituído de Na_2HPO_4 e KH_2PO_4 sem enzimas/etanol (70:30 v/v) que foi ajustado com ácido fosfórico a pH 4 ± 0,5, a fim de se mimetizar o cólon doente acometido por DII (Jain A & Jain SK, 2008). Os sacos de diálise (corte de 12.000 a 14.000 Da, Sigma- Aldrich) utilizados eram compostos de celulose e foram preenchidos com as suspensões de nanocápsulas de baixo teor de água e pela solução de curcumina livre em metanol e, individualmente, foram imersos em recipientes contendo 80 mL do meio de liberação mencionado acima, a fim de simular as condições *in vivo*. A agitação e a temperatura (37 ± 0,5 °C) foram controladas e em tempos pré-determinados, alíquotas de 1 mL do meio de liberação foram coletadas, filtradas (Filtros Millipore® de 0,45 µm) e quantificadas em CLAE em método previamente descrito. Após o volume retirado foi substituído por 1 mL de novo meio de liberação. Os perfis de liberação *in vitro* de curcumina a partir das nanocápsulas e a solução livre *versus* tempo foram plotados no programa Microsoft Office Excel® e, posteriormente, foi realizada a modelagem matemática por modelos semi-empíricos equação de ordem zero, de primeira ordem equação monoexponencial e primeira ordem Modelo biexponencial usando o software Scientist® 2.0

(Micromath®, EUA), a fim de avaliar o mecanismo de liberação da curcumina livre e encapsulada (Zanotto-Filho *et al.*, 2013; Coradini *et al.*, 2015; Paese *et al.*, 2017).

Exemplo 3. Desenvolvimento de espuma pós-expansível de enema retal em aerossol contendo nanocápsulas de baixo teor de água contendo curcumina revestidas com quitosana

[120] A obtenção da espuma de enema em aerossol foi realizada a partir de uma contratação de prestação de serviço de uma empresa de envasamento de produtos em aerossol denominada Aeromag (Porto Alegre, Rio Grande do Sul). No processo de envasamento foram utilizadas 45 mL de suspensão das nanocápsulas produzidas (Exemplo 1) e 28 g de gás propelente butano fornecido pela Liquigás. As embalagens metálicas (ø 52 x 112 cm) utilizadas possuíam revestimento interno envernizado e foram adquiridas da empresa Cerviflan (Guarulhos, São Paulo). O processo de envasamento na empresa Aeromag é realizado em máquinas de envase de aço inox de construção própria composta por bomba de transferência para succionar e pressurizar o gás, bomba dosadora de gás líquido e bomba dosadora do produto a envasar. Todas as formulações foram produzidas em triplicata incluindo as formulações para fins de controle sem curcumina denominada de formulação branca (Figura 5).

Exemplo 4. Caracterização físico-química da espuma pós-expansível de enema retal em aerossol contendo nanocápsulas de curcumina de baixo teor de água revestidas com quitosana

4.1 Estrutura da espuma, tamanho e forma das bolhas

[121] O tamanho e forma das bolhas das espumas obtidas foram avaliados macroscopicamente logo após a pulverização da formulação em aerossol em um recipiente de vidro (Zhao *et al.*, 2010b; Hari *et al.*, 2015; Ramyadevi & Rajan, 2015).

4.2 Tempo de colapso das bolhas

[122] O tempo de colapso das bolhas refere-se ao tempo necessário para que as bolhas de ar desapareçam completamente da formulação deixando apenas o líquido drenado contendo as nanocápsulas sobre a superfície onde a espuma foi aplicada. Para esta avaliação foram realizadas três pulverizações de espuma em beckers e em tempos pré-determinados foi avaliada visualmente a diminuição da coluna de espuma.

4.3 Densidade relativa da espuma (D_R)

[123] A densidade relativa da espuma (D_R) foi estimada pela distribuição da espuma em uma placa de petri com volume aproximado de 60 mL e, posteriormente, o peso desse conjunto foi mensurado em balança analítica. Similarmente, a massa do mesmo volume de água foi determinada e a densidade relativa da espuma (D_R) foi calculada pela equação 6.

$$D_R = \frac{\text{massa da amostra teste de espuma}}{\text{massa do mesmo volume de água}} \quad \text{(Equação 6)}$$

4.4 Avaliação da morfologia das nanocápsulas após a pressurização

[124] Esta avaliação foi realizada por microscopia eletrônica de transmissão conforme a descrição do exemplo 2, seção 2.5 (Figura 6).

4.5 Avaliação da adição de um agente espumógeno não-iônico na fase externa da formulação

[125] Realizou-se a adição do polissorbato 80 (1,5 g) que é um agente espumógeno não-iônico na fase externa da formulação. As novas espumas obtidas contendo nanocápsulas de baixo teor de água brancas e contendo curcumina revestidas com quitosana cujo agente espumógeno foi adicionado foram denominadas de FNB-CHT e FNCC-CHT, respectivamente (Figura 7). A caracterização físico-química dessas nanopartículas foi realizada conforme as técnicas descritas anteriormente

(Figura 8).

Exemplo 5. Estudo das propriedades mucoadesivas da suspensão de nanocápsulas e da espuma em aerossol *in vitro*

5.1 Perfil de lavabilidade

[126] O potencial mucoadesivo das nanocápsulas de curcumina revestidas de baixo teor de água e a curcumina livre em pH diferentes foi avaliado pelo teste de lavabilidade. Este ensaio foi conduzido em célula de difusão de Franz modificada, apresentando um canal de entrada e saída da solução de lavagem, acoplada a uma bomba de fluxo (Bonferoni *et al.*, 1999; Rossi *et al.*, 1999; Frank *et al.*, 2014; Zatta *et al.*, 2018). O meio receptor e o líquido de lavagem consistiram em um tampão contendo fosfato dissódico e fosfato monopotássico em pH 4,0 ± 0,5 e pH 6,0 ± 0,5 acidificado com ácido fosfórico a fim de mimetizar o pH colônico durante o ataque agudo da DII e o cólon saudável, respectivamente. O experimento foi conduzido em banho termostatizado (37 ± 1 °C) e agitação moderada. A mucosa do cólon sigmoide de suíno foi utilizada como membrana modelo, separando o meio aceptor do meio receptor, que foi cedida pelo Frigorífico Ouro do Sul (Harmonia - RS). O intestino foi recebido inteiro e, então, foi separada a parte correspondente ao cólon sigmoide. A mucosa colônica foi destacada com auxílio de bisturi e em seguida foi limpa com água ultrapura, suavemente seca a face externa e embalada individualmente em papel alumínio, e armazenada sob refrigeração à -20°C.

[127] Antes de iniciar o experimento, a mucosa foi retirada da refrigeração e mantida em temperatura ambiente por 30 min para posterior montagem da célula. Após a montagem, as células foram mantidas por 30 minutos sob temperatura e agitação do meio receptor para reativação da mucosa. Após este período, foi adicionada sobre a mucosa 200

µL de suspensão das nanocápsulas contendo curcumina. Após 30 min de contato, foi iniciado o fluxo de lavagem de 0,5 mL/min. Em tempos pré-determinados ao longo de 480 min, o meio lavado foi coletado e submetido ao processo de extração previamente padronizado para posterior quantificação da curcumina por CLAE (Figura 9).

[128] Após o término do experimento, a formulação aderida à mucosa foi coletada com auxílio de algodão, e a mucosa utilizada na célula foi reduzida a pequenos pedaços; e, posteriormente, ambos foram submetidos ao mesmo processo de extração, separadamente, para quantificação da curcumina adsorvida e penetrada na mucosa, respectivamente. Por fim, o meio receptor foi coletado e filtrado para avaliação da concentração de curcumina permeada. Como controle de especificidade foi utilizada a formulação na ausência de curcumina, formulação branca. A fim de avaliar a capacidade de resistência ao fluxo de lavagem pela formulação desenvolvida e com o objetivo de avaliar o comportamento da formulação desenvolvida em um cólon saudável, o experimento também foi realizado em pH6. O experimento foi conduzido também para solução de curcumina livre para fins de comparação.

5.2 Trabalho de mucoadesão

[129] As propriedades mucoadesivas das formulações foram avaliadas utilizando um analisador de textura (TA.XT plus; Stable Microsystem, Godalming, UK), através do método *Mucoadesive Test*. As análises foram realizadas em sextuplicata para formulação NCC e NCC-CH. Primeiramente, as mucosas colônicas suínas foram obtidas e preparadas para este ensaio. Na base do equipamento, uma placa de aquecimento foi mantida a temperatura de 32 °C, para manutenção da temperatura da amostra analisada. Uma alíquota da amostra (600 µl) foi acondicionada em um suporte transparente, de

fundo chato. Na extremidade da sonda (10 mm de diâmetro), revestida com fita adesiva, foi aderida a membrana preenchendo completamente a superfície, e então hidratada com 3 gotas de água ultrapura a temperatura de 32 °C, por 1 min, e o excesso de líquido foi removido com papel absorvente. A uma altura de 50 mm, a sonda foi baixada com velocidade de 2 mm/s até entrar em contato com a formulação, aplicando uma força mínima de 0,200 N para assegurar o contato durante 600 segundos. Após este período, a sonda foi retirada com a mesma velocidade de descida até o estágio inicial (Figura 10).

[130] Nesse contexto, o tempo de colapso e a estabilidade da espuma desenvolvida podem ser atribuídos também ao retardamento da velocidade de drenagem devido a um incremento da viscosidade pela presença do propilenoglicol na formulação da suspensão das nanocápsulas que origina as espumas, cuja quantidade utilizada parece não ter afetado o equilíbrio entre a viscosidade e elasticidade superficial do filme formado devido à grande expansibilidade e longa duração observadas na espuma formada.

[131] Adicionalmente, a cinética de drenagem e os demais mecanismos de desestabilização da espuma podem ter sido reduzidos pela presença das nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água contendo curcumina revestidas com quitosana na superfície da interface gás-líquido dos filmes líquidos. Uma vez que, espumas estabilizadas por nano- e micropartículas sozinhas são muito mais estáveis do que espumas estabilizadas com polímeros ou surfactantes (Martinez et al., 2008).

[132] O pH da suspensão de nanocápsulas permaneceu inalterado (0,45 ± 0,00) após o processo de pressurização. A densidade relativa encontrada foi de 0,02 ± 0,00 e 0,03 ± 0,00 para as espumas contendo nanocápsulas brancas e com

curcumina, respectivamente. Hari e colaboradores (2015) encontraram valores de densidade aparente de 0,06 ± 0,07 para uma espuma em aerossol contendo uma suspensão de nanopartículas de efavirenz visando a liberação tópica e sustentada deste fármaco na via vaginal. Em contrapartida, Ramyadevi & Rajan (2015) obtiveram valores de densidade aparente variando de 0,06 ± 0,0 a 0,07 ± 0,0. Karthick e colaboradores (2018) obtiveram valores relativos da densidade da espuma no intervalo entre 0,035 e 0,056.

[133] As fotomicrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura (TEM) revelaram que a morfologia esférica das nanocápsulas de baixo teor de água presentes na FNCC-CH manteve-se preservada, além de ter apresentado baixa polidispersão após as suspensões terem sido submetidas ao processo de pressurização.

[134] O teor médio de curcumina nas formulações NCC-CH antes e após a pressurização (renomeada de FNCC-CH) foi de 95,1 ± 0,65 % e 92,6 ± 0,65 %; e a eficiência de encapsulamento foi de 99,3% e 96,7%, respectivamente. A partir desses resultados, infere-se que o teor e a taxa de associação da curcumina não sofreram alterações após o processo de pressurização.

[135] Na análise de tamanho de partícula, pela técnica de difração de *laser*, observou-se a existência de uma população micrométrica na FNCC-CH equivalente a 3,29% após o processo de pressurização, que pode ser atribuída a processos de desestabilização físico-químico na espuma ocorrendo na interface gás-líquido (Hari et al., 2015; Ramyadevi & Rajan, 2015).

[136] O diâmetro médio *z-average* das suspensões de nanocápsulas (NCC-CH) inicialmente era de 228 ± 10,8 nm, e após a pressurização (FNCC-CH) apresentou um aumento significativo ($p<0,05$) no diâmetro médio passando a ser de

342 ± 18,0 nm, portanto houve um aumento de 150%. Corroborando com os resultados de diâmetro médio, houve também um aumento ($p<0,05$) do índice de polidispersão das FNCC-CH cujo valor médio variou de 0,22 ± 0,0 para 0,32 ± 0,0 após o processo de pressurização.

[137] Dessa forma, realizou-se a adição do polissorbato 80 (1,5 g), que é um agente espumógeno não-iônico, na fase externa da formulação. As novas formulações foram denominadas de FNB-CHT (nanocápsulas de baixo teor de água brancas revestidas com quitosana) e FNCC-CHT (nanocápsulas de baixo teor de água brancas contendo curcumina revestidas com quitosana). As espumas obtidas a partir das FNB-CHT e FNCC-CHT foram caracterizadas como densas, translúcidas e de coloração branca e amarela, para aquelas que continham nanocápsulas sem e contendo curcumina, respectivamente.

[138] A suspensão NCC-CH após adição do agente espumógeno polissorbato 80 apresentou redução da viscosidade de 72,66 ± 3,25 cP para 25,13 ± 0,25 cP, porém manteve o comportamento reológico de um fluido não-newtoniano pseudoplástico que também se adequou ao modelo matemático Herschel-Bulkley. As fotomicrografias obtidas por TEM revelaram que a morfologia esférica das nanocápsulas de baixo teor de água presentes na FNCC-CHT manteve-se preservada e apresentou baixa polidispersão após a adição do polissorbato 80 na fase externa da formulação após terem sido submetidas ao processo de pressurização.

[139] O diâmetro médio *z-average* das FNCC-CH era de 342 ± 18 nm; e após a adição do agente espumógeno na formulação, e posterior pressurização, o diâmetro médio obtido foi de 303 ± 32 nm (FNCC-CHT). Dessa forma, não foi observada uma redução significativa deste parâmetro após a adição do polissorbato 80, embora tenha havido uma redução de 150% para 133% do diâmetro médio quando comparado com a NCC-CH

(228 ± 32,3 nm). Além disso, a difração de *laser* mostrou que mesmo após a adição do agente espumógeno há persistência da população micrométrica, porém o agente espumógeno atuou de forma significativa ($p<0,05$) na redução da porcentagem média da população micrométrica detectada nas formulações após 10 dias.

[140] Os resultados obtidos da polidispersão foram de 0,032 ± 0,0 e 0,29 ± 0,0 para a FNCC-CH e FNCC-CHT, respectivamente, demonstrando que o agente espumógeno polissorbato 80 não teve ação significativa neste parâmetro avaliado, corroborando com os resultados de diâmetro médio *z-average*. Em relação ao potencial zeta, o polissorbato 80 não promoveu um impacto positivo significativo ($p<0,05$) pelo aumento do mesmo das nanocápsulas FNCC-CHT cujo valor em módulo foi +29,86 ± 2,64 mV quando comparado com a FNCC-CH (+27,8 ± 2,5 mV). Portanto, o potencial zeta não sofreu alterações após as formulações contendo polissorbato 80 terem sido submetidas ao processo de pressurização, conforme anteriormente mencionado.

[141] A adição do polissorbato 80 nas suspensões de nanocápsulas de baixo teor de água revestidas com quitosana culminou com um impacto estatisticamente significativo ($p<0,05$) sobre a redução da população micrométrica. Esse achado pode ser atribuído a uma maior estabilização, possivelmente por ação estérica, que limitou a agregação das nanocápsulas na interface ar-líquido.

[142] As propriedades mucoadesivas da espuma pós-expansível em aerossol obtida e das suspensões NCC e NCC-CH, que a originaram, foram avaliadas *in vitro* taravés da determinação do trabalho de mucoadesão em texturômetro (TA.XT Plus Texture Analyzer) utilizando a mucosa colônica suína como modelo. Nesse experimento foi avaliada a força (mN) necessária para destacar a mucosa a partir das amostras

testadas, bem como a distancia (mm) percorrida até o completo destacamento. O resultado da área sob a curva do gráfico força versus distância nos fornece o valor do trabalho de mucoadesão (W_{MA} – $mN.mm^{-1}$) exercido para romper a ligação entre a mucosa e o material mucoadesivo (Andrews et al., 2009; Zatta et al., 2018).

[143] A suspensões NCC e a NCC-CH não apresentaram diferenças significativas entre si nos parâmetros avaliados. Em contraste, a espuma em aerossol apresentou valores estatisticamente significativos superiores ($p<0,05$) da força requerida para o destacamento, bem como a distância percorrida até tal feito, resultando em um maior W_{MA} em relação as demais amostras analisadas. Infere-se, portanto, que a espuma em aerossol desenvolvida aumentou a interação mucosa-biopolímero resultando em W_{MA} 2x maior quando comparado com as suspensões NC e NCC-CH. Esse resultado pode ser atribuído principalmente a capacidade da espuma em aumentar a área superficial de um líquido, pela presença das nanocápsulas mucoadesivas com alto potencial zeta presentes na espuma em aerossol, que por si só são capazes de permanecer em contato com a mucosa por muito mais tempo; e pela viscosidade dos finos filmes líquidos proporcionada pela presença do propilenoglicol na formulação (Malarvizhi et al., 2014; Hari et al., 2015; Ramyadevi & Rajan, 2015).

[144] Por fim, os desfechos inéditos e relevantes apresentados revelam evidências científicas valiosas, mas também desafios intrínsecos que requerem pesquisas adicionais para confirmar o escalonamento da obtenção de sistemas de *drug delivery* tópico em aerossol seguros, eficazes e de qualidade contendo nanoestruturas dotadas de propriedades exclusivas proporcionadas pela nanoescala.

Aplicações da Invenção

[145] A composição desenvolvida na presente invenção

apresenta inúmeras aplicações, dentre as quais pode-se citar:

- aplicação nos diferentes tipos de indústria, principalmente farmacêutica e cosmética, constituindo uma inovação no desenvolvimento de sistemas nanoestruturados de baixo teor de água e seu uso na produção de diferentes tipos de produtos em aerossol;

- nanoencapsulamento de fármacos de diversas classes farmacológicas destinados ao tratamento de diversas doenças, substâncias ativas e/ou ativos cosméticos, sintéticos ou naturais, isolados ou em associação

- aplicação de terapia de aerossol (PAT), como por exemplo: quimioterapia de aerossol intraperitoneal pressurizado (PIPAC), quimioterapia por aerossol intraperitoneal pressurizado por precipitação eletrostática (ePIPAC), quimioterapia de aerossol intratorácico pressurizado (PITAC), quimioterapia de aerossol intraluminal pressurizado (PILAC), quimioterapia de aerossol intravesical pressurizado (PIVAC), quimioterapia de aerossol intraretal pressurizado (PIRAC), quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) e outros;

- tratamento locorregional de doenças, como por exemplo, a carcinomatose peritoneal, câncer de ovário, câncer colorretal e outras, de uso humano ou veterinário. Em particular, a presente invenção pode ser utilizada no tratamento do cancro/tumor, incluindo as suas formas metastáticas;

- tratamento tópico de colite ulcerativa, retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

- tratamento tópico por via retal de distúrbios e doenças que acometem o cólon humano como as doenças inflamatórias intestinais;

- produção de formas farmacêuticas em aerossol destinadas principalmente ao tratamento tópico da pele, mucosas e cavidades corporais;

- aplicabilidade direcionada para fins farmacêuticos para uso humano ou veterinário;

- aplicabilidade em processos e tecnologias inovadoras na área da saúde;

- aplicabilidade em processos e tecnologias inovadoras que visem a obtenção de dispositivos médicos e odontológicos como órteses, próteses, materiais especiais e outros;

- aplicabilidade em processos e tecnologias inovadoras que visem a obtenção de produtos médicos e odontológicos em todas as suas categorias como equipamentos médicos, materiais de uso em saúde e produtos de diagnóstico in vitro;

- como ferramenta auxiliar e/ou produtos para saúde e/ou equipamentos, principalmente microagulhas, dispositivos de pulverização, atomização, angio-injetores, bombas injetoras ou qualquer combinação dos mesmos, preferencialmente com um nebulizador ou plataforma de nebulização, pistola de pulverização ou cateter de pulverização.

[146] A presente descrição visa aprofundar o detalhamento sobre o conceito inventivo, prover exemplos que facilitem a compreensão do mesmo e fornecer dados técnicos precisos sobre algumas das formas de concretizar a mesma. Destaca-se que os exemplos fornecidos e ilustrados nesta descrição visam esclarecer algumas das maneiras de realizá-la, contudo não devem ser interpretados como limitantes do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de produção de nanopartículas poliméricas mucoadesivas de baixo teor de água **caracterizado pelo** fato de ser por *self-assembling* compreendendo as seguintes etapas:

(a) Formação da fase orgânica pela dissociação da curcumina e de pelo menos um polímero hidrofóbico, um óleo fixo, um composto orgânico, um fosfolipídio e um tensoativo de baixo EHL (Equilíbrio hidrófilo lipófilo) em um solvente orgânico e um co-solvente;

(b) Formação da fase aquosa pela dissolução de pelo menos um tensoativo hidrofílico, preferivelmente neutro em água;

(c) Injeção da fase orgânica na fase aquosa; e

(d) Revestimento das nanocápsulas com soluções de quitosana de baixo peso molecular;

em que as referidas nanopartículas de baixo teor de água são selecionadas do grupo consistindo principalmente em nanocápsulas, nanoesferas e nanoemulsões, preferencialmente nanocápsulas.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que na etapa (a) preferencialmente poli(ε-caprolactona) (PCL, Mn 10.000 – Mw 14.000 $g.mol^{-1}$), triglicerídeo caprílico/caprílico, monoestearato de sorbitano, propilenoglicol, lecitina e curcumina são dissolvidos em acetona e etanol.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que na etapa (b) pelo menos dois tensoativos, sendo um deles selecionado do grupo de

tensoativos neutros e hidrofílicos consistindo principalmente polissorbato 80, polissorbato 20, polissorbato 60, estearato de macrogol, cetoestearil éter de macrogol, lauril éter de macrogol, oleil éter de macrogol, oleato de macrogol, polioxil óleo de mamona, polioxil óleo de mamona hidrogenado, e suas misturas, e o outro sendo preferencialmente selecionado do grupo dos polímeros polioxigenados consistindo preferencialmente em lecitina, são dissolvidos em água ultrapura.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que na etapa (d) as nanocápsulas são revestidas com uma solução de quitosana de baixo peso molecular de 50 a 190 kDa, e um grau de desacetilação de 75 % a 85 %.

5. Composição nanotecnológica **caracterizada pelo** fato de que compreende:

(a) pelo menos uma suspensão de nanocápsulas poliméricas mucoadesivas de baixo teor de água conforme obtidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 apresentando um diâmetro médio de partícula inferior a 1000 nanômetros, preferencialmente entre 100 e 400 nm;

(b) pelo menos uma substância ativa e/ou fármaco nanoencapsulado;

(c) propelente liquefeito; e

(d) um veículo espumável;

em que a referida composição consiste em uma espuma pós-expansível em aerossol; e

em que a referida composição é obtida a partir da pressurização direta de uma suspensão de nanocápsulas poliméricas de baixo teor de água preferencialmente

revestidas com quitosana, preferencialmente com agente ativo.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** fato de que veículo compreende uma mistura de água e um poliol.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada pelo** fato de que o poliol é preferivelmente o propilenoglicol ou outros polióis, derivados e/ou suas misturas.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada pelo** fato de que o poliol é preferivelmente o propilenoglicol ou outros polióis, derivados e/ou suas misturas ou outros solventes próticos contendo água ou suas misturas.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 7, **caracterizada pelo** fato de que compreende opcionalmente um agente tensoativo e/ou agente espumógeno, adicionados posteriormente à sua fase externa de forma isolada ou em combinação e/ou com outros agentes, principalmente, antioxidantes, estabilizadores, quelantes.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 7, **caracterizada pelo** fato de que compreende opcionalmente uma cera líquida ou uma cera sólida ou suas misturas.

11. Composição, de acordo com a reinvindicação 9, **caracterizada** pelo fato de que a cera líquida compreende um ou mais ácidos graxos livres, principalmente ácido oleico, ácido linoleico, ácido palmitoleico, outros, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais destes.

12. Composição, de acordo com a reinvindicação 9,

caracterizada pelo fato de que a cera sólida compreende principalmente um ácido graxo, um álcool graxo, uma cera microcristalina, uma cera de petróleo, uma cera de polietileno, uma cera de abelha, cera de rícino, um sebo, uma cera de lã e uma mistura de quaisquer dois ou mais destes ou outros; e ainda uma cera sólida selecionada do grupo composto por ácido esteárico, álcool cetílico, álcool behenílico, álcool estearílico, álcool cetoestearílico e uma mistura de dois ou mais destes ou outros.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizada pelo** fato de que é disponibilizada de forma estéril e fechada, compreendendo pelo menos um recipiente na forma principalmente de suspensão, emulsão, pó, liofilizado, e sendo fornecida preferencialmente em uma embalagem, preferencialmente com tampa, aberta ou perfurável, e substancialmente um saco de diluente líquido ou outro, preferencialmente, em uma embalagem de aerossol tradicional, preferencialmente com tecnologia de spray contínuo como a tecnologia *Bag-on-Valve*, *Cag-in-Can*, *Bag-in-Can*, e pistão.

14. Uso da composição, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 4 a 12, **caracterizado pelo** fato de ser para liberação de fármacos nanoparticulados administrado por terapia de aerossol (PAT) em pacientes que necessitam tratar locorregionalmente doenças em tecidos pouco vascularizados como órgãos ocos ou cavidades corporais ou outros.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado pelo** fato de ser para a entrega de pelo menos uma substância quimioterapêutica nanoencapsulada, como

antineoplásicos e outros, principalmente, em nanocápsulas poliméricas revestidas com quitosana (mucoadesivas).

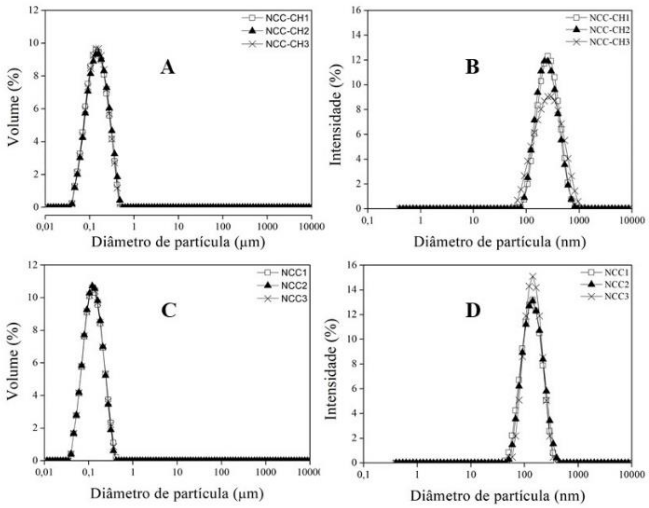

A
B
C
D
NCC-CH1
NCC-CH2
NCC-CH3
NCC1
NCC2
NCC3
Volume (%)
Intensidade (%)
Diâmetro de partícula (μm)
Diâmetro de partícula (nm)

Figura 1

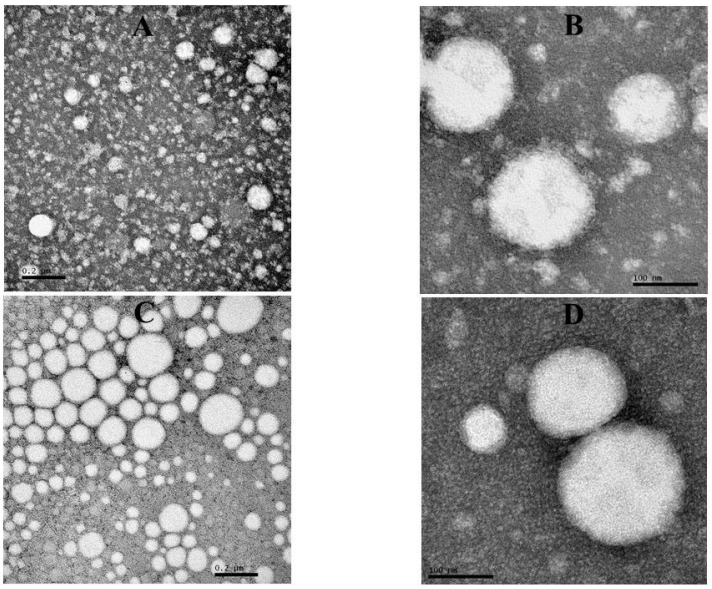


Figura 2

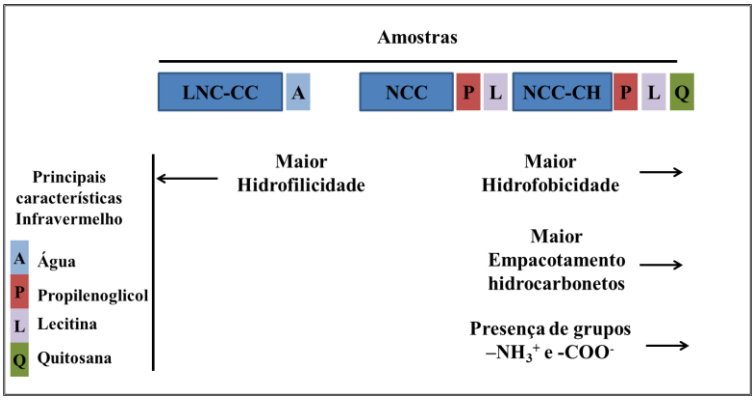

Amostras
LNC-CC
A
NCC
P
L
NCC-CH
P
L
Q
Principais características Infravermelho
A Água
P Propilenoglicol
L Lecitina
Q Quitosana
Maior Hidrofilicidade
Maior Hidrofobicidade
Maior Empacotamento hidrocarbonetos
Presença de grupos $-NH_3^+$ e $-COO^-$

Figura 3

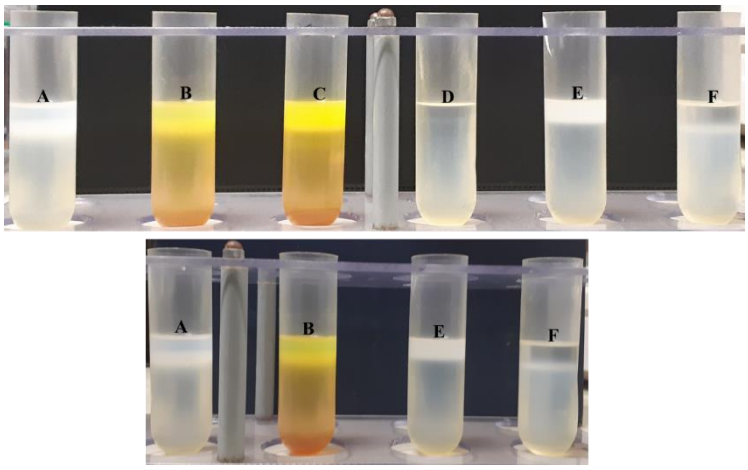


Figura 4

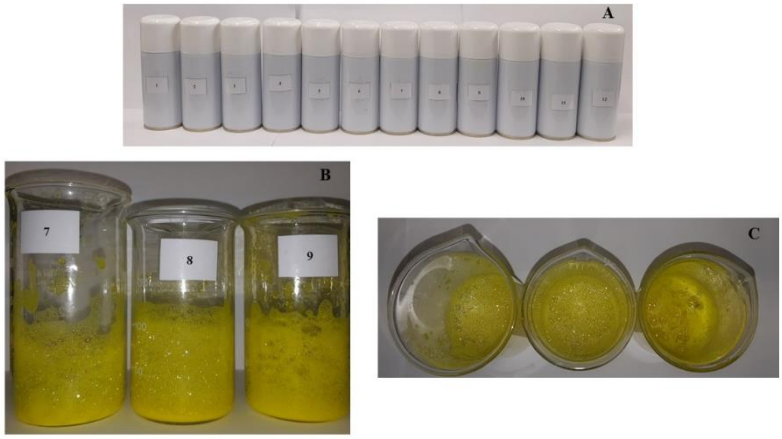


Figura 5

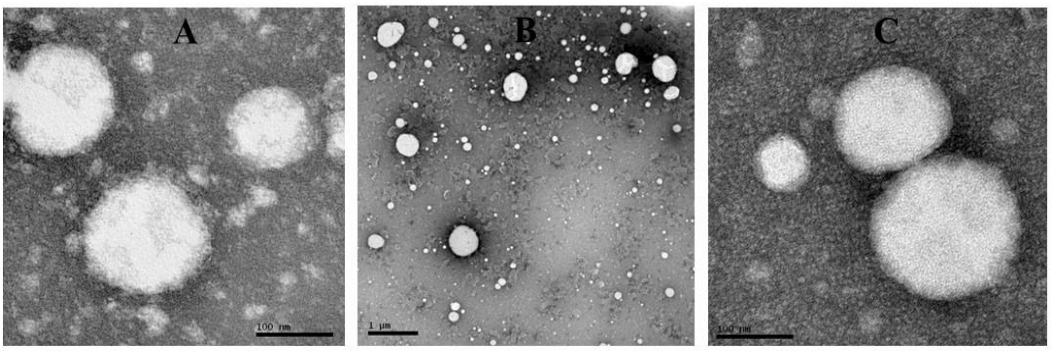


Figura 6



Figura 7

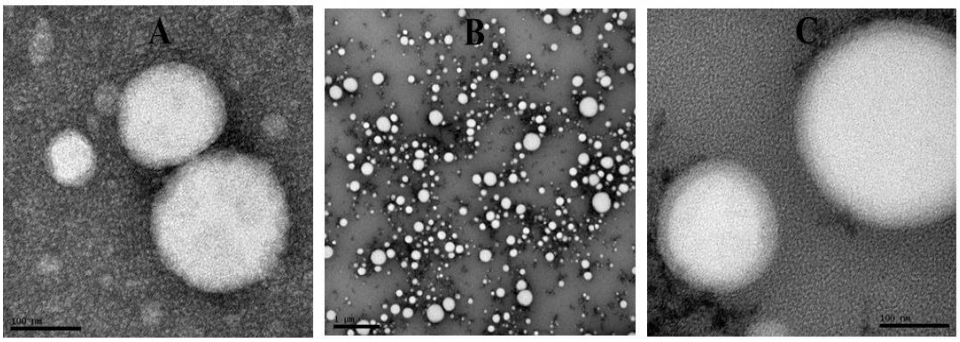


Figura 8

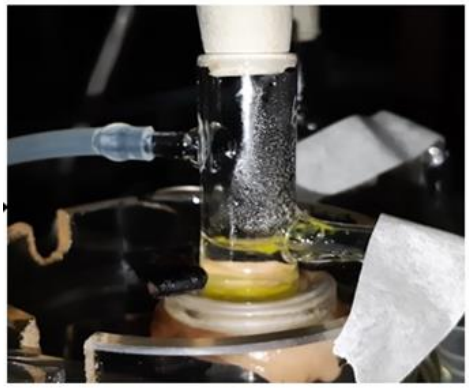


Figura 9



Figura 10

RESUMO

PROCESSO DE PRODUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS MUCOADESIVAS DE BAIXO TEOR DE ÁGUA, COMPOSIÇÃO NANOTECNOLÓGICA, E SEUS USOS

A presente invenção refere-se primeiramente a um método para obtenção de nanocápsulas poliméricas mucoadesivas de baixo teor de água revestidas com quitosana, bem como uma espuma pós-expansível obtida a partir da pressurização de uma suspensão das nanocápsulas previamente obtidas, para o tratamento tópico da mucosa colorretal por via retal.