



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

(21) BR 102018067690-3 A2



(22) Data do Depósito: 03/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 10/03/2020

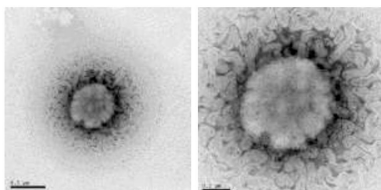
(54) **Título:** NANOCARREADOR, COMPOSIÇÃO, PROCESSO DE OBTENÇÃO E USO DO MESMO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, NUTRACÊUTICA, COSMÉTICA OU COM APLICAÇÃO EM AGROPECUÁRIA

(51) **Int. Cl.:** A61K 9/51; A61K 47/32; A61K 47/14; A61K 31/496; B82Y 5/00; (...).

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

(72) **Inventor(es):** IRENE CLEMES KULKAMP-GUERREIRO; MARIANA DOMINGUES BIANCHIN; FERNANDA POLETTO; GERMANO PREBIANCA; MAIRA FRIELINK IMMICH.

(57) **Resumo:** NANOCARREADOR, COMPOSIÇÃO, PROCESSO DE OBTENÇÃO E USO DO MESMO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, NUTRACÊUTICA, COSMÉTICA OU COM APLICAÇÃO EM AGROPECUÁRIA A presente invenção descreve um nanocarreador que possibilita incorporação tanto de ingredientes ativos hidrofílicos ou hidrofóbicos, em altíssimas taxas, mantendo-se uma estrutura biocompatível, estável frente a meios diluídos de diferentes valores de pH e capaz de liberar sustentadamente os ingredientes ativos. Assim como composição compreendendo o dito nanocarreador, processo de obtenção do mesmo e usos. A presente invenção se situa nos campos da Química e Farmácia.



Relatório Descritivo de Patente de Invenção

NANOCARREADOR, COMPOSIÇÃO, PROCESSO DE OBTENÇÃO E USO DO MESMO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, NUTRACÊUTICA, COSMÉTICA OU COM APLICAÇÃO EM AGROPECUÁRIA

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção descreve um nanocarreador que possibilita incorporação tanto de ingredientes ativos hidrofílicos ou hidrofóbicos, em altíssimas taxas, mantendo-se uma estrutura biocompatível, estável frente a meios diluídos de diferentes valores de pH e capaz de liberar sustentadamente os ingredientes ativos. Assim como a composição compreendendo o dito nanocarreador, o processo de obtenção do mesmo e os usos. A presente invenção se situa nos campos da Química e Farmácia.

Antecedentes da Invenção

[0002] As vantagens relacionadas à nanotecnologia para aplicação em saúde, particularmente no que se refere a sistemas nanoparticulados de liberação controlada de fármacos, são influenciadas principalmente pelo tamanho, carga de superfície e hidrofobicidade do sistema carreador. Os sistemas em escala nanométrica descritos em publicações científicas e patentes com foco na liberação controlada de compostos biologicamente ativos diferem entre si principalmente quanto à composição, estrutura, características físico-químicas, estabilidade, aplicações e capacidade de incorporação de compostos biologicamente ativos (GUTERRES; SCHAFFAZICK; POHLMANN, 2007; KARAMI; HAMIDI, 2016; KUMARI; YADAV, S.K.; YADAV, S.C., 2010).

[0003] É relatada a grande dificuldade no desenvolvimento de formulações de liberação prolongada de ingredientes ativos hidrofílicos.

[0004] Em 2001, a patente intitulada “Compositions and methods for enhanced absorption of hydrophilic therapeutic agents” relatou um sistema farmacêutico para melhorar a liberação e aumentar a absorção de agentes terapêuticos

hidrofílicos. Tal sistema é composto de pelo menos dois surfactantes, sendo ao menos um hidrofílico. Em uma mistura com diluente aquoso, os surfactantes formam uma dispersão aquosa com reduzido tamanho de partícula (menos de 200 nm). O agente terapêutico hidrofílico pode ser incorporado na composição ou co-administrado com a composição (WO200112155). No mesmo ano, foi publicada a patente intitulada “Formulation solubilizing water-insoluble agents and preparation method thereof” que se refere à composição líquida para solubilização de agentes farmacêuticos insolúveis em água, com justificativa de necessidade de tecnologias de solubilização destes agentes para simplificar a administração e aumentar os efeitos farmacêuticos destes. Tal formulação consiste de mistura de monoglicerídeo com material insolúvel em água, emulsionante e solvente orgânico, o qual gera espontaneamente partículas de 200 – 500 nm (WO200168139). Tais patentes apresentaram objetos semelhantes, porém, cada qual específicos para incorporação e liberação de compostos com características hidrofílicas ou hidrofóbicas, respectivamente.

[0005] Algumas nanoestruturas possuem a capacidade de incorporar compostos biologicamente ativos hidrofílicos e hidrofóbicos, como os sistemas de liberação baseados em lipídios do tipo lipossomas e cubossomas. Lipossomas são estruturas vesiculares formadas por bicamadas com núcleo aquoso, sendo compostas por fosfolipídios, bem como ácidos graxos com cabeça hidrofílica (polar) e cauda hidrofóbica (não polar). Compostos biologicamente ativos hidrofóbicos podem ser incorporados na região apolar destas bicamadas, enquanto que compostos hidrofílicos podem ficar retidos no núcleo aquoso. Entretanto, o que caracteriza esse tipo de sistema é a baixa taxa de incorporação dos compostos, tanto hidrofílicos quanto hidrofóbicos. Isso acarreta em pouca proteção dos mesmos frente ao ambiente externo. Além disso, tipicamente ocorre liberação descontrolada destes compostos *in vivo*. A baixa estabilidade física e química e elevado custo são também fatores limitantes ao uso dos lipossomas como sistemas carreadores (ADITYA et al., 2017; KARAMI et al., 2016).

[0006] A autoassociação de determinados lipídios anfifílicos em água pode resultar em estruturas líquido-cristalinas termodinamicamente estáveis, de fase cúbica bicontínua reversa. A força motriz para esse processo decorre do efeito hidrofóbico. Cubossomas são nanopartículas constituídas por essas estruturas dispersas em meio aquoso, na presença de surfactante. Cubossomas apresentam como vantagens em relação aos lipossomas a resistência à ruptura osmótica, capacidade de proteção de compostos biologicamente ativos da degradação, promoção de liberação controlada destes e maior taxa de incorporação. Apesar de vantajoso em relação aos lipossomas, a aplicação dos cubossomas também é limitada, pois a liberação de compostos biologicamente ativos em sistemas altamente diluídos tende a ser muito rápida devido à sua altíssima área superficial total (ADITYA et al., 2017; KARAMI et al., 2016).

[0007] Em 2015, a patente intitulada “Multiple drug lipid nanoparticle composition and related methods for extended drug levels in blood and lymph tissue” descreveu nanopartículas lipídicas capazes de incorporar múltiplos fármacos de moléculas pequenas com diferentes graus de hidrofobicidade e de solubilidade em água. Tais estruturas são compostas por dois agentes terapêuticos com peso molecular de 1500 g/mol ou menos, sendo um com log P (25 °C) maior que 1 e outro com log P (25 °C) menor que 0 e dois excipientes anfifílicos. O primeiro excipiente é um lipídio com domínio hidrofílico e peso molecular menor que 300 g/mol e o segundo excipiente é um lipídio com domínio hidrofóbico e peso molecular maior que 500 g/mol. Os autores descrevem que estas nanopartículas são mais estáveis e possuem maior capacidade de incorporação de pequenas moléculas do que os lipossomas. Porém, há algumas restrições da estrutura que dificultam a incorporação de moléculas devido à possibilidade de repulsão pela região hidrofílica dos excipientes. Isto foi demonstrado em formulação desenvolvida com o fármaco tenofovir, altamente solúvel em água, que apresentou eficiência de incorporação de aproximadamente 2 % em escala de bancada (WO2016205384).

[0008] Nanocápsulas poliméricas são uma alternativa de maior estabilidade nos fluidos biológicos e durante o armazenamento em relação a lipossomas e cubossomas. Estes sistemas são compostos por um filme fino polimérico revestindo um glóbulo de lipídio ou outro material altamente hidrofóbico. Nanocápsulas poliméricas permitem liberação intracelular, proteção dos compostos biologicamente ativos, controle da liberação e potencial de modificação da superfície por meio de transformações químicas. Entretanto, são utilizadas para encapsular compostos hidrofóbicos, uma vez que a encapsulação de compostos hidrofílicos não é possível devido à falta de afinidade pelo núcleo oleoso interno (SCHAFFAZICK et al., 2003; SOPPIMATH et al., 2001; GARG; SARAF, Shailendra; SARAF, Swarnlata, 2007; OLIVEIRA et al., 2013).

[0009] Segundo GARG e colaboradores (2007), o adequado seria um sistema que reunisse a capacidade de carregar quantidades suficientes de ativo para que este possa alcançar efeitos terapêuticos, sendo mantida sua integridade durante a preparação, o armazenamento e sua utilização. Além disso, deve apresentar um método simples e escalonável de preparação, além de suficiente estabilidade de forma a promover um perfil de liberação controlada do ativo.

[0010] 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.

[0011] Considerando uma busca exaustiva a respeito do tema, observa-se que não há na literatura a menção a nenhum sistema carreador capaz de incorporar altas taxas tanto de ingredientes ativos hidrofílicos quanto hidrofóbicos.

Sumário da Invenção

[0012] A presente invenção, denominada anfissomas, congrega propriedades importantes de outros sistemas nanotecnológicos, tais como alta estabilidade,

fácil preparação e controle da liberação, juntamente com uma propriedade inédita: a incorporação tanto de ingredientes ativos hidrofílicos quanto hidrofóbicos na mesma partícula, com altas taxas. A tecnologia desenvolvida é baseada no emprego de lipídio anfifílico, polímero catiônico, surfactante não-iônico e água em proporções que permitem sua estruturação na forma de nanopartículas com as propriedades desejadas. A alta capacidade de incorporação de ingredientes ativos tanto hidrofílicos quanto hidrofóbicos não é um resultado esperado quando se consideram seus constituintes de forma isolada ou em uma mistura típica. Esta propriedade deriva da estrutura supramolecular inovadora obtida a partir de uma combinação específica de seus constituintes e da forma de preparação do sistema.

[0013] As partículas da presente invenção possibilitam incorporação tanto de ingredientes ativos hidrofílicos ou hidrofóbicos, em altíssimas taxas, mantendo-se uma estrutura biocompatível, estável frente a meios diluídos de diferentes valores de pH e capaz de liberar sustentadamente os ingredientes ativos. Além disso, a estrutura apresenta mucoadesividade, o que é altamente desejável para nanoestruturas aplicadas pela via oral aos pacientes.

[0014] Em um primeiro aspecto, a presente invenção define um nanocarreador compreendendo um núcleo polimérico catiônico envolto por uma casca de lipídio anfifílico.

[0015] Em um segundo aspecto, a presente invenção define uma composição compreendendo:

- um ingrediente ativo; e
- o nanocarreador da presente invenção.

[0016] Em um terceiro aspecto, a presente invenção define um processo de obtenção do dito nanocarreador compreendendo as etapas de:

- a) obtenção de uma fase orgânica contendo o polímero catiônico e o lipídio anfifílico dissolvidos em um solvente orgânico solúvel em água;
- b) adição da fase orgânica obtida na etapa a) à uma fase aquosa contendo tensoativo não-iônico e água;

c) agitação da mistura obtida na etapa b);

d) eliminação do solvente orgânico e redução do volume da solução coloidal obtida na etapa c).

[0017] Em um quarto aspecto, a presente invenção define um uso do dito nanocarreador para a preparação de uma composição farmacêutica, nutracêutica, cosmética ou com aplicação em agropecuária.

[0018] Ainda, o conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados se refere a um nanocarreador que possibilita incorporação tanto de ingredientes ativos hidrofílicos ou hidrofóbicos, em altíssimas taxas, mantendo-se uma estrutura biocompatível, estável frente a meios diluídos de diferentes valores de pH e capaz de liberar sustentadamente os ingredientes ativos.

[0019] 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

[0020] Com o intuito de melhor definir e esclarecer o conteúdo do presente pedido de patente, as seguintes figuras são apresentadas:

[0021] A Figura 1 mostra imagem de MET dos anfissomas.

[0022] A Figura 2 mostra imagem de microscopia óptica sob luz polarizada dos anfissomas contendo sulfato de indinavir (a) e solução de sulfato de indinavir (b).

[0023] A Figura 3 mostra SAXS dos anfissomas (amostra 1) e anfissomas contendo sulfato de indinavir (amostra 2).

[0024] A Figura 4 mostra o perfil de liberação *in vitro* do sulfato de indinavir da solução (SOL) e dos anfissomas (ANF_{IND}) em meios simulados gástrico (a) e intestinal (b).

Descrição Detalhada da Invenção

[0025] Os anfissomas foram amplamente caracterizados por diferentes técnicas para comprovação da sua estrutura diferenciada. Após caracterização, a aplicação da invenção para o propósito desejado (altas taxas de incorporação tanto de ingredientes ativos hidrofílicos e hidrofóbicos) foi testada empregando-se dois fármacos-modelo da classe dos antirretrovirais, sendo um fármaco hidrofílico (sulfato de indinavir) e um fármaco hidrofóbico (saquinavir). Estes fármacos foram selecionados devido à grande importância terapêutica e suas inúmeras desvantagens apresentadas na terapêutica convencional, como baixa biodisponibilidade e baixa tolerância (BRASIL, 2012; MA et al., 2010; SHARLAND et al., 2002).

[0026] Em um primeiro aspecto, a presente invenção define um nanocarreador compreendendo o núcleo polimérico catiônico envolto por uma casca de lipídio anfifílico.

[0027] Em uma concretização do nanocarreador, o núcleo polimérico catiônico é um polímero com massa molar de 32000 a 125000 g/mol, em que os resíduos catiônicos em sua estrutura podem ser selecionados do grupo que apresenta função nitrogenada, como amônio quaternário, imidazola, guanidina, amina.

[0028] Em uma concretização o nanocarreador, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo núcleo polimérico catiônico ser o eudragit RS 100.

[0029] Em uma concretização do nanocarreador, a casca de lipídio anfifílico é composta de um monoglicerídeo com tamanho de cadeia de 6 a 20 carbonos ou um polioliol com tamanho de cadeia de 6 a 20 carbonos como: diglicerídeo com tamanho de cadeia de 6 a 20 carbonos, derivado lipídico de mono-, di-, tri- ou tetrassacarídeo, com tamanho de cadeia hidrofóbica de 6 a 20 carbonos.

[0030] Em uma concretização do nanocarreador, o lipídio anfifílico é a monooleína

[0031] Em um segundo aspecto, a presente invenção define uma composição compreendendo:

- um ingrediente ativo; e

- o nanocarreador da presente invenção.

[0032] Em uma concretização a composição pode compreender como ingrediente ativo fármacos antirretrovirais, antifúngicos, beta-bloqueadores, antivirais, antagonistas do receptor H₂, antibióticos, ingredientes ativos hidrofóbicos antagonistas β -adrenérgicos não seletivos, benzodiazepínicos, inibidores da bomba de prótons, anti-inflamatórios não esteróides, antagonistas dos receptores H₁, anti-helmínticos, ingredientes ativos nutracêuticos hidrofílicos e hidrofóbicos, cosméticos hidrofílicos e hidrofóbicos, defensivos agrícolas hidrofílicos e hidrofóbicos, ou combinações destes.

[0033] Em outra concretização a composição compreende como ingrediente ativo fármacos antirretrovirais como o sulfato de indinavir, saquinavir, antifúngicos como a anfotericina B e clotrimazol, beta-bloqueadores como o atenolol, antivirais como o aciclovir, antagonistas do receptor H₂ como o cloridrato de ranitidina, antibióticos como a isoniazida, ingredientes ativos hidrofóbicos antagonistas β -adrenérgicos não seletivos como o propranolol e timolol, benzodiazepínicos como o diazepam, inibidores da bomba de prótons como o omeprazol, anti-inflamatórios não esteróides como o naproxeno, antagonistas dos receptores H₁ como a loratadina e anti-helmínticos como o albendazol, como ingredientes ativos nutracêuticos hidrofílicos a pectina e ácido ascórbico e como hidrofóbicos os ácidos graxos, resveratrol e quitosana, como cosméticos hidrofílicos o ácido hialurônico e pantenol, como hidrofóbicos o ácido azeláico e benzofenona e como defensivos agrícolas hidrofílicos o glifosato e hidrofóbicos os organoclorados, ou combinações destes.

[0034] Em um terceiro aspecto, a presente invenção define um processo de obtenção do dito nanocarreador compreendendo as etapas de:

- a) obtenção de uma fase orgânica contendo o polímero catiônico e o lipídio anfifílico dissolvidos em um solvente orgânico solúvel em água;
- b) adição da fase orgânica obtida na etapa a) à uma fase aquosa contendo tensoativo não-iônico e água;
- c) agitação da mistura obtida na etapa b);

d) eliminação do solvente orgânico e redução do volume da solução coloidal obtida na etapa c).

[0035] Em uma concretização o dito tensoativo não-iônico é selecionado do grupo consistindo de polissorbatos, como o polissorbato 80, ou polaxamers como P407 e P181, ou tensoativos com EHL de 15 a 22 como derivados de sorbitano, éteres graxos de etilenoglicóis, álcoois graxos de etilenoglicóis, álcoois graxos com tamanho de cadeia de até 18 carbonos.

[0036] Em uma concretização o dito solvente orgânico solúvel em água é selecionado do grupo consistindo de acetona, álcoois de cadeia curta como metanol, etanol e propanol, outros solventes como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, glicerol, solventes clorados como clorofórmio e diclorometano ou combinações dos mesmos;

[0037] Em uma concretização o dito polímero catiônico é composto de um polímero com massa molar de 32000 a 125000 g/mol, em que os resíduos catiônicos em sua estrutura podem ser selecionados dos grupos contendo nitrogênio, como amônio quaternário, imidazola, guanidina, amina; e

[0038] Em uma concretização o dito lipídio anfifílico é composto de um monoglicerídeo com tamanho de cadeia de 6 a 20 carbonos ou um polioliol com tamanho de cadeia de 6 a 20 carbonos como diglicerídeo com tamanho de cadeia de 6 a 20 carbonos, derivado lipídico de mono-, di-, tri- ou tetrassacarídeo, com tamanho de cadeia hidrofóbica de 6 a 20 carbonos.

[0039] Em uma realização do processo de obtenção da composição o lipídio anfifílico está presente na faixa de 16,5 a 33 mg/mL (m/v), o polímero catiônico está na faixa de 7,5 a 13 mg/mL (m/v) e o tensoativo não-iônico, na faixa de 5 a 10 mg/mL (m/v).

[0040] Em um quarto aspecto, a presente invenção define um uso do dito nanocarreador para a preparação de uma composição farmacêutica, nutracêutica, cosmética ou com aplicação em agropecuária.

[0041] Em uma concretização do uso a dita composição farmacêutica, nutracêutica, cosmética ou com aplicação em agropecuária, pode ser

administrada por via tópica, vaginal, retal, oftálmica ou intramuscular do indivíduo.

[0042] Em outra concretização do uso os nanocarreadores são usados para a preparação de uma composição a ser administrada por via oral.

[0043] A fim de se obter melhor clareza e compreensão dos termos e definições aqui usados para descrever a presente invenção, segue uma breve descrição dessas definições e particularidades para evitar possíveis dúvidas de interpretação.

[0044] No contexto da presente invenção, o termo “Cubossoma” pode ser entendido como nanopartículas constituídas por lipídios, água e estabilizante, que se estruturam na forma de bicamadas com curvatura negativa e originam dois canais aquosos não-interconectados em seu interior. Trata-se de um sistema disperso cuja estrutura interna de partícula é um cristal líquido liotrópico, mais especificamente de fase cúbica bicontínua reversa. São muito utilizados para fins cosméticos e terapêuticos como carreadores de compostos biologicamente ativos em preparações líquidas e semissólidas.

[0045] No contexto da presente invenção, o termo “Anfissoma” é entendido como nanopartículas constituídas por polímero, lipídio, tensoativo e água com estrutura supramolecular compreendida por núcleo polimérico catiônico envolto por uma casca de lipídio anfifílico. Sua aplicação consiste na incorporação de ingredientes ativos hidrofílicos e hidrofóbicos, tais como fármacos, nutracêuticos e defensivos agrícolas, com vantagens como a liberação sustentada e a mucoadesão.

[0046] No contexto da presente invenção, o termo “ingrediente ativo” é entendido como a substância dentro de uma composição que contém atividade farmacêutica, nutracêutica, cosmética ou até o agente químico que confere a eficácia aos defensivos agrícolas, agrotóxicos, herbicidas e afins.

[0047] As principais vantagens da invenção incluem a possibilidade de incorporação tanto de ingredientes ativos hidrofílicos quanto hidrofóbicos com taxas muito elevadas, o que não é possível de ser obtido com qualquer

partícula orgânica previamente relatada. Isto permite um ganho ímpar de eficácia no tratamento. Além disso, os anfissomas podem ser vantajosos para aplicação oral, pois possuem mucoadesividade. O método de preparação é de fácil execução, com baixo custo dos materiais utilizados.

[0048] O diferencial é também a alta taxa de incorporação de ingredientes ativos hidrofílicos e hidrofóbicos em um sistema de liberação sustentada e estável frente ao meio encontrado em organismos vivos.

[0049] Os anfissomas têm potencial aplicação em produtos de base nanotecnológica de alta eficiência pela sua elevada taxa de incorporação de ingredientes ativos hidrofílicos e hidrofóbicos, tais como fármacos, nutracêuticos e defensivos agrícolas, com vantagens como a liberação sustentada, capacidade gástrica mucoadesiva (no caso de aplicação em humanos e animais) e possível redução de doses e toxicidade com relação ao ativo livre.

Exemplos - Concretizações

[0050] Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das inúmeras maneiras de se realizar a invenção, contudo sem limitar, o escopo da mesma.

[0051] Foram preparados anfissomas contendo sulfato de indinavir, utilizando como polímero catiônico o eudragit RS 100, como lipídio anfifílico a monooleína, surfactante não-iônico o polissorbato 80 e solvente orgânico solúvel a acetona.

[0052] Os anfissomas foram preparados por um método baseado no efeito Ouzo, cujas bases físico-químicas foram elucidadas por Katz e colaboradores (VITALE AND KATZ, 2003; GANACHAUD AND KATZ, 2005). O polímero catiônico e o lipídio anfifílico foram dissolvidos em um solvente orgânico solúvel em água. Esta fase orgânica foi injetada em uma fase aquosa contendo tensoativo não-iônico e água. A mistura foi mantida sob agitação magnética em banho de água com temperatura controlada. A solução coloidal foi levada a

evaporador rotativo para eliminação do solvente e concentração do volume final. Para as formulações de anfissomas contendo fármaco (sulfato de indinavir ou saquinavir), este foi adicionado no solvente orgânico após dissolução dos demais constituintes e mantido sob agitação magnética constante até completa solubilização.

[0053] Para obtenção dos anfissomas, deve-se empregar uma combinação específica de lipídio anfifílico, na faixa de 16,5 a 33 mg/mL (m/v), polímero catiônico na faixa de 7,5 a 13 mg/mL (m/v), tensoativo não-iônico na faixa de 5 a 10 mg/mL (m/v), solvente orgânico solúvel em água e água.

[0054] O lipídio anfifílico pode ser um monoglicerídeo com tamanho de cadeia de 6 a 20 carbonos ou um poliol com tamanho de cadeia de 6 a 20 carbonos. O polímero catiônico deve ter massa molar de 32000 a 125000 g/mol. Os resíduos catiônicos em sua estrutura podem ser grupos nitrogenados como amônio quaternário, imidazola, guanidina e amina. O surfactante não-iônico idealmente é do grupo dos polissorbatos, podendo ser também polaxamers, com EHL de 15 a 22, e outros como derivados de sorbitano, éteres graxos de etilenoglicóis, álcoois graxos de etilenoglicóis, álcoois graxos com tamanho de cadeia de até 18 carbonos. Os ditos solventes orgânicos solúveis em água podem ser acetona, álcoois de cadeia curta como metanol, etanol e propanol, outros solventes como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, glicerol, solventes clorados como diclorometano e clorofórmio, ou uma combinação dos mesmos.

[0055] Formulações dos anfissomas sem fármaco (ANF) foram caracterizadas quanto ao tamanho e distribuição de tamanho das partículas pelas técnicas de difração de laser e espalhamento de luz dinâmico, potencial zeta por mobilidade eletroforética, pH por potenciometria, morfologia por microscopia eletrônica de transmissão (MET), presença de cristais por microscopia óptica sob luz polarizada, estrutura de fase e fator forma por espalhamento de raios X a baixos ângulos (SAXS) e mucoadesividade *in vitro* pelo método de solução de mucina. Estas formulações foram mantidas sob refrigeração (4 °C) por 30

dias para avaliação da estabilidade dos parâmetros de tamanho e distribuição de tamanho das partículas, potencial zeta e pH.

[0056] Formulações de anfissomas contendo o fármaco hidrofílico sulfato de indinavir (ANF_{IND}) e o fármaco hidrofóbico saquinavir (ANF_{SAQ}) foram caracterizadas quanto ao tamanho e distribuição de tamanho das partículas pelas técnicas de difração de laser e espalhamento de luz dinâmico, potencial zeta por mobilidade eletroforética, e pH por potenciometria a fim de verificar a manutenção dos parâmetros obtidos para a formulação ANF e quanto ao teor por cromatografia líquida de alta eficiência, além de eficiência de incorporação por ultrafiltração-centrifugação para demonstrar a capacidade de altas taxas de incorporação de ingredientes ativos hidrofílicos e hidrofóbicos ao sistema.

[0057] Os resultados foram analisados quanto à significância estatística por análise de variância (ANOVA) seguido pelo teste de Tukey para comparações múltiplas usando o software GraphPad, com nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

[0058] Os resultados da caracterização das formulações ANF e ANF_{IND} quanto ao tamanho e distribuição de tamanho, potencial zeta e pH estão descritos na tabela 1. O diâmetro médio de partícula foi expresso como diâmetro de esfera equivalente pela técnica de difração de laser, e pelo valor Z-average pela técnica de espalhamento de luz dinâmico via método dos cumulantes. A distribuição de tamanho de partícula foi expressa pelo parâmetro SPAN, obtido por difração de laser, e pelo parâmetro PDI, obtido por espalhamento de luz dinâmico.

Tabela 1. Caracterização físico-química dos anfissomas.

| Formu- lação | D[4,3] _v (nm) | SPAN _v | D[4,3] _N (nm) | SPAN _N | d(Z- average) (nm) | PDI | Potenci- al zeta (mV) | pH |
|--------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|------------------|-----------------------------|----------------|
| ANF | 190 ± 22 | 1,502 ± 0,045 | 190 ± 23 | 1,445 ± 0,075 | 199 ± 11 | 0,142 ± 0,017 | -20,2 ± 4,2 | 7,31 ± 0,11 |
| ANF _{IND} | 279 ± 6 | 1,791 ± 0,496 | 258 ± 35 | 1,282 ± 0,292 | 303 ± 15* | 0,259 ± 0,029 | -27,2 ± 0,8 | 5,50 ± 0,02 |

[0059] Todas as formulações apresentam tamanho nanométrico com dispersão

monomodal e baixos valores de distribuição de tamanho por ambas as técnicas de análise de diâmetro. O potencial zeta das partículas é negativo e o pH das formulações ANF e ANF_{IND} é neutro e levemente ácido, respectivamente. O valor negativo do potencial zeta confirma a estrutura diferenciada da invenção, uma vez que o polímero é catiônico e o lipídio possui carga de superfície negativa. Portanto, a estrutura dos anfissomas consiste em um núcleo polimérico envolto pelo lipídio. Tal estrutura difere significativamente das nanocápsulas poliméricas já descritas na literatura, as quais possuem estrutura com núcleo oleoso envolto por parede polimérica, sendo a carga de superfície dependente do polímero utilizado. Para a formulação ANF_{SAQ}, foram mantidos todos os parâmetros já descritos acima para ANF e ANF_{IND}.

[0060] As formulações ANF_{IND} e ANF_{SAQ} apresentaram teor de 0,95 mg/mL e 0,84 mg/mL, respectivamente. A eficiência de incorporação foi de 84 % para ANF_{IND} e de 98 % para ANF_{SAQ}, demonstrando assim a altíssima taxa de incorporação tanto para ingredientes ativos hidrofílicos (tais como sulfato de indinavir), quanto hidrofóbicos (tais como saquinavir).

[0061] A formulação ANF manteve-se estável sob refrigeração, uma vez que não houve alteração significativa nos parâmetros analisados após 30 dias.

[0062] A morfologia da formulação ANF está representada nas imagens de microscopia eletrônica, que mais uma vez confirmam a estrutura supramolecular dos anfissomas (Figura 1). Na análise de microscopia óptica sob luz polarizada não foi detectada a presença de cristais na formulação ANF_{IND} (Figura 2a), os quais foram visualizados na análise de solução aquosa de sulfato de indinavir (Figura 2b). As análises de SAXS apresentadas na Figura 3 mostraram que a formulação possui estrutura globular, com dois domínios distintos. O experimento de mucoadesão *in vitro* apresentou índice de mucoadesão de 1,26, indicando que a formulação é mucoadesiva (GILSONI et al, 2015; SOSNICK et al., 2015).

Exemplo 1:

[0063] Os perfis de liberação *in vitro* do sulfato de indinavir a partir dos anfissomas em meios simulados gástrico e intestinal foram avaliados e comparados com uma solução aquosa do fármaco livre (SOL) (Figura 4a e 4b, respectivamente), demonstrando que a invenção é capaz de promover uma liberação sustentada de ingredientes ativos em meio gástrico e intestinal.

CONCLUSÃO

[0064] Os nanocarreadores desenvolvidos nesta invenção apresentam estrutura diferenciada, onde o método de preparação e a combinação específica de componentes determinados resultou na formação de uma estrutura supramolecular formada por um núcleo polimérico catiônico envolto por lipídio anfifílico, com a propriedade inédita de ser capaz de incorporar tanto ingredientes ativos hidrofílicos quanto hidrofóbicos em altíssimas taxas. Como propriedade adicional, observou-se que os anfissomas são mucoadesivos, o que confere vantagens terapêuticas importantes, em particular no que tange a administração pela via oral.

[0065] Além da incorporação de fármacos antirretrovirais apresentados como exemplo aplicado, outros ingredientes ativos hidrofílicos e hidrofóbicos de diferentes classes terapêuticas também podem ser incorporados, além de ingredientes ativos com outras propriedades de interesse (ex.: nutracêuticos, cosméticos e defensivos agrícolas). A via de administração oral proposta para os fármacos-modelo também não é um fator limitante, sendo que outras vias de administração, como tópica, vaginal, retal, oftálmica e intramuscular também podem ser aplicadas.

[0066] As formulações de anfissomas podem ser utilizadas como suspensão para administração oral, tópica, vaginal, retal, oftálmica e intramuscular. Também podem ser incorporadas em formulações semissólidas para administração tópica, vaginal, retal e oftálmica e ainda podem ser liofilizadas para desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas para administração oral e vaginal.

Exemplos de composições:

[0067] - Creme tópico: incorporação de anfissomas contendo ingrediente ativo hidrofílico ou hidrofóbico (5 % v/v) em uma base de creme hidrofílico composto de propilenoglicol, vaselina branca, álcool cetearílico, estearato de glicerila, estearato de PEG 100, ceteth-20, fosfato de sódio monobásico, clorocresol, ácido fosfórico e água purificada;

[0068] - Creme vaginal: incorporação de anfissomas contendo ingrediente ativo hidrofílico ou hidrofóbico (5 % v/v) em creme composto de álcool benzílico, álcool cetearílico, cera de ésteres cetílicos, octildodecanol, polissorbato 60, monoestearato de sorbitano e água purificada;

[0069] - Creme retal: incorporação de anfissomas contendo ingrediente ativo hidrofílico ou hidrofóbico (5 % v/v) em creme composto de álcool benzílico, carbômero 940, colesterol, lecitina hidrogenada, miristato de isopropila, polissorbato 80, propilenoglicol, trietanolamina, acetato de vitamina E e água;

[0070] - Pomada oftálmica: incorporação de anfissomas contendo ingrediente ativo hidrofílico ou hidrofóbico (5 % v/v) em pomada composta de acetato de fenilmercúrio, óleo mineral, vaselina branca, vaselina e álcool de lanolina;

[0071] Além dos fármacos antirretrovirais citados como exemplo, ingredientes ativos de outras classes terapêuticas com características hidrofílicas ou hidrofóbicas também podem ser incorporados no invento. Dentre estes podemos citar ingredientes ativos hidrofílicos como os antifúngicos anfotericina B e clotrimazol, o beta-bloqueador atenolol, o antiviral aciclovir, o antagonista do receptor H₂ cloridrato de ranitidina, o antibiótico isoniazida, entre outros. Assim como, os ingredientes ativos hidrofóbicos antagonistas β-adrenérgicos não seletivos propranolol e timolol, o benzodiazepínico diazepam, o inibidor da bomba de prótons omeprazol, o anti-inflamatório não esteróide naproxeno, o antagonista dos receptores H₁ loratadina e o anti-helmíntico albendazol.

[0072] Ingredientes ativos nutracêuticos hidrofílicos como pectina e ácido ascórbico e hidrofóbicos como ácidos graxos, resveratrol e quitosana também podem ser incorporados aos anfissomas. Outras aplicações dos anfissomas

também incluem a incorporação de cosméticos hidrofílicos como ácido hialurônico e pantenol e hidrofóbicos como ácido azelaico e benzofenona e de defensivos agrícolas hidrofílicos como glifosato e hidrofóbicos como organoclorados.

[0073] 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. Nanocarreador **caracterizado** por compreender o núcleo polimérico catiônico envolto por lipídio anfifílico.
2. Nanocarreador de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** pelo núcleo polimérico catiônico ter massa molar de 32000 a 125000 g/mol, em que os resíduos catiônicos podem ser selecionados do grupo consistindo de grupos nitrogenados, como amônio quaternário, imidazola, guanidina, amina.
3. Nanocarreador, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo núcleo polimérico catiônico ser o eudragit RS 100.
4. Nanocarreador de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** pelo lipídio anfifílico ser um monoglicerídeo com tamanho de cadeia de 6 a 20 carbonos, ou um poliol com tamanho de cadeia de 6 a 20 carbonos, como diglicerídeo com tamanho de cadeia de 6 a 20 carbonos, derivado lipídico de mono-, di-, tri- ou tetrassacarídeo, com tamanho de cadeia hidrofóbica de 6 a 20 carbonos.
5. Nanocarreador, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo lipídio anfifílico ser a monooleína.
6. Composição **caracterizada** por compreender:
 - um ingrediente ativo; e
 - um nanocarreador conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.
7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** por compreender como ingrediente ativo fármacos antirretrovirais, antifúngicos, beta-bloqueadores, antivirais, antagonistas do receptor H₂, antibióticos, ingredientes ativos hidrofóbicos antagonistas β-adrenérgicos não seletivos, benzodiazepínicos, inibidores da bomba de prótons, anti-inflamatórios não esteróides, antagonistas dos receptores H₁, anti-helmínticos, ingredientes ativos nutracêuticos hidrofílicos e hidrofóbicos, cosméticos hidrofílicos e hidrofóbicos, defensivos agrícolas hidrofílicos e hidrofóbicos, ou combinações destes.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** por compreender como ingrediente ativo fármacos antirretrovirais como o sulfato de indinavir, saquinavir, antifúngicos como a anfotericina B e clotrimazol, beta-bloqueadores como o atenolol, antivirais como o aciclovir, antagonistas do receptor H₂ como o cloridrato de ranitidina, antibióticos como a isoniazida, ingredientes ativos hidrofóbicos antagonistas β-adrenérgicos não seletivos como o propranolol e timolol, benzodiazepínicos como o diazepam, inibidores da bomba de prótons como o omeprazol, anti-inflamatórios não esteroides como o naproxeno, antagonistas dos receptores H₁ como a loratadina e anti-helmínticos como o albendazol, como ingredientes ativos nutracêuticos hidrofílicos a pectina e ácido ascórbico e como hidrofóbicos os ácidos graxos, resveratrol e quitosana, como cosméticos hidrofílicos o ácido hialurônico e pantenol, como hidrofóbicos o ácido azelaico e benzofenona e como defensivos agrícolas hidrofílicos o glifosato e hidrofóbicos os organoclorados, ou combinações destes.

9. Processo de obtenção da composição conforme definido em qualquer uma das reivindicações 6 a 8, **caracterizado** por compreender as etapas de:

- a) obtenção de uma fase orgânica contendo o polímero catiônico e o lipídio anfifílico dissolvidos em um solvente orgânico solúvel em água;
- b) adição da fase orgânica obtida na etapa a) à uma fase aquosa contendo tensoativo não-iônico e água;
- c) agitação da mistura obtida na etapa b);
- d) eliminação do solvente orgânico e redução do volume da solução coloidal obtida na etapa c).

10. Processo de obtenção da composição de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo dito tensoativo não-iônico ser selecionado do grupo que compreende polissorbatos, como o polissorbato 80, ou poloxamers, como P407 e P181, ou tensoativos com EHL de 15 a 22 como derivados de sorbitano, éteres graxos de etilenoglicóis, álcoois graxos de etilenoglicóis com tamanho de cadeia de até 18 carbonos.

11. Processo de obtenção da composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, **caracterizado** pelo dito solvente orgânico solúvel em água ser selecionado do grupo que compreende a acetona, álcoois de cadeia curta como metanol, etanol, propanol, outros solventes como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, glicerol, solventes clorados como clorofórmio e diclorometano ou combinações dos mesmos.

12. Processo de obtenção da composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, **caracterizado** pelo lipídio anfifílico estar presente na faixa de 16,5 a 33 mg/mL (m/v), o polímero catiônico estar na faixa de 7,5 a 13 mg/mL (m/v) e o tensoativo não-iônico na faixa de 5 a 10 mg/mL (m/v).

13. Uso do nanocarreador conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 **caracterizado** por ser para a preparação de uma composição farmacêutica, nutracêutica, cosmética ou com aplicação em agropecuária.

14. Uso do nanocarreador de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** por ser para a preparação de uma composição administrada por via oral, tópica, vaginal, retal, oftálmica ou intramuscular.

FIGURAS

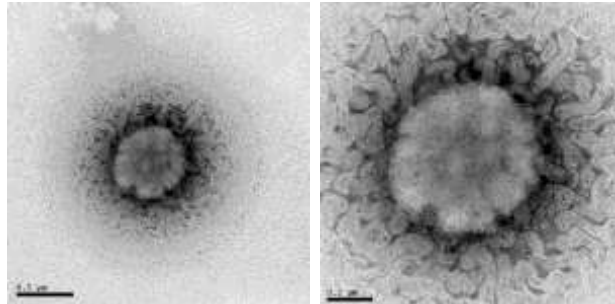


Figura 1

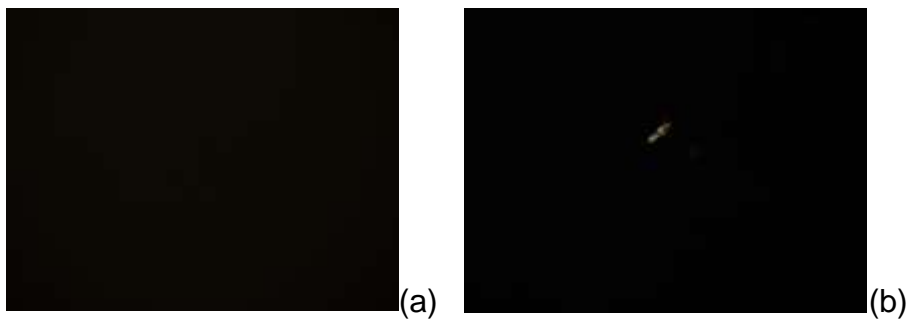


Figura 2

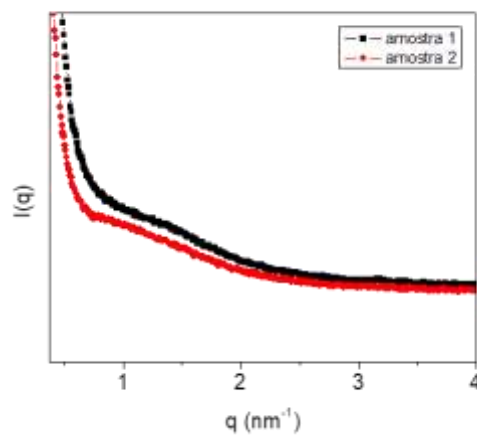


Figura 3

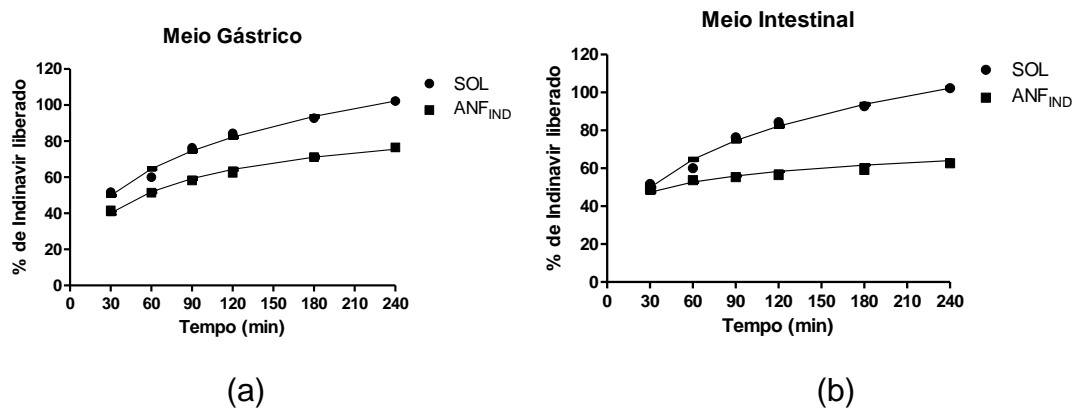


Figura 4

Resumo

NANOCARREADOR, COMPOSIÇÃO, PROCESSO DE OBTENÇÃO E USO DO MESMO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, NUTRACÊUTICA, COSMÉTICA OU COM APLICAÇÃO EM AGROPECUÁRIA

A presente invenção descreve um nanocarreador que possibilita incorporação tanto de ingredientes ativos hidrofílicos ou hidrofóbicos, em altíssimas taxas, mantendo-se uma estrutura biocompatível, estável frente a meios diluídos de diferentes valores de pH e capaz de liberar sustentadamente os ingredientes ativos. Assim como composição compreendendo o dito nanocarreador, processo de obtenção do mesmo e usos. A presente invenção se situa nos campos da Química e Farmácia.