



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

(21) BR 102017023175-5 A2



(22) Data do Depósito: 26/10/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 04/06/2019

(54) Título: IMPLANTE COM RESERVATÓRIO CONTENDO MICROPOROS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA PARA APLICAÇÃO SUBDÉRMICA COM PROPRIEDADES TERMOELÁSTICAS E TERMOSTÁTICA E USO DO DITO IMPLANTE

(51) Int. Cl.: A61M 31/00; A61K 9/00.

(71) Depositante(es): RODRIGO OTAVIO SARRAFF BERGER.

(72) Inventor(es): RODRIGO OTAVIO SARRAF BERGER.

(57) Resumo: A presente invenção pertence ao campo dos implantes hormonais subdérmicos, mais particularmente a invenção trata de um reservatório de silicone, elastômero com nanopartículas de prata. De forma mais específica a invenção trata um implante com reservatório contendo microporos de liberação prolongada para aplicação subdérmica com propriedades termoelásticas e termostática constituído por uma blenda polimérica compreendendo um polímero de silicone e um elastômero, com adição de íons de prata na escala de 5 a 15 nm/ml incorporados à cadeia polimérica do silicone, sendo a adição de íons de prata preferencialmente na escala de 10 nm/ml.

**IMPLANTE COM RESERVATÓRIO CONTENDO MICROPOROS DE LIBERAÇÃO
PROLONGADA PARA APLICAÇÃO SUBDÉRMICA COM PROPRIEDADES
TERMOELÁSTICAS E TERMOSTÁTICA E USO DO DITO IMPLANTE**

Campo de Invenção

[001] A presente invenção pertence ao campo dos implantes hormonais subdérmicos, mais particularmente a invenção trata de um reservatório de silicone, elastômero e nanopartículas de prata em escala de 10 nm/ml de Polidimetilsiloxano (PDMS). O referido reservatório tem a forma de um tubo e possui silicone com microporos que proporcionam liberação de microesferas do composto contido no dito implante.

Histórico da Invenção

[002] A presente invenção tem com o objetivo proporcionar um implante subdérmico de liberação controlada de medicamentos para o tratamento de irregularidades menstruais, sintomas de tensão pré-menstrual e dores pélvica, entre outros sintomas relacionados à endometriose.

[003] É comum o uso, de forma contínua, de contraceptivos orais combinados, compostos pelos hormônios estrogênio e progesterona, com a finalidade de cessar a menstruação e, dessa forma, evitar os sintomas mencionados. Um método alternativo também já utilizado consiste na inserção de um dispositivo intrauterino (DIU) hormonal, normalmente contendo o hormônio levonogestrel.

[004] Este endoceptivo é colocado dentro do útero e, através de um pequeno reservatório, libera de maneira lenta e progressiva o sal de levonogestrel, devendo ser substituído após o período de cinco anos. Apesar de eficaz para evitar os sintomas de endometriose e como método contraceptivo, diversas

pacientes relatam efeitos adversos, como sensibilidade mamária, irregularidade menstrual, sangramentos de escape e em alguns casos, o aparecimento de cistos produtores de estrogênio, que necessitam ser retirados cirurgicamente.

[005] Buscando evitar esses efeitos adversos, médicos desenvolveram outro tratamento hormonal, utilizado principalmente para prevenção de cistos. Um dos fatores considerados na elaboração do tratamento foi evitar a utilização do hormônio estrogênio e similares, já que esse está associado a maiores riscos tromboembólicos, como acidente vascular cerebral (AVC) ou trombose. Esse tratamento consiste em um implante do hormônio gestrinona e apresenta bons resultados para interrupção da menstruação e a consequente melhora de sintomas da endometriose, funcionando também como método contraceptivo.

[006] Entretanto, ainda é um método restrito a maior parte da população. Além disso, também foram relatados efeitos adversos derivados do implante de gestrinona, principalmente efeitos androgênicos, como maior crescimento de pelos, engrossamento da voz, retenção de líquidos e aumento de peso. Ademais, há impossibilidade de retirada do implante após colocação, tendo em vista as dimensões micrométricas e por ser composto por material bioabsorvível. Caso a paciente não se adapte ao método, deve esperar o tempo natural de degradação do implante (de no mínimo quatro meses) para cessação dos efeitos.

[007] Considerando os efeitos adversos e impossibilidade de remoção do implante, iniciou-se o desenvolvimento do implante da presente invenção, utilizando polímeros de silicone como material, a fim de que não fosse bioabsorvível e pudesse ser retirado em qualquer momento, de acordo com o desejo da paciente e recomendação médica. Partindo de um polímero de silicone, sendo este preferencialmente o polidimetilsiloxano, foram adicionados

outros componentes para promover vantagens ao reservatório. Foi formada uma blenda entre o polímero de silicone e um polímero elastômero a fim de promover uma maior flexibilidade ao implante, permitindo a liberação prolongada dos hormônios nele contidos.

[008] Além disso, os polímeros utilizados são resistentes a variação de temperatura como consequência de suas características químicas, não tendo seu funcionamento comprometido pela variação da temperatura corporal. Por fim, foram acrescentadas nanopartículas de prata à cadeia de silicone, com a finalidade de promover uma ação anti-inflamatória e antimicrobiana, sendo testadas diversas concentrações até se encontrar uma concentração ideal que não afeta as propriedades da blenda polimérica e do material final.

Estado da Técnica

[009] O documento de patente US3279996 descreve um implante terapêutico confeccionado de polisiloxano, desenhado para liberação controlada de medicamentos para ser implantado em órgão-alvo. Esse implante foi concebido para uso animal, sem maiores preocupações com a adaptação de pacientes.

[010] Já o implante subdérmico de liberação controlada da invenção aqui ensinada tem como objetivo a utilização em seres humanos, além de proporcionar uma melhor adaptação dos pacientes ao tratamento, com vantagens aos outros métodos já utilizados. Para isso, é utilizada uma blenda entre o polímero de silicone e um polímero elastômero, promovendo uma maior flexibilidade ao implante, além da inserção de nanopartículas de prata, a fim de garantir um efeito antimicrobiano.

[011] O documento de patente US5756115 revela um implante subdérmico retangular com um núcleo central composto de uma base polimérica sintética,

como polidimetilsiloxano, laterais intermediárias preparadas a partir de materiais poliméricos naturais ou sintéticos, como a celulose e uma camada externa preparada a partir de polímeros naturais ou sintéticos que permitam a difusão do medicamento.

[012] Já o implante subdérmico de liberação controlada da presente invenção se difere desse implante do estado da técnica por ser composto de uma blenda entre o polímero de silicone e um polímero elastômero promovendo uma maior flexibilidade ao implante. O acréscimo de nanopartículas de prata também garante um efeito antimicrobiano.

[013] O documento de patente KR100445248A1 descreve um composto a base de polisiloxano, contendo pelo menos um metal monovalente ou bivalente como grupamento na molécula de siloxano, podendo ser esse metal cobre, prata, zinco, magnésio, cálcio ou sódio. O objetivo da adição do metal é conferir propriedades antimicrobianas ao material. Entretanto, o implante subdérmico de liberação controlada aqui ensinado é composto por uma blenda entre o polímero de silicone e um polímero elastômero, promovendo uma maior flexibilidade ao implante. Há também o acréscimo de nanopartículas de prata complexadas com o polímero, mas não ligadas quimicamente ao monômero, para garantir uma ação bactericida sem interferir nas características físicas do implante, utilizando a concentração de 10 nanômetros de prata por cada mililitro de polímero de silicone, diminuindo em no máximo 10% o escoamento do medicamento pelos microporos (se comparado ao implante sem prata).

Sumário da Invenção

[014] A presente invenção ensina um implante com reservatório contendo microporos de liberação prolongada para aplicação subdérmica com propriedades termoelásticas e termostática constituído por uma blenda

polimérica compreendendo um polímero de silicone e um elastômero, com adição de íons de prata na escala de 5 a 15 nm/ml incorporados à cadeia polimérica do silicone, sendo a adição de íons de prata preferencialmente na escala de 10 nm/ml.

[015] O polímero de silicone do presente implante em forma de tubo é preferencialmente polidimetilsiloxano.

[016] O implante com reservatório contendo microporos de liberação prolongada para aplicação subdérmica possui formato cilíndrico com altura de 30 a 50 mm de altura e de 1 a 3 mm de diâmetro, sendo a altura preferencial do cilindro de 40 a 45 mm de altura e 2 mm de diâmetro.

[017] A superfície externa do implante é ainda revestida com silanol (SiOH).

[018] A invenção ainda ensina um uso do implante no tratamento hormonal, preferencialmente para tratar a endometriose.

Breve descrição das Figuras

[019] A figura 1 mostra o implante com reservatório com microporos para liberação prolongada, sendo este um tubete de silicone de forma cilíndrica, com dimensões preferenciais de 30 a 50 mm de altura e de 1 a 3 mm de diâmetro.

Descrição detalhada da Invenção

[020] O implante em forma de tubo de silicone aqui ensinado possui propriedades termoelásticas e termostáticas ou termofixa. A fim de se alcançar os efeitos aqui descritos, utiliza-se um polímero orgânico polidimetilsiloxano, polida linear de dimethylsiloxane, inerte, atóxico e não inflamável.

[021] O presente tubo não altera sua forma com altas e baixas temperaturas, em vista de suas propriedades viscoelásticas à alta temperatura. A superfície externa é revestida com silanol (SiOH) a fim de que, por um determinado tempo, haja um efeito hidrofílico. Os implantes em forma de tubos possuem dureza intermediária, com capacidade de elasticidade. A elasticidade proporciona aumento de seu diâmetro para que possa comportar de 140 a 160 mg de sal medicamentoso.

[022] Os tubos de silicone possuem prata na escala nanométrica, que influencia em aproximadamente em somente 10% da biodinâmica funcional do tubo. O tubete é incolor, podendo possuir tom ligeiramente amarelado em função da inserção da prata.

[023] O implante de silicone com elastômero possui microporos para proporcionar a liberação de microesferas do sal a ser usado no interior do tubo. A liberação, por meio de microporos do silicone, é feita de maneira gradativa e prolongada.

[024] O reservatório em forma de um tubo cilíndrico precisa ter propriedade elásticas, sendo capaz de proporcionar passagem do sal micronizado pelos microporos do silicone. A liberação ocorrerá em um período entre 6 a 12 meses. Ou seja, a presente invenção proporciona um implante subdérmico que libera a medicação de forma constante e prolongada, com ação bactericida.

[025] A invenção trata de um tubo cilíndrico silástico, para receber uma combinação de hormônios de aplicação usualmente subcutânea.

[026] A principal finalidade do implante aqui ensinado é o tratamento mais seguro e eficiente da Endometriose, além do tratamento de outras patologias associadas.

[027] O presente implante em forma de tubo de silicone é apropriado para esterilização por raios gama em altas temperaturas, sendo este considerado o melhor método de esterilização praticado na área de dispositivos médicos.

[028] Dessa forma, o implante da presente invenção tem particularidade, como a colocação da prata na escala nanométrica no siloxano, não comprometendo mais que 10% da biomecânica do implante.

[029] A prata nesta escala tem proporciona o efeito de inibir fatores pró-inflamatórios locais, também tem efeito bactericida. Sendo assim, a presente invenção proporciona menor risco de encapsulamento e rejeição do implante. Esse reservatório de preferencialmente 4,5cm terá propriedade termoelástica e não sofrerá alteração em sua funcionalidade com a colocação de até 140 – 160 mg de sais em seu interior. Os implantes serão removidos após 12 meses.

[030] Para cada paciente até 70kg será usado uma unidade. Neste implante são inseridos os sais padronizados e estudados individualmente.

[031] A presente invenção ensina então um implante com reservatório contendo microporos de liberação prolongada para aplicação subdérmica com propriedades termoelásticas e termostática constituído por uma blenda polimérica compreendendo um polímero de silicone e um elastômero, com adição de íons de prata na escala de 5 a 15nm/ml incorporados à cadeia polimérica do silicone, sendo a adição de íons de prata preferencialmente na escala de 10nm/ml, onde o polímero de silicone do presente implante em forma de tubo é preferencialmente polidimetilsiloxano.

[032] O presente implante pode ser utilizado para várias medicações, não hormonais, para a liberação prolongada de medicação em pacientes que

tenham a necessidade de receber medicação por via oral de forma contínua. Logo, os tratamentos de longo prazo, poderão ser feitos de maneira mais prática, além de ter o seu custo também otimizado.

REIVINDICAÇÕES

- 1) Um implante com reservatório contendo microporos de liberação prolongada para aplicação subdérmica com propriedades termoelásticas e termostática **caracterizado por** ser constituído por uma blenda polimérica compreendendo um polímero de silicone e um elastômero, com adição de íons de prata na escala de 5 a 15nm/ml incorporados à cadeia polimérica do silicone.
- 2) O implante com reservatório contendo microporos de liberação prolongada para aplicação subdérmica com propriedades termoelásticas e termostática, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** do polímero de silicone ser polidimetilsiloxano.
- 3) O implante com reservatório contendo microporos de liberação prolongada para aplicação subdérmica com propriedades termoelásticas e termostática, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato da adição de íons de prata ser preferencialmente na escala de 10nm/ml.
- 4) O implante com reservatório contendo microporos de liberação prolongada para aplicação subdérmica com propriedades termoelásticas e termostática, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do reservatório possuir formato cilíndrico com altura de 30 a 50 mm de altura e de 1 a 3 mm de diâmetro.
- 5) O implante com reservatório contendo microporos de liberação prolongada para aplicação subdérmica com propriedades termoelásticas e termostática, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** fato da altura preferencial do cilindro ser de 40 a 45 mm de altura preferencial de 2 mm de diâmetro.

- 6) O implante com reservatório contendo microporos de liberação prolongada para aplicação subdérmica com propriedades termoelásticas e termostática, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato da superfície externa do implante ser revestida com silanol (SiOH).
- 7) Um uso do implante da reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de ser utilizado no tratamento hormonal.
- 8) O uso do implante, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo** fato de tratar a endometriose.

Fig. 1

RESUMO**IMPLANTE COM RESERVATÓRIO CONTENDO MICROPOROS DE LIBERAÇÃO
PROLONGADA PARA APLICAÇÃO SUBDÉRMICA COM PROPRIEDADES
TERMOELÁSTICAS E TERMOSTÁTICA E USO DO DITO IMPLANTE**

A presente invenção pertence ao campo dos implantes hormonais subdérmicos, mais particularmente a invenção trata de um reservatório de silicone, elastômero com nanopartículas de prata. De forma mais específica a invenção trata um implante com reservatório contendo microporos de liberação prolongada para aplicação subdérmica com propriedades termoelásticas e termostática constituído por uma blenda polimérica compreendendo um polímero de silicone e um elastômero, com adição de íons de prata na escala de 5 a 15 nm/ml incorporados à cadeia polimérica do silicone, sendo a adição de íons de prata preferencialmente na escala de 10 nm/ml.