



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

(21) BR 102020014114-7 A2



(22) Data do Depósito: 09/07/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 18/01/2022

(54) **Título:** ALTERNATIVA FARMACÊUTICA PARA MELHORA DOS SINTOMAS DA BROMIDROSE

(51) **Int. Cl.:** A61K 36/53; A61K 31/05; A61P 31/02; A61P 31/04.

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

(72) **Inventor(es):** MARIA DAS GRAÇAS PIRES DE ALMEIDA; PAULA DOS PASSOS MENEZES; YASMIM MARIA BARBOSA GOMES DE CARVALHO; GABRIELA DAS GRAÇAS GOMES TRINDADE; BRUNO DOS SANTOS LIMA; TATIANNY ARAÚJO ANDRADE; ADRIANO ANTUNES DE SOUZA ARAÚJO; LUCINDO JOSÉ QUINTANS JÚNIOR; SÍLVIA STANISÇUASKI GUTERRES; MAIRIM RUSSO SERAFINI; LUIZA ABRAHÃO FRANK.

(57) **Resumo:** ALTERNATIVA FARMACÊUTICA PARA MELHORA DOS SINTOMAS DA BROMIDROSE. O presente pedido de invenção trata de um produto de aplicação tópica para melhorar os sintomas da bromidrose, ou seja, do mau cheiro causado pela presença de bactérias devido ao suor excessivo. Realizou-se a impregnação de uma formulação microparticulada contendo monoterpeno a um biomaterial têxtil para aplicação na bromidrose. Essa formulação com micropartículas poderá ser borrifada e utilizada em materiais do tipo meias, camisas, palmilhas, etc.

ALTERNATIVA FARMACÊUTICA PARA MELHORA DOS SINTOMAS DA BROMIDROSE

(01) O presente pedido de invenção trata de um produto de aplicação tópica para melhorar os sintomas da bromidrose, ou seja, do mau cheiro causado pela presença de bactérias devido ao suor excessivo. Realizou-se a impregnação de uma formulação microparticulada contendo monoterpeno a um biomaterial têxtil para aplicação na bromidrose. Essa formulação com micropartículas poderá ser borrifada e utilizada em materiais do tipo meias, camisas, palmilhas, etc.

(02) A bromidrose é causada pela ação de bactérias no processo de apodrecimento do suor e está muitas vezes relacionada ao suor excessivo, o qual pode ser consequência de desequilíbrios hormonais, doenças sistêmicas e características genéticas (BRASIL, 2008). É uma doença metabólica e funcional que não está tipicamente associada a qualquer distúrbio anatômico. Porém, é determinada em grande parte pela secreção de glândulas apócrinas, as quais apresentam-se mais numerosas e maiores quando comparadas à indivíduos não acometidos pela bromidrose e pode substancialmente prejudicar a qualidade de vida de uma pessoa. Alternativas modernas podem ser utilizadas para combater esta patologia e/ou melhorar a qualidade de vida de pessoas com a bromidrose.

(03) É visto que formulações das mais variadas finalidades são desenvolvidas visando a melhora da qualidade de vida de consumidores. Dentre elas, algumas que já objetivam a melhora dos transtornos causados pelo suor excessivo, como a patente BR 10 2016 010329 0 A2, do qual trata de um dispositivo para equilibrar a temperatura corporal amenizando a fadiga e o excesso de suor; a patente BR 10 20150317328 trata de um “Antibactericida Aplicado a Capas de Placas Balísticas de Coletes, para Sistema Anti-Odor”, para eliminar o suor do usuário de coletes a prova de balas.

(04) Outro pedido de patente de invenção é o pedido BR 202015011325 6 U2, que trata de uma palmilha para calçados diversos, constituída em camadas, com gel em pó em sua parte interna que absorve o suor da planta dos pés, evitando a proliferação de fungos, bactérias, além do mau cheiro que é ocasionado pela transpiração excessiva. Paralelamente, a patente BR 20 2013006048 3 U2 Refere-se a uma palmilha para ser

utilizada em tênis e calçados diversos, com o principal objetivo de eliminar o mau odor proveniente do suor excessivo na sola dos pés, falta de higiene e proliferação de fungos e bactérias que acabam causando o mau cheiro. A palmilha possui sua face inferior desenvolvida em borracha e materiais similares, possuindo, em sua parte superior, uma camada esponjosa onde o usuário deve aplicar remédios, antisépticos, desodorantes ou produtos com odores agradáveis como sabonetes e outros que, além de evitar a proliferação dos fungos e das bactérias, vai evitar o mau cheiro através da liberação do odor que foi aplicado, evitando constrangimentos e oferecendo maior higiene ao usuário.

(05) No caso de invenções com finalidades de amenizar a sudorese, a maioria cita o uso de meias e palmilhas, com maior foco nos pés, tais como a BR 20 2012027688 2 U2: “Disposição Construtiva Aplicada em Palmilha”, utilizada em calçados fechados em geral, cuja propriedade principal é possibilidade de eliminar a umidade decorrente do suor na palmilha, principal responsável pelo mau cheiro. Esta concepção envolve desde o material utilizado, bem como o sistema de bombeamento de umidade, projetado na palmilha, além dessa tem-se também a patente BR 20 2012 023729 1 intitulada “meias anti-frieiras e chulés”. Não há pedidos de patentes que tratam de formulações tal como a proposta nesse pedido.

(06) O emprego de biomateriais têxteis é inovador, estando em constante expansão nos setores de saúde e higiene, seja em ambiente doméstico e hospitalar como também na engenharia de tecidos. A área da saúde é vista como propulsora no desenvolvimento de têxteis inteligentes, a qual aliada à indústria têxtil que além de apresentar-se com sua função principal de produção de roupas tradicionais, desenvolve também o vestuário inteligente que é caracterizado por apresentar funções ativas suplementares às tradicionais.

(07) O algodão é uma fibra natural disponível em abundância em roupas, com um caráter hidrofílico. Por outro lado, a poliamida é uma fibra sintética com uma crescente utilização em materiais de saúde, bem como produtos de higiene e possui caráter lipofílico, estas fibras são alternativas na constituição destes biomateriais têxteis inovadores.

(08) As fibras ou tecidos inteligentes podem reagir diante de uma variação de estímulo, como luz, calor, suor, etc, comportando-se como fibra normal quando da ausência de estímulos. A maioria destes efeitos são obtidos pelas técnicas de micro ou nanoencapsulação em variadas combinações de materiais (biopolímeros) e formas de aplicação, as quais encapsulam um agente ativo (SOUZA, F. A; PACHECO, N.M.R.A.C, 2016. Funcionalização de Materiais Têxteis. Revista Icônica, V.2, n.1, 2016).

(09) Um fármaco propício para encapsulação é o timol, pois apresenta-se como cristais incolores, de odor aromático, muito pouco solúvel em água. Encontra-se em abundância nos óleos essenciais de tomilho (*Thymus vulgaris*) e quimicamente é um fenol monoterpênico. Este fármaco apresenta diversas atividades farmacológicas já descritas na literatura, tais como: antisséptica, antibacteriana (MANCINI, E. et al. Studies on Chemical Composition, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Five *Thymus vulgaris* L. Essential Oils. *Molecules*, v. 20, n. 7, p. 12016-28, 2015; WATTANASATCHA, A.; RENGPIPAT, S.; WANICHWECHARUNGRUANG, S. Thymol nanospheres as an effective anti-bacterial agent. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 434, n. 1–2, p. 360-365, 9/15/ 2012) e antifúngica (JESUS, F. P. K. et al. In vitro activity of carvacrol and thymol combined with antifungals or antibacterials against *Pythium insidiosum*. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*, v. 25, n. 2, p. e89-e93, 2015; MARCHESE, A. et al. Antibacterial and antifungal activities of thymol: A brief review of the literature. *Food Chemistry*, v. 210, p. 402-414, 11/1/ 2016). Estas propriedades podem ser favoráveis a um possível combate a bromidrose, a qual é caracterizada pela presença de suor com odor desagradável, que ocorre principalmente nos pés e axilas, sendo respectivamente denominadas bromidrose plantar e axilar.

(10) Não obstante as ações farmacológicas descritas do fármaco, este apresenta instabilidade, volatilidade e baixa solubilidade em meio aquoso o que pode vir a interferir na sua eficácia e segurança (NOPPAKUNDILOGRAT, S. et al. Encapsulated eucalyptus oil in ionically cross-linked alginate microcapsules and its controlled release. *Carbohydrate Polymers*, v. 131, p. 23-33, 10/20/ 2015; PONCE CEVALLOS, P. A.;

BUERA, M. P.; ELIZALDE, B. E. Encapsulation of cinnamon and thyme essential oils components (cinnamaldehyde and thymol) in β -cyclodextrin: Effect of interactions with water on complex stability. *Journal of Food Engineering*, v. 99, n. 1, p. 70-75, 7// 2010). Diante disso, o método de microencapsulação por coacervação pode ser uma estratégia para proteger o fármaco do meio externo, melhorar sua solubilidade em meio aquoso e controlar sua liberação (LAMOUDI, L.; CHAUMEIL, J. C.; DAOUD, K. Effet des paramètres du procédé de microencapsulation du piroxicam par coacervation complexe. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, v. 73, n. 1, p. 37-42, 1// 2015).

(11) Neste sentido, o desenvolvimento e caracterização de biomaterial têxtil contendo timol microencapsulado pode levar a várias aplicabilidades funcionais, tais como produção de meias, palmilhas e/ou camisetas com ação antimicrobiana, sendo uma alternativa prática, cômoda e eficaz para utilização por pessoas acometidas pela bromidrose.

Descrição Detalhada da Invenção

(12) Buscando superar a escassez de alternativas no estado da técnica, desenvolveu-se uma formulação para aplicação em matérias têxteis diversos a fim de amenizar a bromidrose. Com o intuito de permitir a compreensão da composição objeto da presente invenção, a mesma passa a ser descrita detalhadamente, com base nas informações que seguem. Essas operações podem apresentar variações, desde que não fujam do inicialmente pleiteado.

Exemplo 1

(13) Preparou-se uma solução de micropartícula composto por gelatina (GE) e goma arábica (GA) nas proporções de 1:1, com agitação magnética de ultra-turrax, e concentração total de timol em unidade $\mu\text{g/mL}$ de 5,08, eficiência de encapsulação de 89,20 %.

Exemplo 2

(14) Preparou-se uma solução de micropartícula composto por gelatina (GE) e goma arábica (GA) nas proporções de 2:1, sem agitação magnética de ultra-turrax, e concentração total de timol em unidade $\mu\text{g/mL}$ de 4,44, eficiência de encapsulação de 77,80%.

Exemplo 3

(15) Preparou-se uma solução de micropartícula composto por gelatina (GE) e goma arábica (GA) nas proporções de 1:1, sem agitação magnética de ultra-turrax, e concentração total de timol em unidade $\mu\text{g/mL}$ de 4,16, eficiência de encapsulação de 72,90%.

Exemplo 4

(16) Preparou-se uma solução de micropartícula composto por gelatina (GE) e goma arábica (GA) nas proporções de 2:1, com agitação magnética de ultra-turrax, e concentração total de timol em unidade $\mu\text{g/mL}$ de 4,45, eficiência de encapsulação 78,0%.

(17) A gelatina, 0,5 g (GE:GA/1:1) ou 1 g (GE:GA/2:1) foi adicionada a 20 mL de água miliQ a temperatura ambiente sob agitação magnética até ficar totalmente solubilizada. Pesou-se a goma arábica e foi adicionada em 20 mL de água miliQ sob agitação magnética até formar uma solução. O timol foi submetido a solubilização prévia e a solução de timol foi vertida na solução de gelatina e mantida sob agitação, na sequência foi adicionada a solução de goma arábica (0,5 g + 20 mL de água miliQ).

(18) Procedeu-se ao ajuste do pH submetida à refrigeração a 5°C até a geleificação. Posteriormente, adicionou-se formaldeído, agente reticulante que confere resistência ao material encapsulante e o pH foi ajustado para 9 com adição de uma solução de hidróxido de sódio a 20%. Na sequência, a solução foi mantida sob agitação durante 4 h a temperatura ambiente e por fim a solução foi filtrada.

(19) Dentre as quatro formulações de micropartículas preparadas (GE/GA: 1/1 e 2/1, com ultra-turrax e agitação magnética, cujos métodos de agitação foram testados em ambas as formulações), apenas uma (GE/GA: 2:1 – sem ultra-turrax) foi escolhida para que fosse impregnada nos tecidos de algodão e poliamida, por apresentar tamanho de partícula micrométrica, e melhor teor e eficiência de encapsulação. Esta escolha corrobora com LAMOUDI *et al.* (2015) e DIMA (2013), quando correlaciona uma proporção maior de um polímero em relação a outro, neste caso a gelatina (GE) em relação a goma arábica (GA) para obtenção da suspensão de micropartículas com melhores resultados de caracterização.

(20) O pH é uma variável importante na preparação das micropartículas, cujo resultado das formulações testadas ficou na faixa de 5,4, o que difere do pH descrito em literatura (Lv, 2012; MARFIL, 2014) para obtenção de micropartículas por coacervação, que é de 2,5 a 4,5. Todavia, o pH encontrado apresenta-se adequado para aplicação tópica, uma vez que a pele possui pH na faixa de (4,6-5,8) (LEONARD; GASPAR; CAMPOS, 2002).

(21) Para determinação do teor de timol (concentração total), foi utilizada a fórmula da curva de calibração-padrão do timol ($Y = 16085X - 61869$) obtida do método de validação do CLAE, na qual Y representa as áreas obtidas das formulações de soluções de micropartículas testadas e X o teor (concentração total ou da curva) destas soluções.

(22) O teor mantém uma média de valor constante independente do tipo de agitação empregado, sendo as variações de teor provavelmente afetadas pela massa do material do núcleo e/ou pelo conteúdo dos biopolímeros (KROUPANTZIS; PAVLIDOU; PARASKEVOPOULOU, 2014).

(23) A partir da determinação do teor e conseqüentemente da obtenção de sua concentração através de metodologia já descrita, utilizamos a equação seguinte, para obtenção da eficiência de encapsulação das micropartículas

$$EE (\%) = \frac{[]_{da\ curva}}{[]_{teórica}} \times 100$$

(24) De acordo com os resultados, a eficiência de encapsulação pode ser influenciada, assim como o teor, pelo conteúdo e relação dos biopolímeros (KROUPANTZIS, T.; PAVLIDOU, E.; PARASKEVOPOULOU, A. Flavour encapsulation in milk proteins e CMC coacervate-type complexes. Food Hydrocolloids 37 (2014) 134-142), como também pelo tipo de agitação, se mecânica (sem ultra-turrax) ou com ultra-turrax. Deste modo, com o uso do ultra-turrax o tamanho de partícula tende a ser menor, fato ratificado por DIMA (2013), o qual afirma que quanto menor o tamanho da partícula maior é sua eficiência. Uma vez que há um aumento do contato da superfície do ativo com o solvente, diminuindo o tamanho de partícula que favorece o processo de extração para obter a eficiência, assertiva corroborada pela análise de tamanho de partícula (mastersize) da formulação c/ultra (GE/GA: 1/1), a qual apresentou maior

eficiência, mas com uma escala de tamanho nanométrica e não micrométrica como esperado.

(25) Na suspensão s/ultra (GE/GA:2/1) foram observadas três populações de partículas com tamanhos distintos, pico mais elevado: 0,1 a 1 μm , menor pico de 1 a 10 μm e um último pico de 10 a 100 μm , configurando uma formulação heterogênea. Apesar da heterogeneidade do tamanho de partícula da formulação, ela é considerada como micrométrica por estar na faixa de 0,2 a 5.000 μm , segundo SILVA e colaboradores (2014), sendo nanométrica com tamanho $< 0,2 \mu\text{m}$. Porém, existem divergências entre diferentes autores, não havendo um consenso.

(26) Sendo, portanto, escolhida a solução de micropartículas com proporção de biopolímeros GE/GA: 2/1 (sem ultra-turrax) para impregnação dos tecidos, por apresentar tamanho micrométrico, boa eficiência de encapsulação, tendo em vista que a finalidade do nosso estudo é que não haja ação sistêmica e sim local, pois quanto menor a partícula maior a probabilidade dela atravessar as camadas da pele e desenvolver ação sistêmica.

(27) O potencial zeta determina se o meio está disperso ou suas partículas estão aglutinadas, quanto mais dispersas essas partículas no meio, mais estáveis elas se encontram. Nesta análise, a estabilidade é obtida através de medições das cargas elétricas das soluções e partículas (BUTSTRAEN, 2013) e seu resultado está diretamente relacionada à estabilidade das suspensões dos coacervados (GE/GA) (LAMOUDI, *et al.*, 2015). Assim, obtivemos um potencial zeta cuja média de três amostras foi -18 mV, a qual se aproxima dos valores ótimos de -20 mV e -22 mV descritos por BUTSTRAEN; SALAUN (2013) e LAMOUDI; CHAUMEIL; DAOUD (2015), respectivamente.

(28) A liberação *in vitro* tem como objetivo demonstrar o desempenho dos compostos ativos ou fármacos em um período de tempo determinado. No método de diálise são utilizadas membranas como barreiras de difusão para separar a fração coloidal do composto livre (NOTHNAGEL, L.; WACKER, M.G., 2018 How to measure release from nanosized carriers?. European Journal of Pharmaceutical Sciences).

(29) De acordo com os resultados, o perfil de liberação do timol livre é imediato. É interessante ressaltar, que a concentração teórica da solução etanólica de timol foi de 27,39 $\mu\text{g/mL}$. Todavia, como foi observado, apenas 4 $\mu\text{g/mL}$ foram liberados. Isso pode

ter acontecido devido a volatilização e/ou outras perdas da substância durante os protocolos experimentais (MENEZES et al., 2016. Molecular Modeling and Physicochemical Properties of Supramolecular Complexes of Limonene with α - and β -Cyclodextrins. American Association of Pharmaceutical Scientists. Apr.2016). Enquanto o perfil de liberação da formulação s/ulta (GE/GA:2/1) é crescente até às 4 h, efeito conhecido como *burst*, onde há liberação inicial rápida do ativo, ação comum nos perfis de liberação de fármacos. Essa rápida liberação inicial é causada pelo ativo presente na superfície das micropartículas (D'SOUZA, S.S.; DeLUCA, P.P. Methods to asses in vitro drug release from injectable polymeric particulate systems. Pharmaceutical Research, New York, v.23, p. 460-470, mar.2006).

(30) No período das 4 h até às 24 h, ou seja, nas 20 h restantes do experimento, há uma liberação controlada do timol microencapsulado, o que remete a metodologia de microencapsulação como eficaz para controlar a liberação do ativo ao longo do tempo em comparação ao timol livre, apesar de nesse estudo o timol microencapsulado ter demorado um tempo significativo de 4 h para controlar sua liberação. Um dos fatores importantes no processo de liberação de sistemas microencapsulados é a hidratação da matriz polimérica, uma vez que hidratada a liberação do fármaco ocorrerá como resultado da combinação dos processos de difusão e de erosão da matriz (D'SOUZA, S.S.; DeLUCA P.P. Methods to asses in vitro drug release from injectable polymeric particulate systems. Pharmaceutical Research, New York, v.23, p. 460-470, mar.2006).

(31) Foram realizadas análises morfológicas dos tecidos de algodão e poliamida através de microscopia eletrônica de varredura (MEV). Assim, podemos constatar que o processo de microencapsulação por coacervação protege o fármaco das condições externas do meio, corroborando com PETRUSIC; KONCAR (2016).

(32) Nos tecidos de poliamida, podemos observar que o tecido impregnado com timol livre, apresenta partículas impregnadas em suas fibras, ao contrário do tecido de algodão também impregnado com timol livre, onde não são observadas partículas em suas fibras. Este fato corrobora a assertiva de Menezes *et al* (2017), quando compara as fibras de algodão e poliamida e demonstra que uma das possíveis causas da melhor impregnação nos tecidos de poliamida, tanto do timol livre, quanto da solução de micropartículas de

timol, é que há um melhor perfil de impregnação destas em relação as de algodão por apresentar estrutura de fibras mais abertas possibilitando um espaço para melhor impregnação.

(33) Para determinação do teor de timol (concentração total) após impregnação dos tecidos de algodão e poliamida com a formulação escolhida s/ultra (GE/GA:2/1), foi utilizada a fórmula da curva de calibração-padrão do timol ($Y = 16085X - 61869$) obtida do método de validação do CLAE, na qual Y representa as áreas obtidas da formulação s/ultra (GE/GA:2/1) em ambos os tecidos testados e X o teor (concentração total ou da curva) de timol impregnado nos tecidos. Os resultados obtidos dos teores do timol em ambos os tecidos testados, expressos em concentração total em unidade $\mu\text{g/mL}$, são de 810 em tecido de algodão e 1341 em tecido de poliamida.

(34) O teor do timol após impregnação no tecido de poliamida é maior do que no tecido de algodão, o que ratifica as análises feitas pelo Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV). Este fato corrobora a assertiva de Menezes *et al* (2017), quando compara as fibras de algodão e poliamida e demonstra que uma das possíveis causas da melhor impregnação nos tecidos de poliamida, é que há um melhor perfil de impregnação destas em relação as de algodão por apresentar estrutura de fibras mais abertas possibilitando um espaço para melhor impregnação.

REIVINDICAÇÕES

- 1- FORMULAÇÃO CONTENDO MONOTERPENO, **caracterizada por** ser uma solução microparticulada.
- 2- FORMULAÇÃO CONTENDO MONOTERPENO MICROPARTICULADO, de acordo com a reivindicação1, **caracterizada por** o monoterpene preferencialmente ser o timol.
- 3- FORMULAÇÃO CONTENDO MONOTERPENO MICROPARTICULADO, de acordo com a reivindicação1, **caracterizada por** ser impregnada em material têxtil.
- 4- FORMULAÇÃO CONTENDO MONOTERPENO MICROPARTICULADO, de acordo com a reivindicação1, **caracterizada por** ser utilizada no tratamento antibacteriano, antifúngico e antisséptico.
- 5- FORMULAÇÃO CONTENDO MONOTERPENO MICROPARTICULADO, **caracterizada por** ser uma solução de impregnação têxtil de liberação controlada, sendo este fármaco, preferencialmente o timol.
- 6- FORMULAÇÃO CONTENDO MONOTERPENO MICROPARTICULADO, **caracterizada por** ser útil no tratamento da bromidrose.
- 7- MÉTODO DE PREPARO DE FORMULAÇÃO MICROPARTICULADA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por conter molécula ativa com ação farmacológica.
- 8- MÉTODO DE PREPARO DE FORMULAÇÃO MICROPARTICULADA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por utilizar preferencialmente monoterpenos microparticulados.
- 9- USO DE MONOTERPENO MICROPARTICULADO, **caracterizado por** ser na preparação de formulação farmacêutica, preferencialmente bromidrose.
- 10- USO DE MONOTERPENO MICROPARTICULADO, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado por** ser preferencialmente utilizado em materiais têxteis.

RESUMO

ALTERNATIVA FARMACÊUTICA PARA MELHORA DOS SINTOMAS DA BROMIDROSE

O presente pedido de invenção trata de um produto de aplicação tópica para melhorar os sintomas da bromidrose, ou seja, do mau cheiro causado pela presença de bactérias devido ao suor excessivo. Realizou-se a impregnação de uma formulação microparticulada contendo monoterpene a um biomaterial têxtil para aplicação na bromidrose. Essa formulação com micropartículas poderá ser borrifada e utilizada em materiais do tipo meias, camisas, palmilhas, etc.