



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 102016000018-1

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 102016000018-1

(22) Data do Depósito: 04/01/2016

(43) Data da Publicação Nacional: 02/05/2018

(51) Classificação Internacional: A61L 15/32; A61L 15/64.

(52) Classificação CPC: A61L 15/32; A61L 15/64.

(54) Título: CURATIVO APLICADOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS

(73) Titular: UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 34621748000123. Endereço: RUA AUGUSTO CORRÊA, 1, CIDADE UNIV. JOSÉ DA SILVEIRA NETTO, GUAMÁ, Belém, PA, BRASIL(BR), 66075-110, Brasileira; FUNDAÇÃO AMAZÔNIA DE AMPARO A ESTUDOS E PESQUISAS, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 09025418000128. Endereço: TRAVESSA NOVE DE JANEIRO, 1686 - SÃO BRÁS, Belém, PA, BRASIL(BR), 66060-575, Brasileira; AMAZONIA BIOTECH - BIOTECNOLOGIA DA AMAZONIA PARA APLICAÇÕES MEDICAS E BIOMEDICA LTDA - ME, Microempresa assim definida em lei. CGC/CPF: 18656713000173. Endereço: RUA AUGUSTO CORREA SN, CAMPUS UNIVERSITÁRIO, GUAMÁ, Belém, PA, BRASIL(BR), 66075-110, Brasileira

(72) Inventor: CARLOMAGNO PACHECO BAHIA; IVANIRA AMARAL DIAS; ANDRÉA LIMA DE SÁ; ANTÔNIO PEREIRA JUNIOR.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 04/01/2016, observadas as condições legais

Expedida em: 23/03/2021

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

CURATIVO APLICADOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS

001 - O presente Relatório Descritivo tem por objetivo a obtenção da patente de invenção do processo produtivo e produto obtido para CURATIVO APLICADOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS, com o nome fantasia AMAZONIA SKIN PLA, utilizando ácido *poli-l-lático* (PLA).

002 – Os poli (lactides) são de grande interesse, pois são hidroliticamente instáveis e são degradados por células cultivadas *in vitro*, como também *in vivo*, com lançamento de subprodutos atóxicos. Estes poliésteres alifáticos têm um grande alcance de biodegradação: a meia-vida deles pode variar de vários dias a vários anos e pode ser modulada pela copolimerização de monômeros relacionados em várias razões molares. Polímeros e copolímeros de láctides são usados na medicina em suturas biodegradáveis, órgão artificial, transporte de drogas e próteses reabsorvíveis (Jahno, 2005).

003 – O ácido poli-lático (PLA), devido a suas características de biocompatibilidade, bioreabsorção, baixa ou nenhuma toxicidade e alto desempenho mecânico, além de ser produzido com custo próximo ao dos polímeros comercializados, aqui atualizado para produzir biomembranas compatíveis com tecidos humanos. O ácido poli-lático (PLA) é um poliéster alifático linear e se degrada através da hidrólise de suas ligações éster por ceder oligômeros e monômeros de baixo peso molecular solúveis em água. O grupo metil extra na unidade repetitiva do ácido *poli-lático* (PLA) faz com que este tenha maior hidrofobicidade e uma menor taxa de hidrólise. Devido a essa baixa hidrofobicidade, é necessário aplicar uma técnica para modificação de superfície. Essa modificação pode ser realizada por enxerto químico, radiação de alta energia e ultravioleta, sendo que esses tratamentos atacam as propriedades de massa e não são tecnologias limpas (Jahno, 2005; MOTTA, 2006).

004 – A Biomembrana Amazonia Skin PLA é composta por um polímero alifático biodegradável e poderá ser utilizado para várias aplicações biomédicas, tais como andaimes de engenharia de tecidos, como gaze para proteção de feridas ou ainda pode ser utilizado como fio de sutura. Embora o ácido poli-lático (PLA) seja conhecido por ser biocompatível, ele é amplamente

utilizado no campo das ciências biomédicas. Portanto, os polímeros biodegradáveis e hidrófilos estão recebendo considerável atenção devido à sua importância crescente neste domínio.

005 - As Biomembrana Amazonia Skin PLA serão utilizadas extensivamente para o fornecimento controlado de drogas, proteína e de peptídeos, para a fabricação de dispositivos médicos e curativos de feridas, utilizados em lesões dos tecidos.

006 - Esse dispositivo permite que drogas sejam liberadas de maneira linear quando comparados a outras biomembranas que não veiculam fármacos como a BIOMEMBRANA PARA TRATAMENTO DE QUEIMADURAS, PROCESSO DE FABRICAÇÃO E PRODUTO OBTIDO (Processo PI 0805153-4) e a MEMBRANA, BIOHIDROGEL E FORMULAÇÕES COSMÉTICAS A BASE DE BIOMATERIAIS APLICADOS NA RECUPERAÇÃO CUTÂNEA COM LESÕES PROVOCADAS POR MEIO DE DERMOABRASÃO, FERIDAS E QUEIMADURAS PROFUNDAS, HIGIENE E HIDRATAÇÃO DO CORPO E PROCESSOS DE OBTENÇÃO DOS BIOMATERIAIS, EXOPOLISSACARÍDEOS INSOLÚVEL (BIOMEMBRANA) E DE EXOPOLISSACARÍDEOS SOLÚVEIS (Processo PI 0602076-3), melhorando assim a eficiência do tratamento farmacológico (ZATTERA et al, 2005; KIM et al, 2004; RECINOS at al, 2006; SMITH et al, 2004).

007 - O emprego do polímero de ácido poli-lactico (PLA) pela engenharia biomédica já é uma realidade atual, estimulando inúmeras discussões a respeito de sua eficácia ou dos possíveis riscos que o material poderia apresentar dentro do organismo humano. Contudo, a maioria dos especialistas afirma que o material não apresentaria riscos, sendo biologicamente inerte (ZATTERA et al, 2005; KIM et al, 2004; RECINOS at al, 2006; SMITH et al, 2004).

008 – Diferente da biomembrana adequada para uso na substituição, reconstrução, indução de angiogênese, neoformação ou regeneração de tecidos ou órgãos humanos e animais, material substituto, uso da biomembrana e suporte para o crescimento de microorganismos e células (PROCESSO PI 9604371-7), a Amazonia Skin PLA não é formada por células e sim formada por encadeamento polimérico de ácido poli-láctico, portanto, por

sí só não é suficiente para indução de recuperação de tecidos. Faz-se necessário o adição de droga de interesse.

009 - Aplicação da biomembrana de Ácido poli-lático Amazonia Skin PLA - Informações gerais sobre o DISPOSITIVO AMAZONIA SKIN PLA: os tecidos de PLA serão fornecidos pela indústria têxtil, num formato de malha semelhante à tecido. Com a finalidade de remover contaminantes, já que estes influenciam no tratamento da superfície de tecido e tendem a alterar também as propriedades superficiais desejadas (molhabilidade, energia livre e adesão), o material receberá tratamento para ser esterelizado.

010 - A fibra de têxtil produzida com ácido poli-lático, utilizado para a formulação da malha, apresentava uma consistência uniforme e translúcida quando observada em microscopia de transmissão de luz, porém quando as fibras são associadas formam um fio que apresenta a coloração branca leitosa. A malha possui coloração branca, onde pode se observar a tecelagem dos fios em formato losangular.

011 - FIGURA 1 mostra a estrutura da fibra de ácido poli-lático, onde verificamos a característica de transparência da fibra (translucidez quando observada em microscopia de transmissão de luz) que constitui o fio em Numero 01.

012 - FIGURA 2 mostra a estrutura da fibra de ácido poli-lático em Numero 01 e a união das fibras para a formação do fio que irá servir de base para a estruturação da malha em Numero 02. O fio apresenta coloração escurecida na imagem devido à densidade óptica apresentada interferindo na aquisição da imagem por microscopia óptica.

013 - FIGURA 3 mostra a organização da trama em formato losangular, com detalhes em Numero 01, da malha de ácido poli-lático que servirá de base para a BIOMEMBRANA AMAZONIA SKIN PLA; esta malha foi saturada com compostos bioativos e entrará em contato com o tecido lesionado. Ao final do tratamento, a malha será absorvida pelas células que compõem o tecido lesionado.

014 - O substrato foi previamente lavado. Essa lavagem foi realizada de acordo com as normas ISO 105-E01: 2013, a temperatura de 40°C durante 30 minutos, com 1% de detergente não iônico e razão de banho de 100:1. Em

seguida, as amostras foram cortadas e condicionadas de acordo com as normas ASTM D1776 antes do processamento. Para a escolha do detergente levou-se em conta o nível de ataque químico ao material, ou seja, o mesmo deve realizar a remoção dos contaminantes, não reagindo com a estrutura base da AMAZONIA SKIN PLA.

015 - A membrana de ácido poli-lático (PLA) terá a adaptação de tamanho (largura e comprimento) por corte com tesoura esterilizada, em proporções variadas, adequadas à necessidade da lesão a ser tratada, posteriormente a mesma foi embalada em papel grau cirúrgico auto selante e esterilizada por temperatura e pressão através do processo de autoclavagem e secagem em estufa.

016 - Após a esterilização, realizamos o processo de permeabilização do tecido através de banho por ultra violeta, 30 minutos em cada face da membrana, a uma distância de aproximadamente 50 centímetros da fonte de raios ultravioletas, posteriormente, as mesmas serão armazenadas em placas de Petri previamente esterilizadas. A luz ultravioleta, em particular, possui uma profundidade de penetração limitada, no entanto a alta absorção UV pelos polímeros construídos a partir de monômeros de ácido poli-lático propicia a quebra de ligações e alterações das propriedades dos mesmos. A modificação da superfície depende fortemente do comprimento da radiação ultravioleta, geralmente entre comprimentos de onda entre 250nm e 400nm, e da presença de oxigênio, que no caso do ácido poli-lático apresenta uma dupla ligação com o oxigênio em sua porção terminal. O banho com luz ultra-violeta inicia um processo de ionização que facilitará a molhabilidade do tecido favorecendo a sua saturação dos compostos bioativos ou drogas que possuam ação farmacologia comprovada. A radiação UV irá favorecer o processo de biodegradação das cadeias de ácido poli lático iniciando o processo que terminará no organismo biológico onde o mesmo terminará o processo de degradação liberando compostos sub atóxicos e imunologicamente inertes.

017 - A interação da BIOMEMBRANA AMAZONIA SKIN PLA com compostos bioativos. Após o processo de banho de ultravioleta as membranas são acrescidas com soluções estéril de compostos bioativos por aplicação sobre a superfície até completo absorção pelo tecido; a proporção de fármacos

obedecer a concentrações estimadas de uso definidas previamente por cálculos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, por conseguintes as membranas são colocadas e estufa a 37°C para a processo de evaporação do diluente farmacológico.

018 - O curativo aplicador de compostos bioativos, BIOMEMBRANA AMAZONIA SKIN PLA, é toxicologicamente inerte. Elas são resistentes a ataques da maioria dos ácidos aquosos e bases, a temperaturas ambientes, mas podem ser atacadas por ácidos de oxidação fortes, a altas temperaturas. A BIOMEMBRANA AMAZONIA SKIN PLA podem ser dissolvida, particularmente por hidrólise se tornando apta para a ser absorvida pelo organismo ao passo se sofrerá degradação natural em compostos sub atóxicos. A Biomembrana AMAZONIA SKIN PLA não deve ser exposta diretamente à luz solar, por longos períodos de tempo, a menos que um estabilizador ultravioleta seja utilizado.

019 - Para avaliar a compatibilidade da BIOMEMBRANA AMAZONIA SKIN PLA com tecidos biologicamente ativos, realizamos uma ensaio no qual o polímero da BIOMEMBRANA AMAZONIA SKIN PLA foi colocada para interagir com células RAW 264.7 (macrófagos modificados originados de camundongos). Os fios constituintes da BIOMEMBRANA AMAZONIA SKIN PLA interagiram com as células, servindo de arca-bolso para seu crescimento uma vez que estas se depositaram ao longo do mesmo, mas apesar do processo de interação não houve ativação destas, uma vez que é característica da RAW 264.7 apresentar morfologia estrelada em contato com substâncias reativas indutoras de resposta imunológica, pois essas células possuem a característica de serem apresentadoras de antígeno sendo importantes em montar/desencadear respostas imunes no organismo e reações adversas. Portanto o nosso procedimento não apresentou contaminação e não alterou as propriedades biologicamente inertes da BIOMEMBRANA AMAZONIA SKIN PLA.

020 - FIGURA 4 mostra Numero (1) as células de RAW 264.7 com 3 horas de interação com a fibra de ácido poli-lático, podemos verificar no Numero (2) que as células de RAW 264.7 (1) se aderiram a fibra de ácido poli-lático (2).

021 - FIGURA 5 Numero (1) mostra as células RAW 264.7 proliferando sobre a fibra de ácido poli-lático.

023 - Preparação do curativo aplicador de compostos bioativos, a Biomembrana: A AMAZONIA SKIN PLA será apresentada em duas formas: a forma livre onde será fixada a área de lesão através da utilização de um elástico de fixação de curativos como ilustrado na Figura 6 Numero (1) e Figura 7, Numero (1) ou da forma conjugada à fita adesiva porosa como demonstrado na Figura 8 Numero (1) e (2).

024 - FIGURA 6 modelo de utilização da malha de ácido poli-lático PLA para a liberação de compostos bioativos como curativo para região de membro superior.

025 - FIGURA 7 modelo demonstrando a utilização do curativo de ácido poli-lático (PLA) para a liberação de compostos bioativos em lesões de membros inferiores

026 - FIGURA 8 modelo demonstrativo do curativo de ácido poli-lático(PLA) para a liberação lenta de compostos ativos conjugados a fita adesiva porosa. Em (1) apresentamos a malha de ácido poli-lático (A) e em (2) temos a fita adesiva porosa.

REINVINDICAÇÕES

1. CURATIVO APLICADOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS utilizando ácido *poli-l-lático(PLA)*, caracterizado pelo fato de compreender o processo de preparação do produto que é degradada por células cultivadas *in vitro* e também *in vivo*, com lançamento de subprodutos atóxicos no meio e pode ser usada para liberação lenta de compostos bioativos nos tecidos humanos que compõe o corpo.

2. CURATIVO APLICADOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS, processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ácido poli-lático é um poliéster alifático linear que, em contato com tecidos humanos, degrada-se através da hidrólise de suas ligações éster por ceder oligômeros e monômeros de baixo peso molecular solúveis em água..

3. CURATIVO APLICADOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS, o dispositivo definido nas reivindicações 1 e 2 é caracterizado pelo fato de não provocar reatividade imune, portanto, é um material biocompatível com tecidos humanos.

4. CURATIVO APLICADOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS, dispositivo de acordo com a reivindicação 3, é caracterizado pelo fato de ser composta por um polímero alifático biodegradável e poderá ser utilizado para várias aplicações biomédicas, tais como andaimes de engenharia de tecidos, como gaze para proteção de feridas ou ainda pode ser utilizado como fio de sutura pelo fato de liberar lenta e gradualmente os fármacos contidos nas microcápsulas (ou micro ambientes) (Figuras 1, 2, 3 e 4) e pode ser usado como implante de longa duração.

5. CURATIVO APLICADOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS, dispositivo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de sua utilização extensiva para o fornecimento controlado de drogas, proteína e de peptídeos, para a fabricação de dispositivos médicos e curativos utilizados em lesão dos tecidos de órgão humanos e em outros animais.

6. CURATIVO APLICADOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS, dispositivo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por permitir que drogas, com diferentes pesos moleculares, sejam liberadas de maneira linear quando comparados a outras biomembranas que não veiculam fármacos.

7. CURATIVO APLICADOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS, dispositivo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de ser formada por fibras de ácido poli-lático, semelhante às fibras de têxteis estas fibras são juntadas para formar fio que, por sua vez, é utilizado para a formulação da malha, apresenta uma consistência uniforme e translúcida quando observada em microscopia de transmissão de luz (Figura 1, 2 e 3), porém quando as fibras são associadas formam um fio que apresenta a coloração branca leitosa (Figura 3).

8. CURATIVO APLICADOR DE COMPOSTOS BIOATIVOS, dispositivo de acordo com a reivindicação 7, é caracterizado pelo fato de sua adaptação de tamanho, largura e comprimento (Figuras 5, 6 e 7) por corte com material cortante livre de contaminantes e microorganismos, os tamanhos serão em proporções variadas, adequadas à necessidade da lesão a ser tratada, posteriormente a mesma foi embalada em papel grau cirúrgico auto selante e esterilizada por temperatura e pressão através do processo de autoclavagem e secagem em estufa.

Figura 1

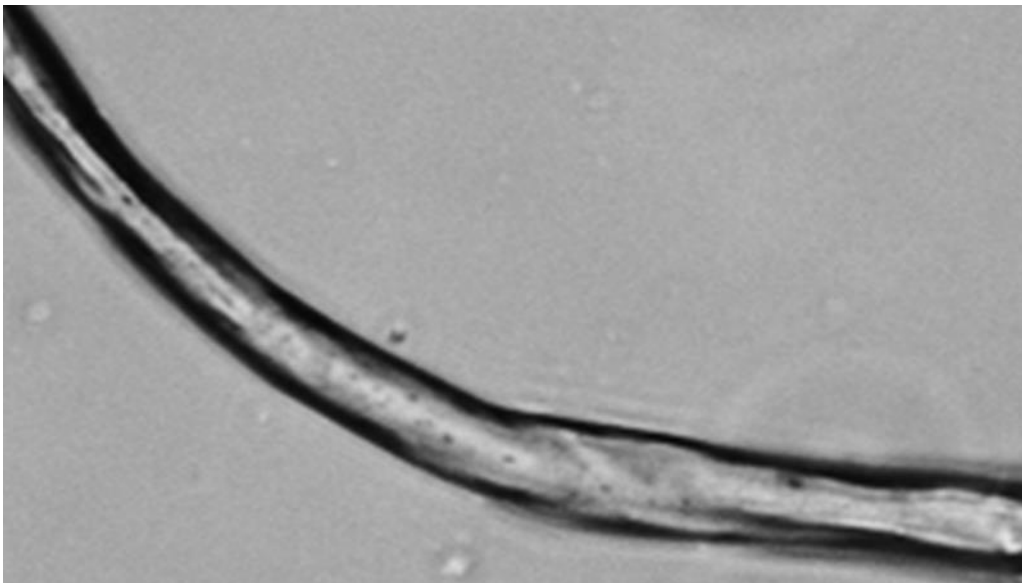


Figura 2

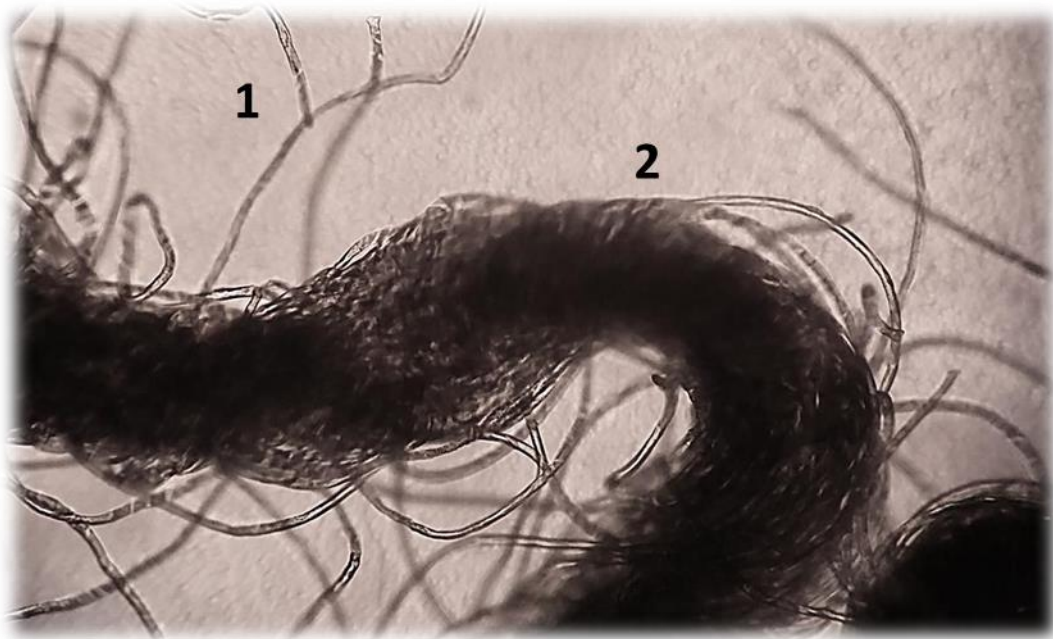


Figura 3



Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7



Figura 8

