**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

CARTA PATENTE Nº BR 102024017136-5

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** BR 102024017136-5

**(22) Data do Depósito:** 21/08/2024

**(43) Data da Publicação Nacional:** 18/11/2025

**(51) Classificação Internacional:** A61K 9/107; A61K 47/10; A61K 47/14; A61K 47/26; A61P 29/00.

**(52) Classificação CPC:** A61K 9/1075; A61K 47/10; A61K 47/14; A61K 47/26; A61P 29/00.

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO NANOTECNOLÓGICA INTEGRADA EM MICROAGULHA COM OTIMIZADA CAPACIDADE DE CARREGAMENTO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS, PROCESSO DE OBTENÇÃO E USO DA DITA COMPOSIÇÃO INTEGRADA EM MICROAGULHA PARA TRATAMENTO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS POR VIA TRANSDÉRMICA

**(73) Titular:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 92969856000198. Endereço: AV. PAULO GAMA Nº 110, 6º ANDAR, CENTRO, PORTO ALEGRE, RS, BRASIL, PORTO ALEGRE, RS, BRASIL(BR), 90040-060, Brasileira

**(72) Inventor:** LETÍCIA SCHERER KOESTER; PATRÍCIA WEIMER; KETLY AMARAL ANTUNES NUNES; ISABELLA MOREL BORDIGNON; KAREN DE OLIVEIRA ARAÚJO; ROCHELE CASSANDRA ROSSI.

**Prazo de Validade:** 20 (vinte) anos contados a partir de 21/08/2024, observadas as condições legais

**Expedida em:** 12/05/2026

Assinado digitalmente por:
**Alexandre Dantas Rodrigues**
Diretor de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

# COMPOSIÇÃO NANOTECNOLÓGICA INTEGRADA EM MICROAGULHA COM OTIMIZADA CAPACIDADE DE CARREGAMENTO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS, PROCESSO DE OBTENÇÃO E USO DA DITA COMPOSIÇÃO INTEGRADA EM MICROAGULHA PARA TRATAMENTO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS POR VIA TRANSDÉRMICA

## Campo da Invenção

**[0001]** A presente patente de invenção refere-se a uma composição farmacêutica nanotecnológica integrada em microagulha, o processo de obtenção e o uso da microagulha com composição nanotecnológica incorporada, com uma razão de proporção otimizada em relação ao material polimérico estruturante das microagulhas, para preparar um dispositivo para tratamento de processos inflamatórios por via transdérmica, tal como osteoartrite e artrite reumatoide. A potencialização da atividade farmacológica decorre da maior capacidade de carregamento da microagulha, da presença da nanoemulsão e do efeito sinérgico das substâncias ativas.

## Antecedentes da Invenção

**[0002]** A via transdérmica é uma via de administração em que uma forma farmacêutica, como um adesivo, um emplasto, um gel, ou outra que apresente características adequadas para ser administrada e retida sobre a pele, promove a absorção pela circulação sanguínea da(s) substância(s) ativas nesta forma veiculadas. A via transdérmica é uma alternativa muito interessante para a administração de substâncias ativas que promovem irritação no trato gastrintestinal, que são suscetíveis à degradação pelo pH ácido do estômago, ou que sofrem extenso metabolismo de primeira-passagem pelo fígado, ou mesmo para substâncias lipofílicas que apresentam baixa biodisponibilidade por via oral. Ou seja, trata-se de uma via alternativa à via oral, que tem sido muito explorada para a administração de várias substâncias para tratamento de processos inflamatórios, de doenças neurodegenerativas, contracepção ou terapia de reposição hormonal, como exemplos mais frequentes (Pastore *et al*. *Transdermal patches: history, development and pharmacology*. British Journal of Pharmacology, v. 172, p. 2179–2209, 2015).

**[0003]** Para que a substância ativa permeie todas as camadas da pele e chegue à circulação sistêmica a partir de um adesivo (*patch*), que representa o sistema terapêutico transdérmico (STT) clássico, esta substância deve possuir algumas características favoráveis à permeação, o que envolve ter uma massa molecular, solubilidade, coeficiente de partição óleo/água e constante de dissociação adequados à consecução desse processo de permeação. Essas características têm grande impacto no sucesso do STT, pois a substância ativa tem que ser capaz de se difundir e ser liberada do adesivo para a pele, e então permear através desta. Por isso, geralmente os STT veiculam promotores de permeação que são excipientes associados à substância ativa nestes STT e que são capazes de interagir com a composição da pele e facilitar a permeação da substância ativa (Pastore et al. Transdermal patches: history, development and pharmacology. British Journal of Pharmacology, v. 172, p. 2179–2209, 2015).

**[0004]** As microagulhas podem ser consideradas uma evolução dos STT clássicos (adesivos ou *patches*), pois embora compartilhem a presença de uma base contínua, apresentam projeções na forma de agulhas que carregam a substância ativa. Devido às dimensões micrométricas, as microagulhas penetram de forma indolor as camadas da pele promovendo a ruptura destas. Estas podem ser produzidas com diferentes formatos e materiais, podendo ser sólidas, revestidas, ocas e, quando constituídas por polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, que são capazes de se dissolver após um tempo transcorrido da aplicação na pele, recebem a denominação de microagulhas dissolvíveis. Os formatos são diversos, mas frequentemente são do tipo piramidal ou cônico, sendo que o primeiro apresenta maior capacidade de carregamento de substâncias ativas que o segundo, se mantidas a mesma altura e diâmetro de base (Weimer et al. *Dissolving Microneedles Developed in Association with Nanosystems: A Scoping Review on the Quality Parameters of These Emerging Systems for Drug or Protein Transdermal Delivery*. Pharmaceutics, v. 13, 1601, 2021).

**[0005]** A capacidade das microagulhas de entregar o fármaco ou outro composto ativo mais diretamente na região vascularizada da derme, devido à ruptura do estrato córneo ou mesmo da epiderme, amplia o escopo de aplicação deste novo STT a substâncias ativas com diferentes coeficientes de partição O/A e tamanho

molecular, tais como macromoléculas de natureza proteica presentes em vacinas, antes excluídos da possibilidade de veiculação em adesivos/*patches*. Por esse motivo, as microagulhas despontaram como uma alternativa atraente para a vacinação indolor, que não gera resíduos perfurocortantes e que pode ser feita em larga escala em países subdesenvolvidos devido à facilidade de auto aplicação (Oliveira et al., Microneedles' Device: Design, Fabrication, and Applications. Macromol, v. 4, p. 320–355, 2024).

**[0006]** A veiculação prévia da substância ativa a uma nanoestrutura é empregada quando é desejável conferir benefícios adicionais à microagulha, como potencialização da atividade farmacológica, proteção frente à degradação e modulação do perfil de liberação no microambiente fisiopatológico. Esta também é uma estratégia que pode ser usada, mas não a única, para promover a incorporação de substâncias lipofílicas em matrizes poliméricas hidrofílicas que constituem as microagulhas (Weimer et al. *Dissolving Microneedles Developed in Association with Nanosystems: A Scoping Review on the Quality Parameters of These Emerging Systems for Drug or Protein Transdermal Delivery*. Pharmaceutics, v. 13, 1601, 2021).

**[0007]** A potencialização da atividade por meio do tamanho reduzido e alta área superficial proporcionada pelos nanocarreadores é uma das formas de compensar uma das poucas desvantagens das microagulhas, que é a baixa capacidade de carregamento de substâncias ativas, já que se tratam de dispositivos de tamanho reduzido e que contém relativamente grande quantidade de material estruturante polimérico.

**[0008]** Mesmo que as microagulhas possam ser administradas em local próximo ao da dor, como em região da pele próxima a articulações em casos de osteoartrite, a limitada capacidade de carregamento de substâncias ativas em microagulhas poliméricas é uma desvantagem a ser superada. Isso limita a aplicação das microagulhas às substâncias muito potentes e de dosagem efetiva extremamente baixa (Priya e Singhvi. *Microneedles-based drug delivery strategies: A breakthrough approach for the management of pain*. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 155, 113717, 2022).

**[0009]** Assim, a potencialização de efeito farmacológico, que visa aumentar a eficácia terapêutica, pode ser obtida pela incorporação em nanocarreadores, mas também pela associação entre substâncias ativas. Essa associação de substâncias ativas pode resultar na obtenção de efeitos farmacológicos do tipo aditivo ou sinérgico.

**[0010]** Na literatura científica são descritas composições farmacêuticas nanotecnológicas integradas em microagulhas, combinando substâncias de mesma atividade farmacológica, relatando a obtenção de efeito aditivo ou sinérgico, porém sem a devida comprovação do efeito combinatório por modelos matemáticos, como o método isobolográfico, após análise dos resultados de ensaios *in vitro*, *in vivo* ou clínicos (Chou T. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. Pharmacological Reviews, v. 58, p. 621–681, 2006). Microemulsões água/óleo/água contendo ácido α-linolênico, um ácido essencial do grupo Ômega 3, e celecoxibe, um fármaco anti-inflamatório, foram incorporadas em microagulhas de ácido hialurônico com vistas a obter um efeito sinérgico para tratamento de osteoartrite (Li et al. *Transdermal delivery of celecoxib and α-linolenic acid from microemulsion-incorporated dissolving microneedles for enhanced osteoarthritis therapy*. Journal of Drug Targeting, v. 31, n. 2, p. 206-216, 2023).

**[0011]** Ainda no estado da arte, nanoesferas de poli(ácido lático-co-ácido glicólico)(PLGA) de diltiazem foram incorporadas em uma base polimérica de polivinilpirrolidona contendo nifedipino disperso na dita base polimérica moldada para obter microagulhas para tratamento anti-hipertensivo (Sardesai e Shende. *Engineering of Nanospheres Dispersed Microneedle System for Antihypertensive Action*. Current Drug Delivery, v. 17, n. 9, p. 776-786, 2020).

**[0012]** Adicionalmente, a literatura técnica descreve o emprego de outras composições farmacêuticas nanotecnológicas integradas em microagulhas, porém sem combinação de substâncias de mesma atividade farmacológica para promover efeito aditivo ou sinérgico.

**[0013]** O documento CN110448541 descreve a veiculação de um quimioterápico e um agente fotossensibilizante, usado em quimioterapia fotodinâmica, em uma

nanopartícula polimérica de poli(ácido lático-co-ácido glicólico)(PLGA) que é veiculada em uma microagulha destinada ao tratamento de tumores.

**[0014]** O documento CN116763714 descreve uma microagulha que contém nanopartículas magnéticas revestidas com uma camada mesoporosa que pode veicular fármaco anti-inflamatório dentro de seus canais e na sua superfície, e que apresenta ainda na superfície compostos poliméricos fototérmicos e compostos geradores de gás responsivos a estímulos inflamatórios.

**[0015]** O documento CN117547500 descreve uma microagulha para tratamento de artrite reumatoide cujo nanossistema, pode ser lipídico ou polimérico, e é revestido com um biofilme biomimético.

**[0016]** O documento CN117017899 descreve a incorporação de nanopartículas de polidopamina carregadas com diclofenaco sódico que tem efeitos anti-inflamatórios e termoterapêuticos.

**[0017]** O documento CN112315896 descreve uma microagulha polimérica para tratamento de gota caracterizada por conter uma nanopartícula à base de copolímero de ácido polilático-ácido glicólico com dose eficaz de um antagonista do receptor de IL-1.

**[0018]** O documento WO2011135530 descreve uma microagulha compreendendo uma pluralidade de nanoestruturas formadas em uma superfície da microagulha e dispostas em um padrão, o composto ativo para artrite reumatoide estando em comunicação fluida com a microagulha.

**[0019]** O documento WO2023098158 descreve uma microagulha que veicula nanocápsulas à base de alginato de sódio para veicular óleo essencial de canela com objetivo de tratar dismenorreia.

**[0020]** As composições nanotecnológicas mais veiculadas em microagulhas são nanopartículas, seguidas de lipossomas e nanovesículas (Weimer et al. *Dissolving Microneedles Developed in Association with Nanosystems: A Scoping Review on the Quality Parameters of These Emerging Systems for Drug or Protein Transdermal Delivery*. Pharmaceutics, v. 13, 1601, 2021). Nanoemulsões são sistemas heterogêneos nos quais um líquido (a fase interna) é disperso em outro líquido (a fase externa) na forma de nanogotículas, na presença de um agente emulsionante. Quando do tipo óleo em água (O/A) e constituídos por excipientes

biocompatíveis, podem ser administrados inclusive pela via endovenosa, pois o tamanho nanométrico não causa obstrução dos vasos sanguíneos. As nanoemulsões são sistemas diferentes das microemulsões, que geralmente apresentam tamanho de gotícula inferior, aspecto translúcido e são termodinamicamente estáveis, embora a nomenclatura remeta a um tamanho micrométrico, e não sub-micrométrico. As nanoemulsões podem ser obtidas por diferentes métodos, sendo o de homogeneização à alta pressão o método mais aplicado industrialmente (Bruxel et al. *Nanoemulsões como sistemas de liberação parenteral de fármacos*. Química Nova, v. 35, p. 1827-1840, 2012).

**[0021]** O fato de as nanoemulsões serem compostas por dois fluidos imiscíveis estabilizados apenas por um sistema tensoativo leva à tendência de o sistema separar completamente a fase oleosa da aquosa, passando por estágios de instabilidade intermediários como floculação, cremagem ou mesmo coalescência. Floculação ocorre quando as forças de atração são superiores às de repulsão, o que promove a aproximação das gotículas. A cremagem resulta do efeito das forças gravitacionais, ocasionando a união e migração das gotículas para a superfície da emulsão. Quando em qualquer uma dessas condições há a união das gotículas formando gotas maiores, até a completa separação de fases, tem-se o fenômeno da coalescência (Bruxel et al. *Nanoemulsões como sistemas de liberação parenteral de fármacos*. Química Nova, v. 35, p. 1827-1840, 2012).

**[0022]** A mistura de uma nanoemulsão a uma dispersão polimérica fluida, que deverá passar pelo processo de micromoldagem e, posterior, secagem para resultar em uma microagulha, impõe desafios. As nanoemulsões são desprovidas da presença de componentes lipídicos sólidos (como os presentes nas nanopartículas lipídicas sólidas e carreadores lipídicos nanoestruturados) ou poliméricos (como as nanopartículas, do tipo nanocápsulas ou nanoesperas), que conferem características mais estruturantes a estes nanosistemas. A mistura nanoemulsão-dispersão polimérica deve ser submetida a um processo que force a sua entrada no molde da microagulha, e que em geral é realizado com auxílio de centrifugação. Como etapa final, deve ser submetida a um processo físico de secagem, que elimina um grande percentual de água, adquirindo rigidez pela presença do material estruturante polimérico, e formato de microagulha, sendo

capaz de ser retirada desse molde sem ser danificada. Sabe-se também que a presença de sistema nanoestruturado e os tipos de polímeros têm impacto nas características mecânicas das microagulhas, que devem ser ideais para a inserção cutânea dos dispositivos.

**[0023]** Os documentos do estado da técnica demonstram que diferentes composições nanotecnológicas vêm sendo usadas para veicular substâncias em microagulhas, com objetivo de tratar diversas doenças, incluindo o tratamento de processos inflamatórios, como a osteoartrite e artrite reumatoide, alvos da presente invenção. Entretanto, a presente invenção difere por compreender uma substância ativa lipofílica líquida nanoemulsionada, que tem a mesma atividade farmacológica que uma substância ativa lipofílica originalmente sólida, dissolvida na substância ativa líquida, cuja associação sinérgica promove uma potencialização da atividade farmacológica, contornando a baixa capacidade de carregamento de substâncias ativas das microagulhas poliméricas dissolvíveis.

**[0024]** A composição farmacêutica nanotecnológica integrada em microagulha, objeto da presente invenção, apresenta uma razão de proporção otimizada em relação ao material estruturante das microagulhas, considerando os fenômenos de instabilidade supracitados durante o processo de moldagem e secagem que resulta na formação das microagulhas. A razão é maximizada ao limite de estabilidade do sistema e obtenção de características mecânicas ideais para inserção cutânea. A potencialização da atividade farmacológica decorre desta maior capacidade de carregamento, da presença da nanoemulsão e do efeito sinérgico observado.

## Sumário

**[0025]** A invenção descreve uma composição nanotecnológica em que uma substância ativa líquida é nanoemulsionada e serve de veículo para solubilizar e carrear outra substância ativa de mesma atividade farmacológica, que atuam por mecanismos de ação complementares.

**[0026]** A invenção descreve o efeito sinérgico obtido em estudos *in vitro* pela associação da substância ativa líquida e da substância ativa nela incorporada.

**[0027]** A invenção descreve a incorporação da composição farmacêutica nanotecnológica em uma microagulha polimérica em uma razão maximizada ao

limite de estabilidade da microagulha e obtenção de características mecânicas ideais para sua inserção cutânea.

**[0028]** É um adicional objeto da presente invenção propiciar um processo para incorporação da composição farmacêutica nanotecnológica em uma matriz polimérica que envolve moldagem e secagem para dar origem a uma microagulha sem defeitos e com resistência mecânica ideal à inserção cutânea.

**[0029]** A invenção descreve uma composição farmacêutica nanotecnológica integrada em microagulha potencialmente útil para o tratamento transdérmico de processos inflamatórios, como a osteoartrite e a artrite reumatóide.

**Breve Descrição das Figuras**

**[0030]** A Figura 1A apresenta gráfico com isobolograma da associação de beta-cariofileno livre com indometacina livre. Fração afetada definida em 0,5. Fa – fração afetada; IC – índice de combinação. IC < 1,0 representa efeito sinérgico.

**[0031]** A Figura 1B apresenta gráfico com isobolograma da associação de beta-cariofileno e indometacina nanoemulsionados. Fração afetada definida em 0,5. Fa – fração afetada; IC – índice de combinação. IC < 1,0 representa efeito sinérgico.

**[0032]** A Figura 2 apresenta o aspecto macroscópico de misturas de PVP:PVA 1:1 com a composição nanotecnológica padronizada em conteúdo de beta-cariofileno, após diferentes tempos de repouso. Os quatros frascos representados em cada uma das seções de A-F apresentam, da esquerda para a direita, a seguinte composição: 20,0% (m/m) de mistura de polímero com 3,0% (m/m) de beta-cariofileno nanoemulsionado, 20,0% (m/m) de mistura de polímero com 15,0% (m/m) de beta-cariofileno nanoemulsionado, 40,0% (m/m) de mistura de polímero com 3,0% (m/m) de beta-cariofileno nanoemulsionado e 40,0% (m/m) de mistura de polímero com 15,0% (m/m) de beta-cariofileno nanoemulsionado. (A) tempo inicial; (B) 30 minutos; (C) 1 hora; (D) 2h; (E) 4h; (F) 6 horas de descanso. As setas brancas indicam separação de fases.

**[0033]** A Figura 3 apresenta uma imagem de microscopia digital das microagulhas, demonstrando a obtenção de arranjos piramidais e íntegros.

**[0034]** A Figura 4A representa o gráfico de contorno do Box-Behnken Design mostrando efeitos no teor de beta-cariofileno da razão beta-cariofileno:polímero (razão CAR:polímero) *versu*s concentração de polímero (% m/m).

**[0035]** A Figura 4B representa o gráfico de contorno do Box-Behnken Design mostrando efeitos no teor de beta-cariofileno da razão PVP:PVA *versus* concentração de polímero (% m/m).

**[0036]** A Figura 4C representa o gráfico de contorno do Box-Behnken Design mostrando efeitos no teor de β-cariofileno da relação beta-cariofileno:polímero (proporção CAR:polímero) *versus* razão PVP:PVA.

**[0037]** A Figura 4D representa o gráfico de contorno da condição otimizada, em que a região branca do gráfico indica espaço de desenho no qual o teor de beta-cariofileno pode ser obtido acima de 90% com relação PVP:PVA fixada em 1,54, preferencial para obtenção de microagulhas em que o conteúdo de beta-cariofileno maximizado até o limite da manutenção de seu teor durante o processo de micromoldagem e secagem.

**[0038]** A Figura 5 apresenta as camadas perfuradas de Parafilm® após teste *in vitro* de inserção da microagulha com força de aplicação de 32,0 N.

**[0039]** A Figura 6 apresenta imagens de pele de orelha suína, onde a imagem “A” apresenta a pele antes da inserção da microagulha, a imagem “B” a inserção da microagulha por 30 segundos e a imagem “C” a pele logo após a retirada da base da microagulha, onde a seta demonstra a perfuração ocasionada.

## Descrição Detalhada da Invenção

**[0040]** Para as finalidades da presente invenção, os seguintes termos são conceituados:

**[0041]** Microagulha é usado para referir tanto uma microagulha isolada quanto um arranjo de microagulhas em um suporte, que podem alcançar número diverso, espaçamento e tamanho global do dispositivo (Al-Japairai et al. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery. International Journal of Pharmaceutics, v. 587, 119673, 2020; Weimer et al. *Dissolving Microneedles Developed in Association with Nanosystems: A Scoping Review on the Quality Parameters of These Emerging Systems for Drug or Protein Transdermal Delivery*. Pharmaceutics, v. 13, 1601, 2021.).

**[0042]** Composição nanotecnológica é usada para referir a substância ativa líquida nanoemulsionada que serve de veículo para solubilizar uma outra substância ativa, originalmente sólida, na presença de outros adjuvantes, como outros lipídios,

tensoativos e água, necessários para formar o sistema, também referido como nanoemulsão.

**[0043]** Capacidade otimizada compreende a incorporação da composição farmacêutica nanotecnológica na microagulha em uma razão de proporção maximizada ao limite de estabilidade e da obtenção de característica mecânicas ideais do sistema, concomitantemente à existência de efeito sinérgico entre substâncias ativas da composição.

**[0044]** Potência farmacológica está relacionada à quantidade de uma substância ativa necessária para produzir o efeito terapêutico desejado.

**[0045]** O termo originalmente sólido se refere ao estado físico da substância ativa anti-inflamatória antes de sua veiculação e solubilização completa na substância ativa líquida anti-inflamatória, durante o processo de preparação da composição nanotecnológica.

**[0046]** Na composição nanotecnológica, a (i) substância ativa líquida com atividade anti-inflamatória, está presente na faixa de concentração de 1,0 a 30,0 % (m/m) do total da composição da nanoemulsão; a (ii) substância ativa originalmente sólida com atividade anti-inflamatória, está presente na faixa de concentração de 0,1 a 5,0 % (m/m) da nanoemulsão; um (iii) tensoativo lipofílico não iônico com equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) entre 3 e 6, está presente na faixa de concentração entre 1,0 e 8,0% (m/m); um (iv) tensoativo hidrofílico não iônico com equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) entre 8 e 18, está presente na faixa de concentração entre 1,0 e 8,0% (m/m); e (v) água presente em q.s.p. 100%.

**[0047]** A substância ativa líquida é preferentemente um composto lipofílico, da classe dos terpenos, preferencialmente, mas não limitado ao beta-cariofileno.

**[0048]** Opcionalmente, a substância ativa líquida pode ser substituída por 1,0 a 20,0% (m/m) de um outro lipídio líquido inerte para completar a composição da nanoemulsão até 30,0% (m/m) e auxiliar na solubilização da substância ativa originalmente sólida.

**[0049]** O lipídio líquido inerte é preferencialmente, mas não limitado, aos triglicerídeos de cadeia média, óleos vegetais, miristato de isopropila, alfa-tocoferol.

**[0050]** A substância ativa originalmente sólida é um composto anti-inflamatório, preferencialmente, mas não limitado, à classe dos fármacos anti-inflamatórios não-esteróides.

**[0051]** O tensoativo lipofílico preferentemente é selecionado dentre os grupos dos ésteres de sorbitano e ésteres de glicol e glicerol, como oleato de sorbitano, estearato de sorbitano, monoestearato de glicerila, monooleato de glicerila e monoestearato de propilenoglicol.

**[0052]** O tensoativo hidrofílico preferentemente é selecionado dentre os do grupo dos polissorbatos, como polissorbato 20, polissorbato 40, polissorbato 60, polissorbato 80.

**[0053]** A nanoemulsão apresenta preferentemente tamanho entre 50 e 500 nm, índice de polidispersão menor que 0,5 e potencial zeta maior que 30 mV em módulo quando misturada à dispersão polimérica estruturante da microagulha. Esta nanoemulsão é misturada à dispersão polimérica estruturante da microagulha, conforme será a seguir descrito.

**[0054]** A nanoemulsificação da substância ativa líquida contendo a substância ativa originalmente sólida pode ser obtida por um processo de homogeneização à alta pressão, conhecido no estado da técnica.

**[0055]** O processo de obtenção da nanoemulsão compreende uma primeira etapa de homogeneização da fase oleosa sob agitação magnética, por 5 a 10 minutos, que inclui a substância ativa líquida, tensoativo lipofílico e substância ativa sólida e, opcionalmente, o lipídio líquido.

**[0056]** O tensoativo hidrofílico e água são homogeneizados sob agitação magnética por 5 a 10 minutos.

**[0057]** A fase aquosa é vertida sobre a fase oleosa e homogeneizada por 5 a 10 minutos em agitador magnético. A mistura é submetida à cisalhamento entre 8.000 a 12.000 rpm, por 1 a 5 minutos, sendo utilizado um dispersor modelo Ultra-Turrax® ou similar.

**[0058]** Como etapa final, a mistura é submetida a um homogeneizador à alta pressão por 5 a 8 ciclos, entre 650 e 850 bar.

**[0059]** A dispersão polimérica, que após secagem constituirá o material estruturante da microagulha, compreende pelo menos um polímero, em uma

concentração originalmente, ou seja, antes da secagem, entre 20 a 50 % (p/v) em água.

**[0060]** O polímero é selecionado preferentemente entre os hidrossolúveis, biodegradáveis e biocompatíveis, tais como polivinil álcool (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), quitosana, derivados de celulose e hialuronato de sódio, isolados ou em associação, mas não limitados a estes. A combinação de polímeros pode compreender a razão 1:1, 1:2 ou 1:3, preferentemente.

**[0061]** A dispersão completa do polímero em água ultrapura deve ser feita com auxílio de agitadores ou gral e pistilo, por 10 a 30 minutos, ou até o desaparecimento de agregados, sendo a temperatura do banho-maria ajustada de acordo com o polímero utilizado, entre 25 e 80ºC.

**[0062]** A adição de agente umectante da dispersão polimérica, se necessária, deve ser primeiramente adicionado ao polímero e, após, à água. O agente umectante pode ser selecionado, preferentemente, dentre glicerina, sorbitol ou propilenoglicol ou polietilenoglicol.

**[0063]** O processo de obtenção da composição nanotecnológica integrada em microagulha compreende uma primeira etapa de mistura da nanoemulsão à dispersão polimérica, à temperatura ambiente, por 5 a 30 minutos, com auxílio de agitadores ou gral e pistilo. A quantidade de nanoemulsão a ser misturada à dispersão polimérica que formará o material estruturante da microagulha é padronizada em termos do conteúdo de substância ativa líquida, tendo em vista que a água presente tanto na nanoemulsão quanto na dispersão polimérica será removida durante o processo de secagem da microagulha. O conteúdo de substância ativa líquida deve ser preferentemente entre 3,0 e 20,0% (m/m) da massa de polímeros total.

**[0064]** Para a obtenção da microagulha, a massa de formulação, compatível com o tamanho dos moldes de microagulhas, é transferida para ditos moldes com auxílio de espátula ou micropipeta, sendo espalhada de modo a cobrir toda a área dos orifícios das agulhas. Os moldes contendo a formulação são transferidos para câmara com pressão positiva à pressão de 20 a 30 psi, entre 10 a 30 minutos.

**[0065]** Para verificar o correto preenchimento dos moldes preferentemente é empregado microscopia digital. Se necessário, deve ser repetida a etapa de

preenchimento dos moldes de microagulhas com a massa da formulação para cobertura dos orifícios das agulhas.

**[0066]** Os moldes preenchidos são colocados em estufa por 1 hora (se a 40 ºC) a 6 horas (se a 25 ºC). Após, os moldes devem ser retirados e devem ser preenchidos com a massa formadora da base, polímero acrescido de 0,5 a 1,5% (m/m) de plastificante, que formará o adesivo que dará suporte às microagulhas. O molde deverá ser submetido novamente à secagem. A secagem a 25 ºC deve ser feita preferentemente em dessecador a uma umidade relativa de 35 ± 5 % por 12 a 24 h. A secagem a 40 ºC deve ser feita preferentemente em estufa a uma umidade relativa de 22 ± 2 % de 2 a 6 h.

**[0067]** Para verificar a integridade física dos arranjos de microagulhas, preferentemente é utilizado microscopia digital.

**[0068]** Para verificar a resistência física dos arranjos de microagulhas, que se traduzem na sua capacidade de manter a integridade com a fricção contra a pele, causando ruptura do estrato córneo e, eventualmente, epiderme/derme, emprega-se preferentemente análise em texturômetro digital ou máquina de teste universal equivalente. As microagulhas são fixadas no equipamento e submetidas a uma força padrão no sentido perpendicular. Após, a força de compressão, ou força máxima de resistência das microagulhas até a ocorrência de deformação por aplicação de força, é obtida. Forças de compressão preferentemente acima de um valor na faixa de 10-50 N indicam a capacidade de aplicação manual durante futuro uso e capacidade de ruptura do estrato córneo (Larrañeta et al. A proposed model membrane and test method for microneedle insertion studies, Int. J. Pharm., v. 472, p. 65–73, 2014).

**[0069]** Para verificar a capacidade das microagulhas em penetrar na pele, causando ruptura do estrato córneo e, eventualmente, epiderme/derme, emprega-se preferentemente o teste alternativo ao uso de pele, *in vitro*, em matriz de Parafilm®. Para tanto, 8 pedaços de Parafilm® são cortados com dimensões adequadas para as microagulhas a serem avaliadas. Se a microagulha apresentar dimensões de 1 cm x 1 cm, são cortados quadrados de Parafilm® de aproximadamente 1,5 cm x 1,5 cm e estes devem ser agrupados. A espessura média das 8 camadas é de 1,00 mm (~125 µm/camada), representando a

espessura média da pele. As 8 camadas de Parafilm® são sobrepostas em uma superfície plana e delicadamente posiciona-se a microagulha sobre o Parafilm® com a interface das agulhas voltadas para baixo. Com auxílio de luvas, posiciona-se o polegar de forma a cobrir toda a base da agulha e aplicar força para baixo por período de tempo pré-determinado (10 a 30 segundos). Após cessar a aplicação de força e delicadamente remover a microagulha da matriz de Parafilm® com auxílio de pinças, separam-se as camadas para análise visual, por microscopia digital, da presença de perfurações e marcações, tendo-se o cuidado de manter as camadas em ordem (da 1ª a 8ª camada). As perfurações indicam a passagem das agulhas por aquelas camadas e as marcações indicam a espessura de alcance das microagulhas sem a ocorrência de perfurações. Ou seja, é possível calcular a altura aproximada de inserção das microagulhas em matriz simulada de pele (Parafilm®).

**[0070]** Para verificar a capacidade das microagulhas em penetrar a pele, emprega-se preferentemente ensaio no qual as microgulhas são aplicadas sobre pele porcina, de roedor ou pele humana remanescente de procedimentos cirúrgicos, por aplicação de força padrão em texturômetro ou força manual. A pele é fixada sobre aparato que permita contato da hipoderme (camada mais profunda) com meio líquido que mimetize a circulação sanguínea, como solução tampão fosfato pH 7,4, por exemplo. O aparato deverá apresentar controle de temperatura (35 ± 5ºC), como célula de difusão do tipo Franz ou equivalente. A microagulha deverá ser mantida por período de tempo pré-estipulado (de 30 segundos a 24 h) e removida a partir da base para análise por microscopia digital ou técnica equivalente que permita a verificação de orifícios na pele.

**[0071]** A seguir serão demonstradas concretizações específicas da invenção. Os exemplos aqui apresentados possuem o intuito somente de ilustrar algumas das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, sem limitar o seu escopo. Modificações em torno das concretizações aqui reveladas são sugestivas a um técnico no assunto e inclusas na abrangência da invenção.

**Exemplo 1: produção de nanoemulsões contendo beta-cariofileno e indometacina para avaliação de seu efeito sinérgico**

**[0072]** Para a produção das nanoemulsões e avaliação do efeito sinérgico foram preparadas nanoemulsões de composição descrita na Tabela 1. O processo de preparação das formulações está descrito a seguir.

**[0073]** Tabela 1. Composição percentual (m/m, %) das nanoemulsões.

| Fase | Componente | $Nano_{BR}$ | $Nano_{CAR}$ | $Nano_{IND}$ | Nano CAR+IND 1 | Nano CAR+IND 4 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Oleosa | TCM | 29,0 | 9,0 | 29,0 | 9,0 | 9,0 |
| | Span®80 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 4,0 |
| | CAR | - | 20,0 | - | 20,0 | 20,0 |
| | IND | - | - | 0,1 | 0,4* | 0,4* |
| Aquosa | Tween®20 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 4,0 |
| | Água q.s.p. | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

**[0074]** CAR: beta-cariofileno; IND: Indometacina; NanoBR: nanoemulsão branca; NanoCAR: nanoemulsão de beta-cariofileno; NanoIND: nanoemulsão de indometacina; NanoCAR+IND 1 ou 4: nanoemulsão de beta-cariofileno e indometacina com proporções de 1 ou 4 % de tensoativos. TCM: triglicerídeos de cadeia média. As formulações com os componentes isolados serviram para determinar o efeito sinérgico *Esta composição atende à proporção 1:50 de indometacina:beta-cariofileno que apresentou sinergismo, conforme Figura 1B.

**[0075]** A fase oleosa, constituída por triglicerídeos de cadeia média (TCM), monooleato de sorbitano (Span® 80), beta-cariofileno (quando aplicável na Tabela 1) e indometacina (quando aplicável na Tabela 1), foi agitada por 5 minutos em agitador magnético.

**[0076]** De maneira similar, a fase aquosa, constituída pelo polissorbato 20 (Tween® 20) e pela água, foi homogeneizada sob agitação magnética por 5 minutos.

**[0077]** Vertimento de uma fase sobre a outra: A fase aquosa foi vertida sobre a fase oleosa, sendo mantida a agitação magnética por mais 5 minutos.

**[0078]** Agitação a alto cisalhamento: as composições foram submetidas ao dispersor Ultra-turrax® (T8, IKA, Alemanha) a 9.500 rpm por 1 minuto.

**[0079]** Homogeneização à alta pressão: em seguida, as composições foram levadas ao Homogeneizador à Alta Pressão (Emulsiflex-C®, Avestin, Canadá), o qual operou a 750 bar por 6 ciclos.

**[0080]** As nanoemulsões apresentaram características consistentes com sistemas nanométricos monodispersos evidenciadas por tamanho de gotícula menor que 500 nm, valores de PDI inferiores a 0,30 e valores de potencial zeta superiores a 30 mV em módulo, conforme pode ser observado na Tabela 2.

**[0081]** Tabela 2. Parâmetros físico-químicos das nanoemulsões.

| Nanoemulsão | Tamanho de gotícula (nm) | Índice de polidispersão (PDI) | Potencial zeta (mV) |
|---|---|---|---|
| $Nano_{BR}$ | 306,93 ± 3,04 | 0,13 ± 0,03 | -39,07 ± 0,62 |
| $Nano_{CAR}$ | 299,47 ± 4,27 | 0,10 ± 0,03 | -56,40 ± 1,10 |
| $Nano_{IND}$ | 302,70 ± 1,69 | 0,17 ± 0,01 | -45,47 ± 0,93 |
| $Nano_{CAR+IND\ 1}$ | 328,00 ± 3,58 | 0,08 ± 0,01 | -45,20 ± 0,40 |
| $Nano_{CAR+IND\ 4}$ | 178,80 ± 0,98 | 0,28 ± 0,06 | -41,13 ± 0,19 |

**[0082]** NanoBR: nanoemulsão branca, NanoCAR: nanoemulsão de beta-cariofileno, NanoIND: nanoemulsão de indometacina, NanoCAR+IND 1 ou 4: nanoemulsão de beta-cariofileno e indometacina com 1 ou 4 % de tensoativos. Resultados expressam a média ± desvio padrão (n = 3).

**[0083]** Para comprovar o sinergismo do efeito anti-inflamatório foram realizados testes em cultivo celular de macrófagos murinos linhagem Raw 264.7 com a presença de lipopossacarídeo (LPS) bacteriano no microambiente celular, que promove a estimulação dos macrófagos evidenciada pela liberação e mensuração do óxido nítrico produzido por método espectrofotométrico. Neste experimento foram testadas curvas dose-resposta do beta-cariofileno (CAR) e da indometacina (IND) isoladas, estando tanto em suas formas livre ou veiculada em nanoemulsões, e foram obtidos os valores de efeito $ED_{50}$ para cada uma destas. Então, foram testadas as razões de combinação: [$ED_{50\ CAR}$/2 + $ED_{50\ IND}$/2], [$ED_{50\ CAR}$/4 + $ED_{50\ IND}$/4], [$ED_{50\ CAR}$/8 + $ED_{50\ IND}$/8], [$ED_{50\ CAR}$/16 + $ED_{50\ IND}$/16], [$ED_{50\ CAR}$/32 + $ED_{50\ IND}$/32] e se determinou o valor de $ED_{50}$ resultante da combinação. Por fim, pelo método isobolográfico foi realizado o cálculo do índice de combinação empregando-se o software CompuSyn.

**[0084]** A citotoxicidade celular foi acompanhada pelo método de MTT. O CAR e a IND na forma livre inibiram a produção de óxido nítrico em 50% ($IC_{50}$) a 48,60 µg/mL, gerando um índice de combinação (CI) de 0,21, enquanto a associação nanoemulsionada dessas substâncias resultou em $IC_{50}$ de 1,45 µg/mL (CI = 0,14), o que demonstra que a simples nanoemulsificação já potencializa a ação dos compostos. Ainda, uma vez que ambos os índices de combinação foram menores do que 1, o efeito sinérgico foi comprovado, como demonstrado nos isobologramas apresentados na Figura 1 (Weimer et al., *Co-delivery of beta-caryophyllene and indomethacin in the oily core of nanoemulsions potentiates the anti-inflammatory*

*effect in LPS-stimulated macrophage model.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 191, p. 114-123, 2023.

**Exemplo 2: integração da composição farmacêutica nanotecnológica contendo beta-cariofileno e indometacina em microagulhas de polivinilpirrolidona (PVP) e polivinil álcool (PVA).**

**[0085]** Para avaliar a viabilidade de integração da composição farmacêutica nanotecnológica contendo como núcleo beta-cariofileno e fármaco dissolvido indometacina, foram preparadas dispersões poliméricas aquosas com a mistura polivinilpirrolidona (PVP) e polivinil álcool (PVA) e nas razões de 1:1 e 2,5:1 em duas concentrações, 20% (p/v) e 40% (p/v) em água. A dispersão completa dos polímeros em água ultrapura foi feita com auxílio de gral e pistilo por 30 minutos a 80ºC.

**[0086]** A nanoemulsão previamente preparada foi adicionada à dispersão polimérica e misturada a esta de forma homogênea, à temperatura ambiente, por 30 minutos, com auxílio de agitadores ou gral e pistilo.

**[0087]** A quantidade de nanoemulsão a ser incorporada à dispersão polimérica foi testada para definir limites de incorporação e parâmetros de processo que maximizassem a composição farmacêutica nanotecnológica na microagulha, tendo em vista a manutenção da estabilidade física do sistema, com posterior otimização por delineamento experimental do tipo Box–Behnken para refinamento das concentrações ótimas para manutenção do teor de beta-cariofileno em seu nível máximo, sem perdas significativas durante o processo de micromoldagem e secagem das microagulhas.

**[0088]** A mistura de nanoemulsão e dispersão polimérica foi testada em duas concentrações de polímero (20 ou 40%, m/m) e duas concentrações de beta-cariofileno nanoemulsionado (3 ou 15%, m/m, em relação à quantidade de polímero), gerando combinações presentes na Figura 2, com registros do aspecto macroscópico em diferentes tempos, desde o tempo zero até 6 horas de repouso, com acompanhamento da perda de massa de água por perda de peso.

**[0089]** Os fenômenos de instabilidade observados nos maiores tempos de repouso, na presença da menor concentração de dispersão polimérica (20 %, m/m) e da maior concentração de beta-cariofileno nanoemulsionado (15 %, m/m),

observados na Figura 2, levaram à definição de um planejamento estatístico do tipo Box–Behnken Design, utilizando-se o *software* Minitab® 17 (State College, PA, USA). O planejamento estatístico mencionado resultou em 15 composições a serem preparadas pelo cruzamento das 3 variáveis independentes pré-estabelecidas em 3 diferentes níveis, a saber: (i) Teor de polímeros (% m/m): 20, 30 e 40%; (ii) Percentual de cariofileno na MN (% m/m): 3, 9 e 15% (em relação à massa total de polímeros); (iii) Razão de PVP:PVA: 1,0, 1,75 e 2,5.

**[0090]** Tabela 3. Matriz experimental randomizada de Box–Behnken Design ($3^3$)

| Ordem | Variáveis Independentes ($X_i$) | | | Variável de saída ($Y_1$) Teor de beta-cariofileno (%) |
|---|---|---|---|---|
| | Percentual de polímero na dispersão (% p/p) ($X_1$) | Razão de beta-cariofileno ($X_2$)* | Razão PVP:PVA ($X_3$) | |
| 1 | 30,0 (0) | 0,03 (-1) | 1,0 (-1) | 87,1 |
| 2 | 30,0 (0) | 0,09 (0) | 1,75 (0) | 73,3 |
| 3 | 40,0 (+1) | 0,03 (-1) | 1,75 (0) | 94,6 |
| 4 | 20,0 (-1) | 0,03 (-1) | 1,75 (0) | 3,9 |
| 5 | 40,0 (+1) | 0,15 (+1) | 1,75 (0) | 60,9 |
| 6 | 40,0 (+1) | 0,09 (0) | 1,0 (-1) | 96,2 |
| 7 | 30,0 (0) | 0,15 (+1) | 1,0 (-1) | 0,9 |
| 8 | 20,0 (-1) | 0,09 (0) | 1,0 (-1) | 0,0 |
| 9 | 20,0 (-1) | 0,09 (0) | 2,5 (+1) | 0,0 |
| 10 | 20,0 (-1) | 0,15 (+1) | 1,75 (0) | 0,0 |
| 11 | 30,0 (0) | 0,15 (+1) | 2,5 (+1) | 0,0 |
| 12 | 30,0 (0) | 0,03 (-1) | 2,5 (+1) | 39,0 |
| 13 | 30,0 (0) | 0,09 (0) | 1,75 (0) | 59,6 |
| 14 | 40,0 (+1) | 0,09 (0) | 2,5 (+1) | 88,3 |
| 15 | 30,0 (0) | 0,09 (0) | 1,75 (0) | 63,9 |

**[0091]** *Razão de beta-cariofileno em relação ao conteúdo de polímeros; (-1): Representa a variável independente em nível mais baixo; (0) Representa a variável independente em nível intermediário; (+1): Representa a variável independente em nível mais alto.

**[0092]** A composição nanotecnológica foi preparada conforme explicado no Exemplo 1 e as misturas entre a composição nanotecnológica e a dispersão polimérica, nas proporções descritas na Tabela 3, foram homogeneizadas à temperatura ambiente, por 30 minutos, com auxílio de gral e pistilo.

**[0093]** A massa de formulação compatível com o tamanho dos moldes de microagulhas, de cerca de 0,0250 mg, foi transferida sobre estes com auxílio de

espátula ou micropipeta, e cada formulação foi espalhada de modo a cobrir toda a área dos orifícios das agulhas.

**[0094]** Os moldes contendo a formulação foram transferidos para câmara com pressão positiva e esta foi fechada adequadamente. O aumento da pressão no interior da câmara foi realizado com insuflamento de ar, até atingir 20 psi. Os moldes foram mantidos sob a pressão por 15 minutos e, após a liberação total da pressão, foram retirados.

**[0095]** Os moldes foram colocados em estufa por 1 h a 40 ℃. Após, os moldes foram retirados e colocados sobre cada arranjo de agulhas 0,350 g de uma massa base constituída por 15% PVP 360 e 1,5% glicerina, que foram submetidas à secagem à 25 ℃, em dessecador por 24 h.

**[0096]** Após remoção dos arranjos de microagulhas dos moldes, a integridade destas foi avaliada por microscopia digital (ISKAM-315, Shenzhen Inskam Company Ltd., China). A Figura 3 demonstra a obtenção de microagulhas íntegras, de formato piramidal.

**[0097]** Para determinação do teor de beta-cariofileno presente, as amostras foram preparadas em triplicata diluindo-se um arranjo de microagulhas, cuja dimensão e massa foram previamente determinadas, em 1 mL de água, com adição posterior de metanol grau HPLC até volume 10 mL. Após filtração da amostra em membrana de PVDF de 0,45 µm, um volume de 30 µl foi injetado em cromatógrafo a líquido de alta eficiência. As condições de operação adotadas seguiram as especificações de um método previamente desenvolvido e validado de acordo com guias internacionais, e compreendem uso de Coluna C18, Shimadzu de 250 × 4.6 mm com 5 µm, fase móvel composta por metanol grau HPLC e água ultrapura acidificada com 0,1 % (v/v) de ácido trifluoroacético na proporção 85:15 (v/v), bombeamento a 1,0 ml/min em modo isocrático e leitura em comprimento de onda de 210 nm, sob temperatura de 40 ℃. Os resultados de doseamento estão apresentados na Tabela 3.

**[0098]** Os resultados obtidos foram submetidos à avaliação estatística por Análise de Variância (ANOVA) e Teste de Tukey (nível de significância: $p \leq 0,05$) utilizando-se o *software* Minitab® 17 (State College, PA, USA).

**[0099]** Os resultados da variável dependente obtido para as 15 composições produzidas no Box–Behnken Design estão expressos na Tabela 3, na qual também pode-se observar as respectivas variáveis independentes ($X_1$, $X_2$ e $X_3$) que geraram esses resultados.

**[0100]** Conforme pode ser observado na Tabela 3, o teor de beta-cariofileno para as composições produzidas apresentou valores que variaram de 0,0 a 96,2%, sendo afetado de maneira significativa pelo teor de polímeros e teor inicialmente adicionado de beta-cariofileno.

**[0101]** O gráfico de contorno obtido (Figura 4D) demonstra que teores de polímeros entre 37 e 40% m/m associados a proporções de beta-cariofileno de 0,03 a 0,100 é preferencial para obtenção de microagulhas em que o conteúdo de beta-cariofileno é maximizado até o limite da manutenção de seu teor durante o processo de micromoldagem e secagem.

**[0102]** Dessa maneira, a composição otimizada, gerada pelo software, é a que conduziu aos melhores resultados para a variável dependente estudadas, a qual foi produzida contendo 40 % de dispersão polimérica PVP:PVA, numa razão de 1,54, e 9 % de beta-cariofileno. Essas condições apresentaram um valor de desejabilidade de 1, o qual é considerado excelente, tendo em vista que a função de desejabilidade (D) compreende uma escala de 0 a 1, em que 1 é o valor ideal.

**[0103]** A resistência mecânica da microagulha foi obtida por meio de análise em texturômetro (TA-TX plus, Stable Micro Systems, Reino Unido). Microagulhas foram fixadas em sonda P/10 usando uma fita dupla-face e uma força perpendicular foi aplicada em velocidade de compressão constante contra uma plataforma, sob uma velocidade de 2,0 mm/s, velocidades pré-teste e pós-teste de 1,0 mm/s, distância de 0,4 mm e força de disparo de 32,0 N. A força compressiva máxima suportada pela microagulha foi de 129,94 N ± 9,21 N, valor que atende à resistência capaz de causar ruptura da pele.

**[0104]** A capacidade de inserção da pele foi simulada em camadas de Parafilm® após aplicação de força padronizada em texturômetro (TA-TX plus, Stable Micro Systems, Reino Unido), sob as mesmas condições descritas na etapa 0103. Após, as camadas de Parafilm® foram analisadas separadamente usando microscopia digital (ISKAM-315, Shenzhen Inskam Company Ltd., China) para observar

perfurações e marcações. A microagulha demonstrou 100 % de eficácia na perfuração da primeira camada de Parafilm® e aproximadamente 97 % na segunda camada. A eficiência de inserção diminuiu nas demais camadas, até atingir cerca de 10 % na quinta camada de Parafilm®, o que corresponde a uma profundidade total de inserção de 625,0 µm, indicando a capacidade de perfurar o estrato córneo (10 - 20 µm) e epiderme/derme (< 800 µm), conforme pode ser visto na Figura 5.

**[0105]** A capacidade de inserção em pele de orelha de porco foi avaliada em um disco de pele com uma força padronizada em texturômetro de 32,0 N. A pele foi fixada em célula de difusão tipo Franz contendo 10 mL de PBS pH 7,4 como fluido receptor mantido à 37ºC. As microagulhas demonstraram perfuração da pele, conforme pode ser visto na Figura 6.

**[0106]** Nesse sentido, os resultados obtidos demonstram a viabilidade da presente invenção, no que tange à otimização de carregamento de composição nanotecnológica contendo substância ativa líquida, sua associação com fármaco de mesma atividade farmacológica e de efeito sinérgico, ao seu processo de preparação e às suas características físicas e químicas obtidas com vistas à sua aplicação sobre a pele e capacidade de ruptura das camadas da pele para tratamento transdérmico de processos inflamatórios.

## REIVINDICAÇÕES

**1.** Composição nanotecnológica integrada em microagulha **caracterizada por** compreender:

a) Nanoemulsão com tamanho entre 50 e 500 nm, índice de polidispersão menor que 0,5 e potencial zeta maior que 30 mV em módulo, que compreende:

- indometacina na forma sólida na faixa de concentração de 0,1 a 5,0 % (m/m);
- beta-cariofileno na forma líquida na faixa de concentração de 1,0 a 30,0% (m/m);
- um tensoativo lipofílico não iônico com equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) entre 3 e 6, na faixa de concentração entre 1,0 e 8,0% (m/m);
- um tensoativo hidrofílico não iônico com equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) entre 8 e 18, na faixa de concentração entre 1,0 e 8,0% (m/m);
- água presente em q.s.p. 100%;

b) Dispersão polimérica que compreende um polímero hidrossolúvel, biodegradável e biocompatível, isolado ou em associação, em uma concentração originalmente entre 20 a 50 % (p/v) em água.

**2.** Composição nanotecnológica integrada em microagulha, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o beta-cariofileno ser substituído por 1,0 a 20,0% (m/m) de um lipídio líquido inerte para completar a composição da nanoemulsão até 30,0% (m/m).

**3.** Composição nanotecnológica integrada em microagulha, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de o polímero hidrossolúvel, biodegradável e biocompatível ser selecionado dentre polivinil álcool (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), quitosana, derivados de celulose e hialuronato de sódio, isoladamente ou em associação, na razão de 1:1, 1:2 ou 1:3.

**4.** Composição nanotecnológica integrada em microagulha, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o tensoativo lipofílico ser selecionado dentre os grupos dos ésteres de sorbitano e ésteres de glicol e glicerol, como

oleato de sorbitano, estearato de sorbitano, monoestearato de glicerila, monooleato de glicerila e monoestearato de propilenoglicol.

**5.** Composição nanotecnológica integrada em microagulha, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** o tensoativo hidrofílico ser selecionado dentre os do grupo dos polissorbatos, como polissorbato 20, polissorbato 40, polissorbato 60, polissorbato 80.

**6.** Processo de obtenção da composição nanotecnológica integrada em microagulha polimérica reivindicada em 1, **caracterizado por** compreender as etapas de:

a) Preparo da fase oleosa da nanoemulsão, misturando o beta-cariofileno, a indometacina e o tensoativo lipofílico não iônico sob agitação magnética entre 5 a 10 minutos;

b) Preparo da fase aquosa da nanoemulsão, misturando o tensoativo hidrofílico e água, sob agitação magnética por 5 a 10 minutos;

c) Vertimento da fase aquosa sobre a fase oleosa, mantendo agitação magnética entre 5 a 10 minutos;

d) Cisalhamento da mistura entre 8.000 a 12.000 rpm, por 1 a 5 minutos;

e) Homogeneização da emulsão obtida na etapa (d) por 5 a 8 ciclos, entre 650 e 850 bar;

f) Mistura da nanoemulsão obtida na etapa (e) à dispersão polimérica, à temperatura ambiente, por 5 a 30 minutos;

g) Micromoldagem sob pressão positiva entre 20 e 30 psi por 10 a 30 minutos;

h) Secagem por 1 hora a 6 horas, entre 25 e 40ºC;

i) Adição de massa à base de polímero, acrescido de plastificante;

j) Secagem final por 1 a 6 horas em estufa e 12 a 24 horas em dessecador;

k) Retirada do molde.

## FIGURAS

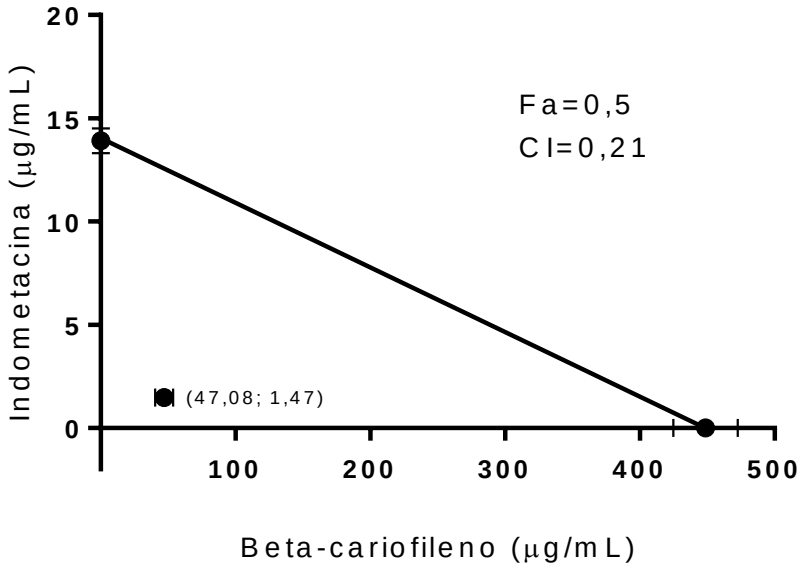



**FIGURA 1A**

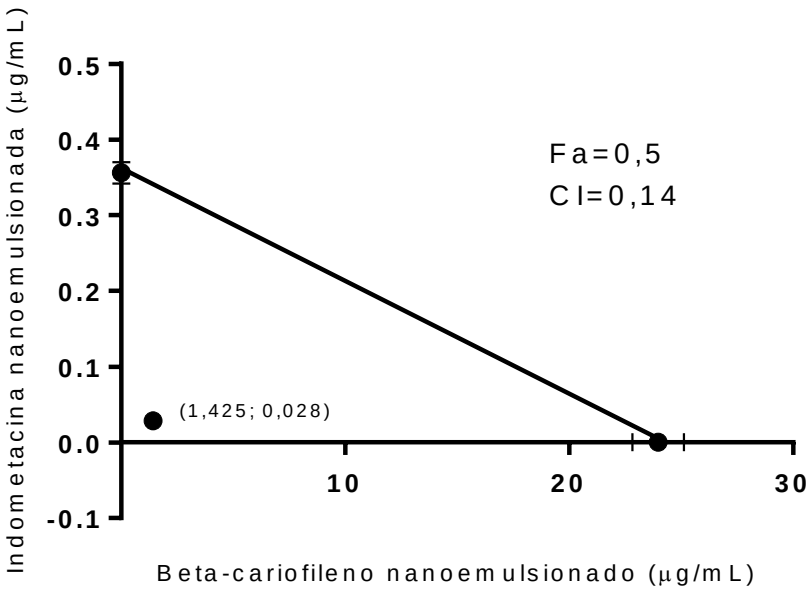



**FIGURA 1B**

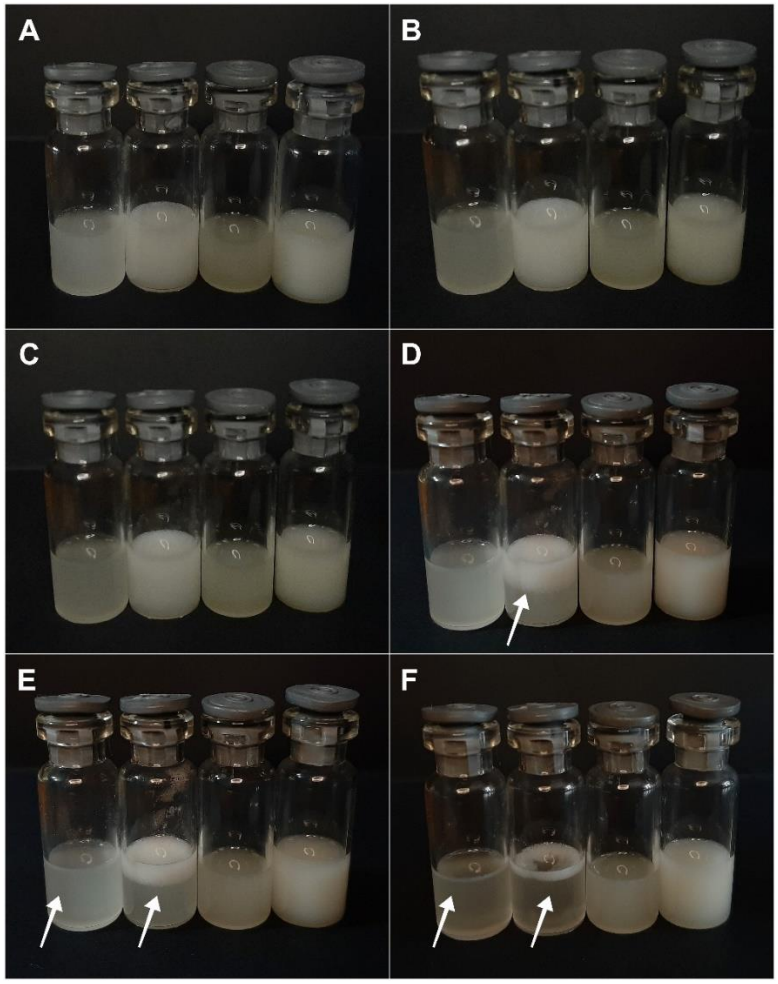



**FIGURA 2**

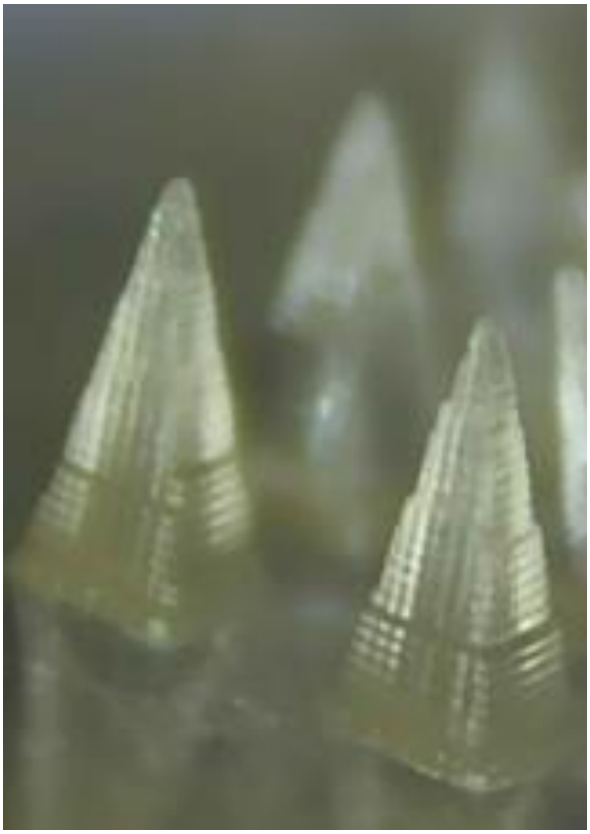


**FIGURA 3**

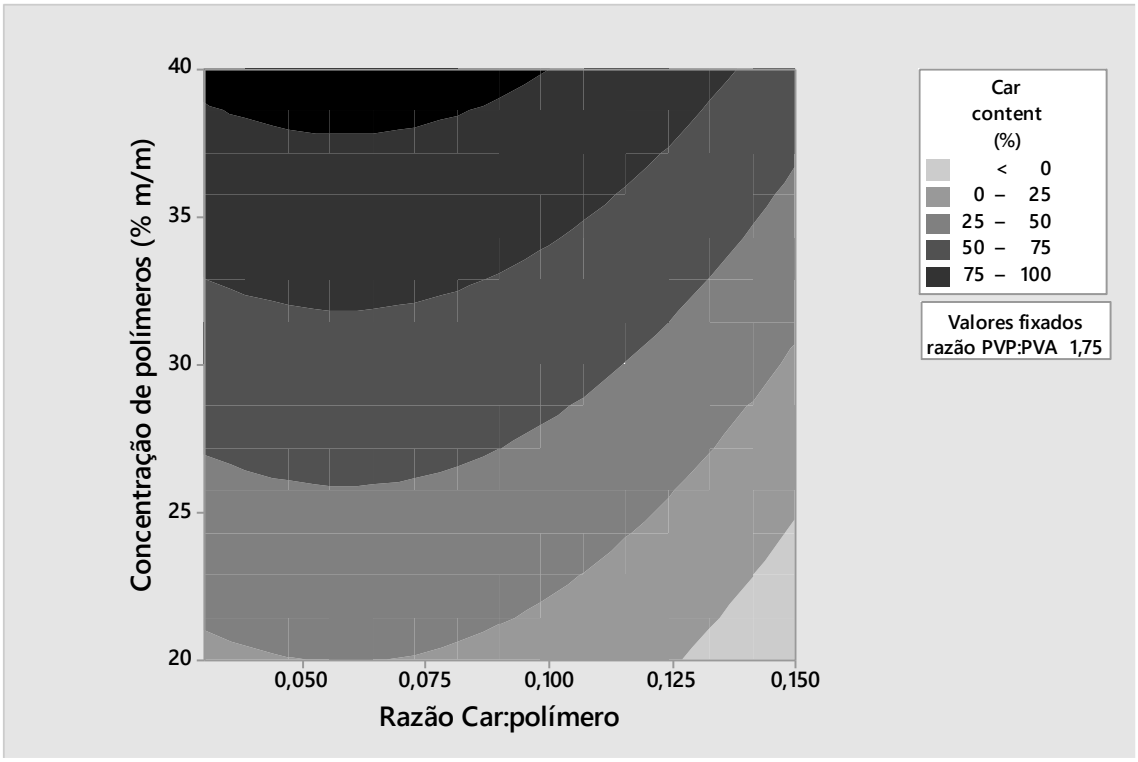



**FIGURA 4A**

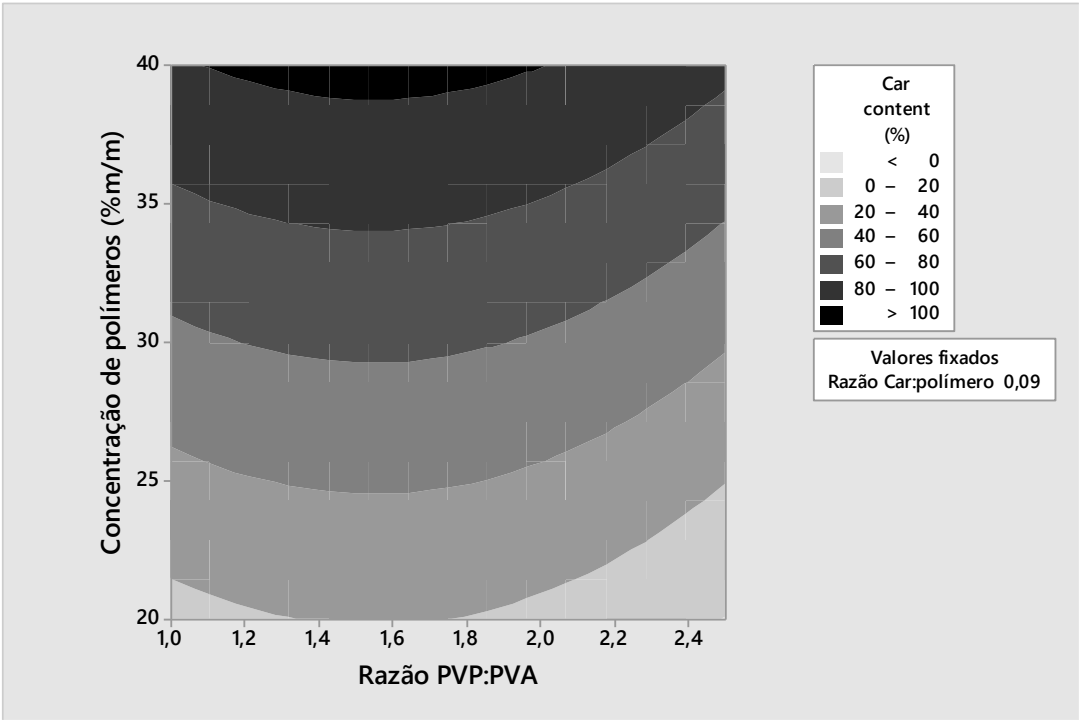



**FIGURA 4B**

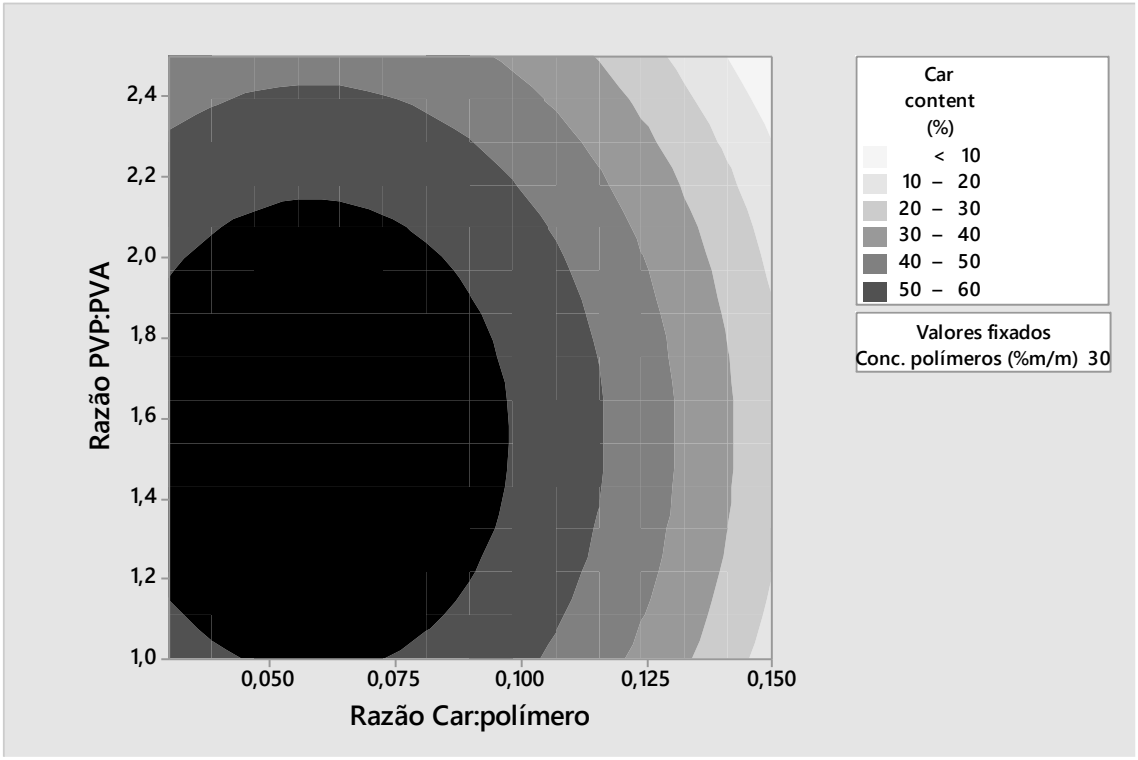



**FIGURA 4C**

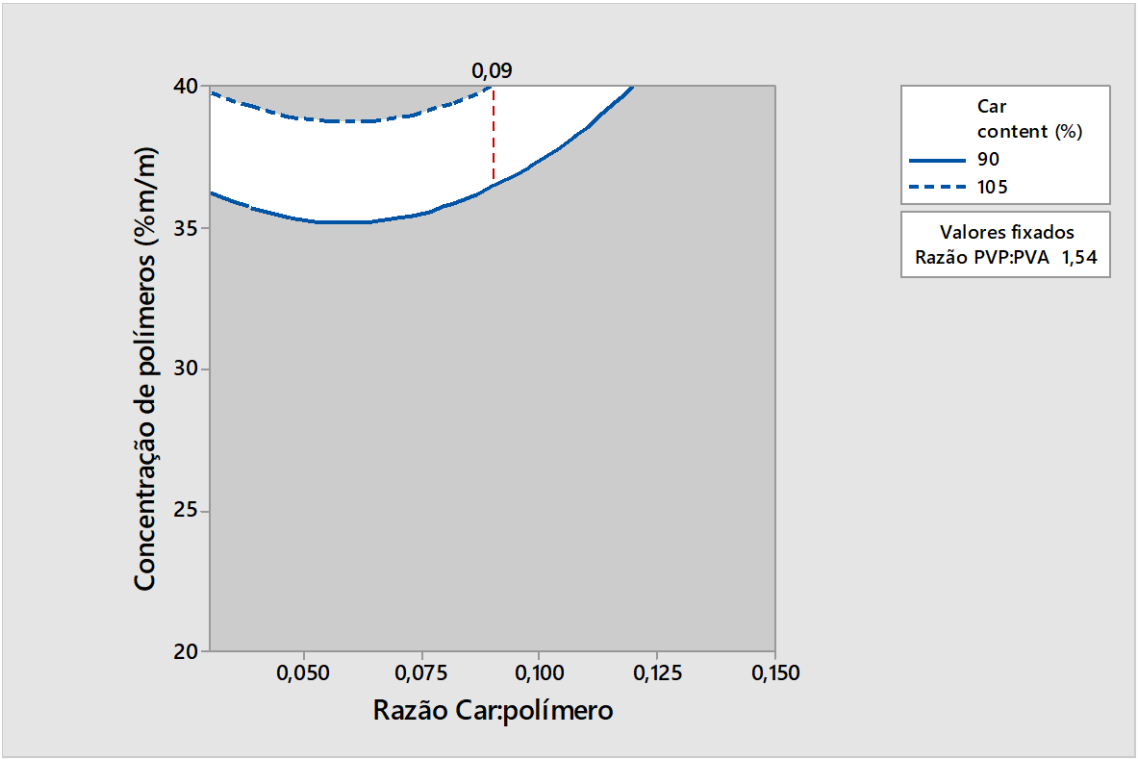



**FIGURA 4D**

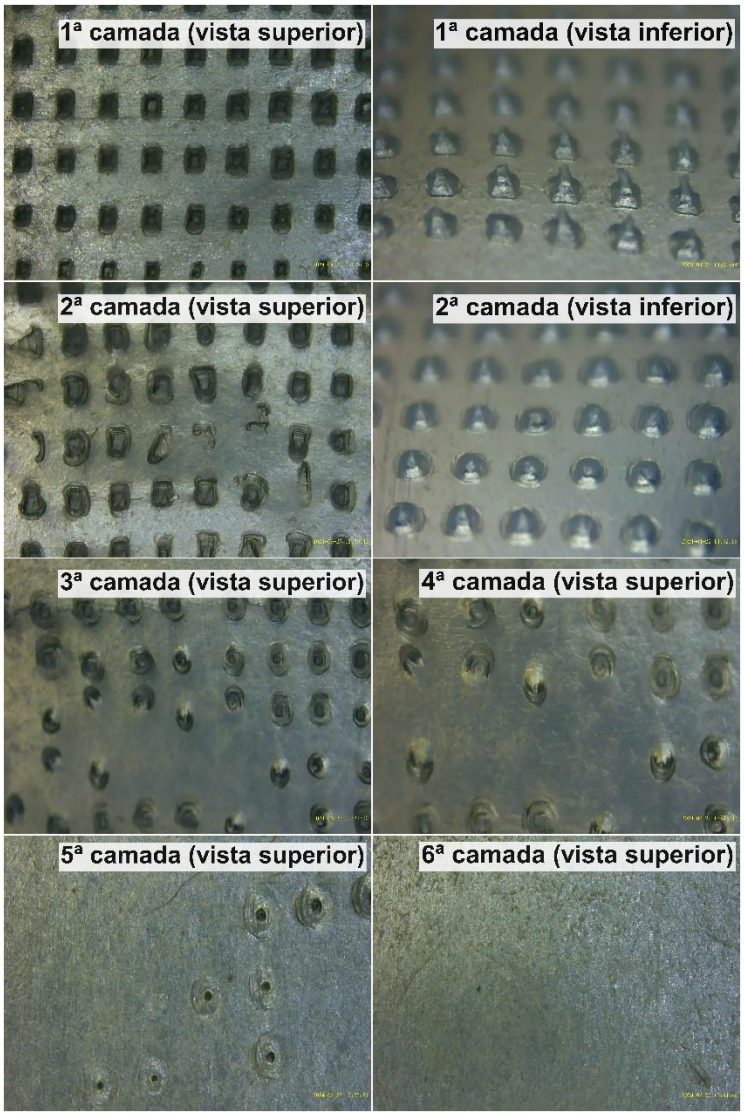

1ª camada (vista superior)
1ª camada (vista inferior)
2ª camada (vista superior)
2ª camada (vista inferior)
3ª camada (vista superior)
4ª camada (vista superior)
5ª camada (vista superior)
6ª camada (vista superior)

**FIGURA 5**

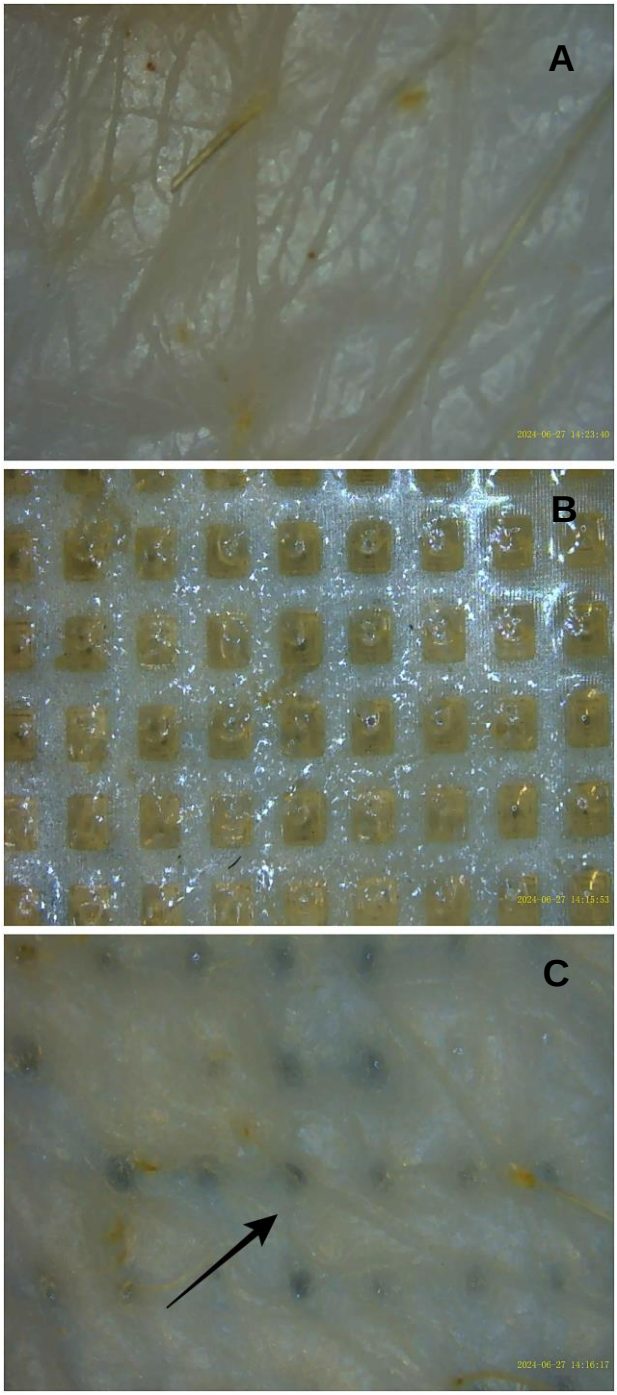



**FIGURA 6**