



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

(21) BR 102017018487-0 A2



(22) Data do Depósito: 29/08/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 19/03/2019

(54) **Título:** FORMULAÇÃO, PROCESSO DE PRODUÇÃO DE NANOCÁPSULAS, PROCESSO DE PRODUÇÃO DE MICROESFERAS E USO DA FORMULAÇÃO

(51) **Int. Cl.:** A61K 8/00; A61K 9/14; A61K 31/405; A61K 31/43; A61K 47/32; (...).

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

(72) **Inventor(es):** BRUNA GENARI; VICENTE CASTELO BRANCO LEITUNE; DENISE SOLEDADE JORNADA; SILVIA STANISÇUASKI GUTERRES; ADRIANA RAFFIN POHLMANN; SUSANA MARIA WERNER SAMUEL; FABRÍCIO MEZZOMO COLLARES.

(57) **Resumo:** A presente invenção descreve a formulação de uma pasta odontológica com propriedades de ação antimicrobiana, anti-inflamatória, remineralizante e radiopacificante através de microesferas e nanocapsulas com capacidade de liberação de fármacos de forma gradual em sítios específicos pelo tamanho reduzido das partículas. Especificamente, a presente invenção descreve uma Formulação, um Processo de produção de nanocápsulas, um processo de produção de microesferas e uso desta Formulação. A presente invenção se situa nos campos da Farmácia e da Química.

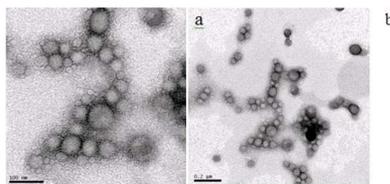


Figura 4

Relatório Descritivo de Patente de Invenção

FORMULAÇÃO, PROCESSO DE PRODUÇÃO DE NANOCÁPSULAS, PROCESSO DE PRODUÇÃO DE MICROESFERAS E USO DA FORMULAÇÃO

Campo da Invenção

[0001] A presente descreve uma pasta odontológica com sistema carreador de fármacos com propriedade anti-inflamatória, antimicrobiana e remineralizante. A presente invenção se situa nos campos da Farmácia e da Química.

Antecedentes da Invenção

[0002] Atualmente, não existe um produto para uso odontológico que contemple as propriedades antimicrobianas pela ação de triclosan e amoxicilina, anti-inflamatória pela ação da indometacina e remineralizante como resultado da ação da hidroxiapatita com liberação gradual do fármaco.

[0003] Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária, foram encontrados os seguintes documentos que tratam sobre o tema:

[0004] A pasta Guedes-Pinto, composta por Rifocort®, paramonoclorofenol canforado (PMCC) e iodofórmio é uma pasta com ação anti-inflamatória e antimicrobiana com uso específico para dentes decíduos, mas sua formulação está impossibilitada pela restrição comercial do Rifocort®.

[0005] A combinação de outros agentes antimicrobianos e hidróxido de cálcio deu origem a outras formulações, como óxido de zinco + iodofórmio, hidróxido de cálcio + iodofórmio, óxido de zinco + hidróxido de cálcio + iodofórmio, cloranfenicol + tetraciclina + óxido de zinco, hidróxido de cálcio + soro fisiológico, hidróxido de cálcio + propilenoglicol, hidróxido de cálcio + iodofórmio + propilenoglicol, PMCC + hidróxido de cálcio + propilenoglicol, hidróxido de cálcio + iodofórmio + óleos essenciais (Vitapex®), óxido de zinco e eugenol. No entanto, esses materiais apresentam algumas limitações, como

baixa biocompatibilidade, limitada ação antimicrobiana, ausência de radiopacidade, indução de reações inflamatórias e reabsorções. Além disso, nenhum dos materiais já existentes contemplam todas as propriedades terapêuticas do presente invento.

[0006] A patente de invenção WO2010023908 intitulada "*Nanocapsules containing indomethacin and manufacturing method therefor*" descreve a produção de nanocápsulas com formulação diferente da utilizada no atual invento, mas também contendo indometacina, visando o alcance do fármaco da pele à fáscia.

[0007] A patente de invenção US 20140303322 intitulada "*Antimicrobial and bacteriostatic-modified polymers for cellulose fibres*" apresenta o triclosan em carreador polimérico com formulação também diferente do atual invento e sem uso específico.

[0008] Na odontologia, há patentes descrevendo o uso de fosfatos para a regeneração de tecidos. Mais próxima da presente invenção, há a patente WO 2012006698, "Biocompósito, usos relacionados, processo para a produção do mesmo, e método de liberação controlada de substância antimicrobiana" que compreende a produção e caracterização de microesferas de hidroxiapatita carreando digluconato de clorexidina, visando ação antimicrobiana e regeneração de lesões teciduais.

[0009] Assim, do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

Sumário da Invenção

[0010] A presente invenção se refere a uma Formulação, um Processo de produção de nanocápsulas, um processo de produção de microesferas e uso desta Formulação.

[0011] A presente invenção ainda se refere a combinação entre uma

formulação com uma fase líquida em forma de gel, contendo nanocápsulas com idomelacina e triclosan e uma fase em pó contendo microesferas com amoxicilina, hidroxiapatita e tungstênio de cálcio.

[0012] Dessa forma, a presente invenção tem por objetivo resolver os problemas constantes no estado da técnica a partir de uma pasta odontológica com propriedade anti-inflamatória, antimicrobiana e remineralizante com sistema carreador de fármacos composta por nanocápsulas contendo indometacina e triclosan e por microesferas com amoxicilina, hidroxiapatita e tungstênio de cálcio.

[0013] O uso de sistema carreadores de fármacos proporciona vantagens, como melhorar a estabilidade do fármaco, diminuir efeitos adversos, apresentar biocompatibilidade com os tecidos pela utilização de materiais biocompatíveis e biodegradáveis e possuir liberação controlada do fármaco

[0014] Além disso, o uso da nanotecnologia para controle de liberação de fármacos facilita com que os fármacos atinjam sítios específicos de ação pelo tamanho reduzido das partículas.

[0015] Ainda, o conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados resolvem da mesma forma o mesmo problema.

[0016] Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

[0017] Com o intuito de melhor definir e esclarecer o conteúdo do presente pedido de patente, são apresentadas as presentes figuras:

[0018] A Figura 1 mostra Nanocapsulas contendo indometacina e triclosan.

[0019] A Figura 2 mostra a Viabilidade celular (%) de fibroblastos em

contato com o gel em diferentes concentrações por 24 horas testadas por MTT.

[0020] A Figura 3 mostra Microesferas contendo amoxicilina em microscopia eletrônica de varredura, 10.000x.

[0021] A Figura 4 mostra o Perfil de liberação, em percentual, da indometacina e triclosan em função do tempo, em horas.

Descrição Detalhada da Invenção

[0022] Em um primeiro aspecto, a presente invenção define uma formulação compreendendo a combinação de:

- a. líquido em forma de gel, contendo nanocápsulas com pelo menos um agente antimicrobiano e pelo menos um agente anti-inflamatório;
- b. pó contendo microesferas com pelo menos um agente antimicrobiano e pelo menos um agente remineralizante.

[0023] Em uma concretização da formulação, as ditas nanocápsulas do componente “a” são compostas por:

- matriz de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila com indometacina adsorvida e;
- triclosan dissolvido no núcleo.

[0024] Em uma concretização da formulação, as nanocápsulas possuem de diâmetros menores que 1000 nm, preferencialmente entre 50 e 500 nm, mais preferencialmente entre 70 e 300 nm.

[0025] Em uma concretização da formulação, o líquido em forma de gel do componente “a” é constituído de:

- 10 a 60 % m/m de copolímero de ácido metacrílico e metilmetacrilato;
- 1 a 15 % m/m de indometacina;
- 1 a 15 % m/m de triclosan;
- 20 a 80 % m/m de triglicerídeos de cadeia média;
- 2 a 30 % m/m de monoestereato de sorbitano;
- 10 a 60 % m/m de polissorbato; e
- 5 a 35% m/m de poloxamer.

[0026] Em uma concretização da formulação, as microesferas “b” são compostas por:

- matriz de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila;
- amoxicilina tri-hidratada no núcleo.

[0027] Em uma concretização da formulação, o pó “b” compreende:

- 25 a 75% m/m das microesferas contendo amoxicilina;
- 5 a 15% m/m de hidroxiapatita; e
- 20 a 70% m/m de tungstênio de cálcio.

[0028] Em uma concretização da formulação, as microesferas são constituídas de:

- 80 a 95 % m/m de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila
- 5 a 20% m/m de amoxicilina tri-hidratada.

[0029] Em uma concretização da formulação, as microesferas apresentam formato de hemácia e tamanho de 0,5 até 10 µm, preferencialmente de 1 até 5 µm de diâmetro.

[0030] Em uma concretização, a formulação compreende combinação do pó “b” e do líquido “a” na proporção de 3:2 até 2:3.

[0031] Em uma segundo aspecto, a presente invenção define um processo de produção das nanocápsulas compreendendo as seguintes etapas:

- preparar a fase orgânica com polímero insolúvel em água, preferencialmente copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila– poli(MMA-co-MAA), indometacina, triclosan, triglicerídeos, preferencialmente o triglicerídeo de cadeia média, e tensoativo de baixo equilíbrio hidrófilo-lipófilo – EHL, preferencialmente o monoestereato de sorbitano, dissolvidos em acetona;
- adicionar a fase orgânica à fase aquosa, composta por tensoativo de alto EHL, preferencialmente polissorbato, e água, sob agitação magnética a 40°C;
- realizar a eliminação da acetona e a remoção parcial da água usando um evaporador rotativo sob pressão reduzida com temperatura de

aproximadamente 35 °C.

[0032] Em um terceiro aspecto, a presente invenção define um processo de produção das microesferas, compreendendo as seguintes etapas:

- solubilização do polímero em acetona;
- adição de amoxicilina na mistura;
- agitação magnética da suspensão;
- obtenção das microesferas pelo método de secagem.

[0033] Em um quarto aspecto, a presente invenção define o uso da formulação conforme definida em acima para fins odontológicos com ação antimicrobiana, anti-inflamatória, remineralizante e radiopacificante.

[0034] A presente invenção compreende uma pasta para uso odontológico, cujos componentes estão dispostos sob a forma pó/líquido.

[0035] O pó é uma combinação de microesferas com amoxicilina, que proporcionam ação antimicrobiana de amplo espectro, hidroxiapatita, que resulta em deposição mineral e tungstênio de cálcio, que confere radiopacidade.

[0036] O líquido é um gel termossensível contendo nano cápsulas com indometacina e triclosan, que propiciam ação anti-inflamatória e complementam a atividade antimicrobiana.

[0037] A indometacina é um agente anti-inflamatório não esteroide (AINE), cujo mecanismo de ação é a inibição da síntese de prostaglandinas, por bloqueio reversível da ação das cicloxigenases 1 e 2 (COX- 1 e COX-2). Apesar do seu valor terapêutico, o uso sistêmico de AINEs é cauteloso, por possuir ação não seletiva das enzimas COX-1 e COX-2, o que pode causar efeitos adversos, principalmente intestinais e gástricos.

[0038] Em situações de contaminação bacteriana, o triclosan possui ação contra gram-positivas e gram-negativas, incluindo microrganismos envolvidos no processo carioso. Essa ação ocorre pela difusão do agente pela parede celular bacteriana e rompimento da membrana, resultando na inibição da multiplicação ou morte dos microrganismos. Já a amoxicilina, composto

semi-sintético, beta-lactâmico e bactericida, se destaca na odontologia por ser de amplo espectro, baixa toxicidade, baixo custo e alta eficácia, inclusive contra *E. faecalis*. A sua ação antimicrobiana se deve à inibição da síntese da parede celular. A hidroxiapatita, capaz de induzir remineralização, apresenta uma relação Ca/P de 1,67 e solubilidade em água a 25 °C de ~0,0003. O tungstênio de cálcio é um agente radiopacificante. Esses componentes já são utilizados em outras aplicações sem ter apresentado cito toxicidade.

[0039] O uso de sistema carreadores de fármacos proporciona vantagens, como melhorar a estabilidade do fármaco, diminuir efeitos adversos, apresentar biocompatibilidade com os tecidos pela utilização de materiais biocompatíveis e biodegradáveis e possuir liberação controlada do fármaco. Esses dispositivos de substâncias ativas podem ter dimensões micro ou manométricas, sendo esferas, constituídas por polímero e fármaco adsorvido, ou capsulas, compostas por uma parede polimérica ao redor de um núcleo oleoso contendo o agente.

[0040] A liberação do fármaco ocorre por dessorção do agente presente na superfície da partícula, pela difusão da substância através da parede polimérica das nanocápsulas, pela erosão da parede de polímero da partícula ou, ainda, pela combinação dos processos de difusão e erosão. A indometacina e a amoxicilina são fármacos percebidos no meio receptor antes do triclosan por estarem principalmente adsorvidos na cápsula polimérica e na esfera, respectivamente. O perfil de liberação pode ser visualizado na figura 4. Esse perfil de liberação demonstra um efeito controlado da disponibilidade dos agentes ativos, o que prolonga sua ação.

[0041] As nanocápsulas e as microesferas foram compostas por um copolímero de metacrilato, que se assemelha à base polimérica do que vem sendo utilizada na odontologia. A indometacina está principalmente adsorvida na cápsula em função de seu valor de log D, enquanto que o triclosan, devido à sua baixa solubilidade em água e log D, se encontra dissolvido no núcleo oleoso das mesmas nanocápsulas. A amoxicilina, por ser um fármaco

hidrossolúvel, é carregada em esferas.

Exemplo

[0042] O exemplo aqui mostrado têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma.

[0043] As nanocápsulas contendo indometacina e triclosan foram formuladas pela técnica de deposição de polímero pré-formado. A fase orgânica foi preparada com copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila– poli(MMA-co-MAA), indometacina, triclosan, triglicerídeos de cadeia média e monoestereato de sorbitano, como tensoativo de baixo equilíbrio hidrófilo-lipófilo – EHL, dissolvidos em acetona. Sob agitação magnética a 40 °C e com auxílio de um funil, essa fase orgânica foi adicionada à fase aquosa, composta por polissorbatato, como tensoativo de alto EHL, e água.

[0044] Após misturadas as fases, a acetona foi totalmente eliminada e a água parcialmente removida, usando um evaporador rotativo (Buchi, Flawi, Suíça), sob pressão reduzida (bomba a vácuo U-700, Buchi, Flawi, Suíça), com temperatura de aproximadamente 35 °C. A solução final foi misturada com Poloxamer 407, dando origem à formulação em gel com propriedades termossensíveis. As concentrações dos componentes, indicadas em peso/peso, está descrita na Tabela 1. Os componentes utilizados nesta e outras formulações podem variar sem alterar o escopo da invenção, este aspecto não sendo um aspecto crítico da mesma.

Tabela 1. Concentrações dos componentes da formulação do gel termossensível com nano cápsulas.

Componentes	% (m/m)
Copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila	10 a 60
Indometacina	1 a 15
Triclosan	1 a 15
Triglicerídeos de cadeia média	20 a 80

Monoestereato de sorbitano	2 a 30
Polissorbato	10 a 60
Poloxamer	5 a 35
Acetona	125 mL
Água	250 mL

[0045] As nanocápsulas obtidas apresentaram morfologia esférica (Figura 1) e tamanho médio de 70 a 300 nm. A viabilidade celular de fibroblastos em contato com o gel por teste de MTT manteve-se conforme o preconizado pela ISO 10993-5 (Figura 2).

[0046] As microesferas de amoxicilina foram produzidas usando copolímero de ácido metacrílico e metilmetacrilato, acetona e amoxicilina tri-hidratada. O polímero foi solubilizado na acetona e, após, a amoxicilina foi adicionada. A suspensão foi mantida sob agitação magnética. Após, as microesferas foram obtidas pelo método de secagem em Mini spray dryer B-290 (Buchi, Flawi, Suíça). O ciclo aconteceu em sistema fechado com temperaturas de entrada e de saída controladas. As concentrações dos componentes, indicadas em peso/peso, está descrita na Tabela 2. As microesferas apresentaram formato descrito como hemácias conforme Figura 3 e tamanho médio de 1 a 5 μm .

Tabela 2. Concentrações dos componentes da formulação das microesferas contendo amoxicilina.

Componentes	% (m/m)
Copolímero de ácido metacrílico e metilmetacrilato	80 a 95%
Amoxicilina tri-hidratada	5 a 20%
Acetona	200 mL

[0047] A pasta foi concebida sob a forma pó/líquido, em que o pó foi obtido pela combinação de microesferas contendo amoxicilina (25 a 75 %m/m),

hidroxiapatita (5 a 15 %m/m) e tungstênio de cálcio (20 a 70 %m/m). O líquido foi o gel termossensível contendo nanocápsulas com indometacina e triclosan. A proporção pó:líquido pode ser de 3:2 a 2:3 em peso.

[0048] O tempo de espatulação é de 60 a 120 s, de trabalho de 1 a 4 min e de presa de 20 a 40 min. A possível reação de presa do material é a reação do poloxamer com o grupamento ácido carboxílico da amoxicilina durante o processo de geleificação das micelas do poloxamer, o que ocorre com o aumento da temperatura. Os valores de espessura de película ficaram entre 13 e 16 e o escoamento entre 0,015 e 0,04.

[0049] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

Reivindicações

1. Formulação, **caracterizada** por compreender a combinação de:
 - a. líquido em forma de gel, contendo nanocápsulas com pelo menos um agente antimicrobiano e pelo menos um agente anti-inflamatório;
 - b. pó contendo microesferas com pelo menos um agente antimicrobiano e pelo menos um agente remineralizante.
2. Formulação, de acordo a reivindicação 1, **caracterizada** pelas ditas nanocápsulas do componente “a” serem compostas por:
 - matriz de polímero insolúvel em água, preferencialmente copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila com indometacina adsorvida;
 - triclosan dissolvido no núcleo.
3. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 2, **caracterizada** pelas ditas nanocápsulas possuírem diâmetros menores que 1000 nm.
4. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **caracterizado** pelas ditas nanocápsulas possuírem diâmetros entre 70 a 300nm.
5. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizada** pelo líquido em forma de gel do componente “a” ser constituído de:
 - 10 a 60 % m/m de copolímero de ácido metacrílico e metilmetacrilato;
 - 1 a 15 % m/m de indometacina;
 - 1 a 15 % m/m de triclosan;
 - 20 a 80 % m/m de triglicerídeos de cadeia média;
 - 2 a 30 % m/m de monoestereato de sorbitano;
 - 10 a 60 % m/m de polissorbato; e
 - 5 a 35% m/m de poloxamer.
6. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada** pelas microesferas “b” serem compostas por:
 - matriz de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila e;

- amoxicilina tri-hidratada no núcleo.

7. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizada** pelo pó “b” compreender:

- 25 a 75% m/m das microesferas contendo amoxicilina;
- 5 a 15% m/m de hidroxiapatita; e
- 20 a 70% m/m de tungstênio de cálcio.

8. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelas microesferas serem constituídas de

- 80 a 95 % m/m de copolímero de ácido metacrílico e metilmetacrilato
- 5 a 20% m/m de amoxicilina tri-hidratada.

9. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelas microesferas apresentarem formato de hemácia e tamanho de 0,5 até 10 µm.

10. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, **caracterizado** pelas microesferas apresentarem o tamanho de 1 até 5 µm de diâmetro.

11. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pela combinação do pó “b” e do líquido “a” na proporção de 3:2 até 2:3.

12. Processo de produção das nanocápsulas, **caracterizado** por compreender as seguintes etapas:

- preparar a fase orgânica com polímero insolúvel em água, preferencialmente copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metil-poli(MMA-co-MAA), indometacina, triclosan, triglicerídeos, preferencialmente o triglicerídeo de cadeia média, e tensoativo de baixo equilíbrio hidrófilo-lipófilo – EHL, preferencialmente o monoestereato de sorbitano, dissolvidos em acetona;
- adicionar a fase orgânica à fase aquosa, composta por tensoativo de alto EHL, preferencialmente polissorbato, e água, sob agitação magnética a 40°C;
- realizar a eliminação da acetona e a remoção parcial da água usando

um evaporador rotativo sob pressão reduzida com temperatura de aproximadamente 35 °C.

13. Processo de produção das microesferas, **caracterizado** por compreender as seguintes etapas:

- solubilização do polímero em acetona;
- adição de amoxicilina na mistura;
- agitação magnética da suspensão;
- obtenção das microesferas pelo método de secagem.

14. Uso da formulação conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** por ser para fins odontológicos com ação antimicrobiana, anti-inflamatória, remineralizante e radiopacificante.

FIGURAS

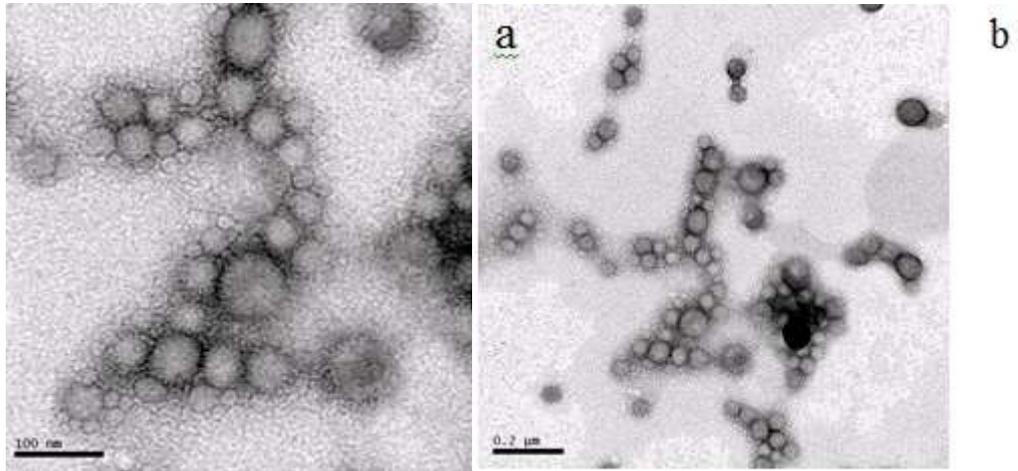


Figura 1

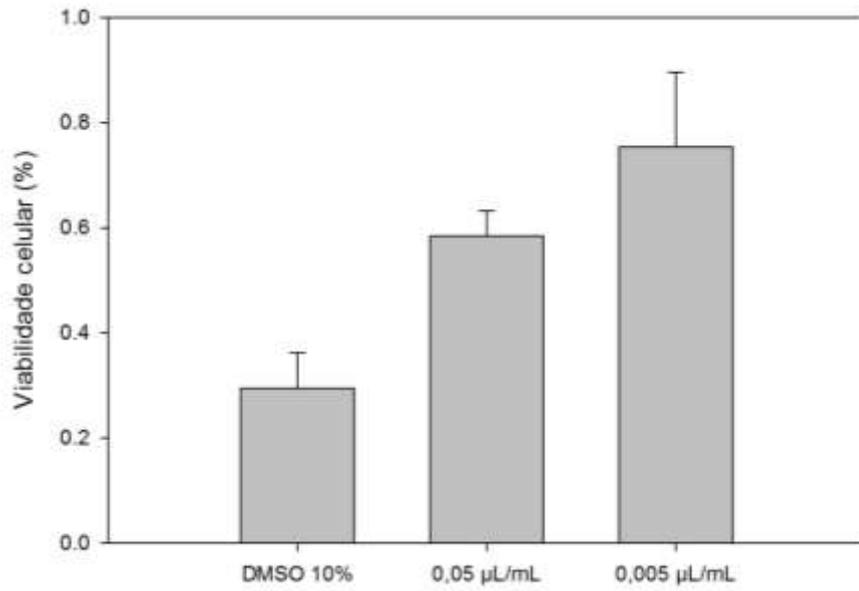


Figura 2

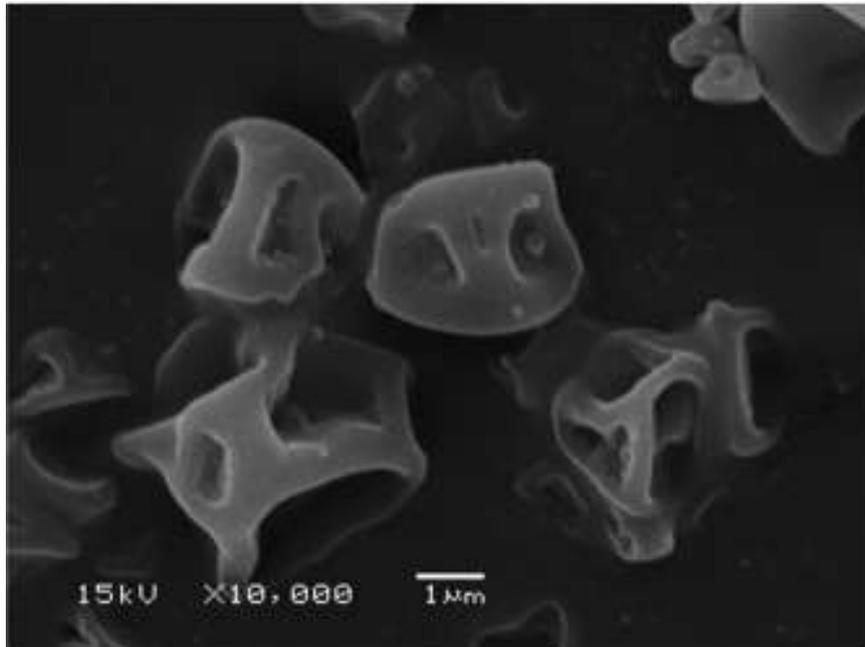


Figura 3

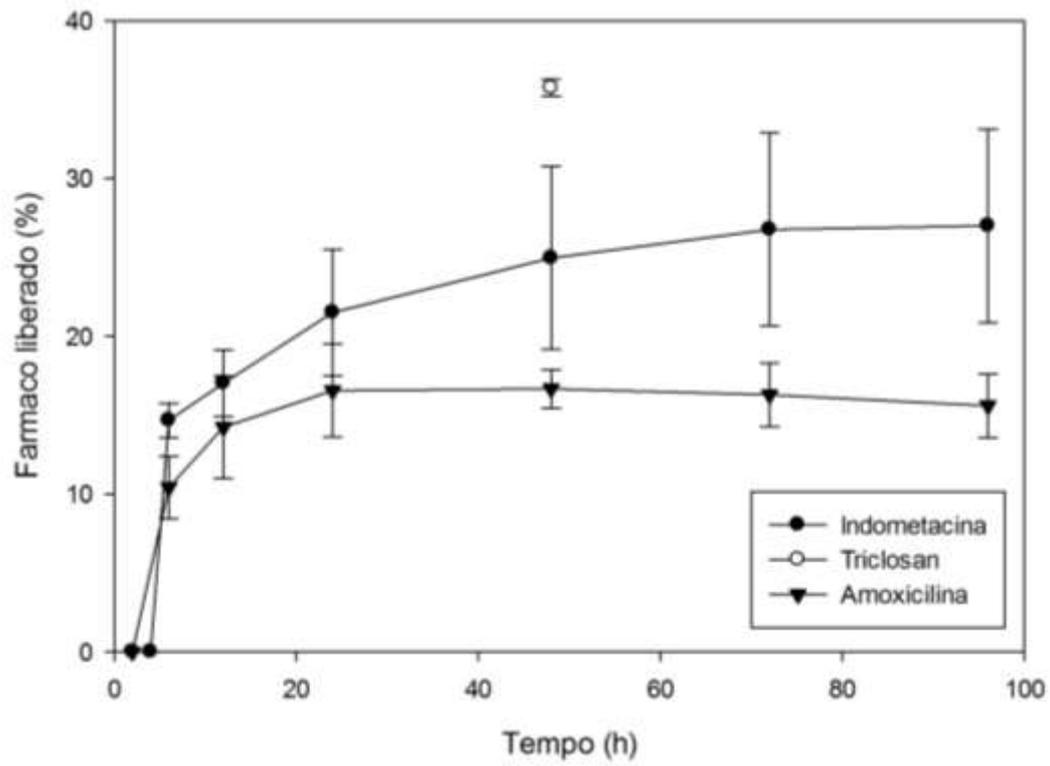


Figura 4

Resumo**FORMULAÇÃO, PROCESSO DE PRODUÇÃO DE NANO CÁPSULAS, PROCESSO DE PRODUÇÃO DE MICROESFERAS E USO DA FORMULAÇÃO**

A presente invenção descreve a formulação de uma pasta odontológica com propriedades de ação antimicrobiana, anti-inflamatória, remineralizante e radiopacificante através de microesferas e nanocapsulas com capacidade de liberação de fármacos de forma gradual em sítios específicos pelo tamanho reduzido das partículas. Especificamente, a presente invenção descreve uma Formulação, um Processo de produção de nanocápsulas, um processo de produção de microesferas e uso desta Formulação. A presente invenção se situa nos campos da Farmácia e da Química.