

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0803807-4 A2**



(22) Data de Depósito: 21/08/2008
(43) Data da Publicação: 22/06/2010
(RPI 2059)

(51) *Int.Cl.:*

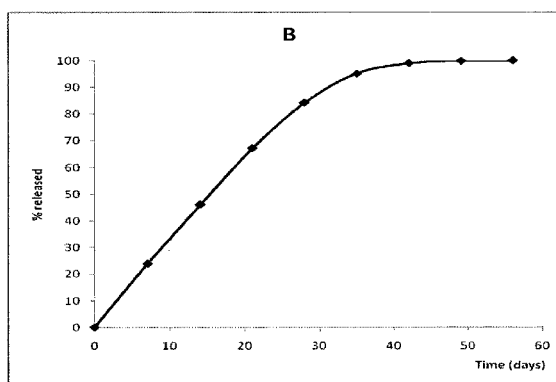
A61K 9/00
A61K 31/573
A61K 31/722

(54) Título: **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS E PRODUTO**

(73) Titular(es): Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

(72) Inventor(es): Andre Augusto Gomes Franco , Armando da Silva Cunha Junior

(57) Resumo: A presente invenção descreve um processo de obtenção do dispositivo de liberação controlada de fármacos lipofílicos e um dispositivo de liberação controlada de fármacos lipofílicos que compreende um filme multicamada constituído por uma camada de polímero biodegradável e outra de polímero contendo o fármaco disperso.



**PI0803807-4**

Processo de obtenção de filme multicamada de liberação controlada de fármacos lipofílicos e produto

A presente invenção descreve um processo de obtenção do dispositivo de liberação controlada de fármacos lipofílicos e um dispositivo de liberação controlada de fármacos lipofílicos que compreende um filme multicamada constituído por uma camada de polímero biodegradável e outra de polímero contendo o fármaco disperso.

Existe uma tendência atual em se adotar a administração de medicamentos segundo as técnicas de liberação controlada de fármacos. Esses sistemas podem permitir uma liberação contínua, constante e prolongada do princípio ativo, mantendo um nível constante no organismo do paciente, evitando assim efeitos colaterais provocados por superdosagem, que podem ocorrer na administração convencional.

A liberação de fármacos no local de ação utilizando dispositivos de liberação adequados apresenta vantagem sobre o sistema convencional de liberação de fármacos (por via oral). Nos últimos anos tem sido demonstrado que a liberação de fármacos no local de ação incrementa a eficiência do tratamento bem como diminui a toxicidade na utilização de fármacos antineoplásicos, por exemplo. Uma das formas de liberação controlada de fármacos no local de ação é através do uso de sistemas matriciais.

Sistemas matriciais são sistemas elaborados com o intuito de prolongar a liberação de um fármaco, dissolvido ou disperso em um suporte resistente à degradação. São considerados dispositivos monolíticos, nos quais o fármaco é disperso em uma matriz polimérica e sua liberação é controlada por difusão a partir dessa matriz (PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. 3.ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990. v.3.).

Em contato com um meio aquoso, uma matriz polimérica hidrofílica gradualmente começa a hidratar-se da periferia em direção ao centro, formando uma massa gelatinosa intumescida, a qual controla a difusão de moléculas do fármaco, através do material polimérico, em direção ao sistema aquoso. A liberação do princípio ativo depende do seu poder de difusão através

da rede formada pelo gel, da capacidade de erosão da matriz ou da combinação de ambos os processos. Fármacos solúveis são liberados por difusão através da parede gelatinosa e também pela exposição do conteúdo devido à erosão. Fármacos insolúveis são liberados exclusivamente pela
5 exposição do conteúdo devido à erosão do sistema matricial (CAVALCANTI, O.A. *Sistemas de liberação modificada de fármacos*. Módulo de farmacotécnica da pós-graduação em ciências farmacêuticas. UNIVALI. Fev. 2001).

O uso de materiais poliméricos para a liberação de fármacos é relatado extensamente por anos. Os polímeros naturais possuem vantagens sobre os
10 sintéticos por apresentarem, em alguns casos, compatibilidade biológica, biodegradabilidade e baixa imunogenicidade. Além disso, no campo cirúrgico de dispositivos implantáveis, os polímeros naturais e biodegradáveis não necessitam serem retirados por intermédio de processo cirúrgico, ao contrário dos sintéticos não biodegradáveis.

Dispositivos de liberação de droga com polímeros também são utilizados como implantes rígidos. Esta forma farmacêutica prejudica a adaptação do dispositivo às diferentes formas das cavidades corpóreas onde o implante é administrado. Assim, a elaboração de dispositivos na forma de filmes poliméricos tem sido utilizada para liberação de fármacos por ter uma maior
15 maleabilidade e permitir melhor adaptação aos locais de administração.

Polímeros biodegradáveis têm sido explorados como um biomaterial na área de sistema de liberação de fármacos. A pesquisa por biomateriais ideais ainda está em curso para administração de fármacos, os quais têm suas propriedades de dispositivos ditadas, por exemplo, pela biocompatibilidade, biodegradabilidade, propriedades físico-químicas, não toxicidade e outras
25 (Ludwig A., 2005. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 57, 1595-1639.; Felt O., Furrer P., Mayer J. M., Plazonnet B., Buri P. Gurny R., 1999. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention. *Int. J. Pharm.*,
30 180, 185-193.).

Filmes que apresentam polímeros naturais em sua composição têm sido descritos na literatura, incluindo misturas poliméricas com sistema sólido e de

filmes cuja matriz é composta do polímero e material lipídico. Entretanto, estes filmes apresentam diferenças em suas composições, nos tempos de liberação da droga e no fato de promoverem reações secundárias provenientes dos materiais lipídicos, como a oxidação. Além disso, tem sido dada pouca
5 abordagem neste sentido à utilização de filmes duplos (ou em dupla camada). Em especial, pós dos filmes apresentam dificuldade de se fixarem no local de aplicação e também em reterem a droga em seu interior para que uma liberação controlada e prolongada do fármaco ocorra. Conseqüentemente, alternativas aos sistemas poliméricos na forma de filme para liberação
10 controlada e prolongada de droga foram investigadas. Os sistemas da liberação da droga, incluindo materiais baseados em óleo e dispositivos cerâmicos são conhecidos no domínio da arte.

Dentre os polímeros naturais o quitosana é um polímero bastante visado pelos pesquisadores nos mais diferentes campos de atuação. Exemplos da
15 versatilidade desse material podem ser vistos desde sua aplicação em sistemas de embalagem de frutas e comidas em geral, passando por seu emprego em tratamento de água e resíduos industriais até a utilização na área médica, onde tanto as fibras quanto os sistemas matriciais desse polímero têm atraído interesse.

O quitosana é um polímero natural facilmente derivado da quitina por um processo de N-desacetilação. A quitina é largamente encontrada na natureza como o maior componente da parede celular de vários fungos e carapaças de insetos e crustáceos. Nas últimas duas décadas, o quitosana tem sido relatado na literatura como um polímero promissor devido às suas propriedades de
20 biodegradabilidade, baixa imunogenicidade e disponibilidade abundante.

O quitosana tem sido usado em uma grande variedade de aplicações biomédicas, como distúrbios oculares (Felt O., Furrer P., Mayer J. M., Plazonnet B., Buri P. Gurny R., 1999. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention. *Int. J. Pharm.*,
30 180, 185-193). Diversos carreadores derivados de quitosana têm sido desenvolvidos como sistemas de liberação de fármacos, entretanto, as aplicações clínicas permanecem sob investigação (Felt O., Furrer P., Mayer J.

M., Plazonnet B., Buri P. Gurny R., 1999. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention. *Int. J. Pharm.*, 180, 185-193.). Por outro lado, inserções erodíveis e não erodíveis são sistemas mais lógicos de liberação de fármacos de forma prolongada na cavidade frontal do olho. (Ludwig A., 2005. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 57, 1595-1639.). Esses sistemas sustentam e controlam a liberação do fármaco, evitando assim o efeito "burst", caracterizado por uma overdose transitória, depois por um período relativamente curto de dosagem aceitável, o qual é seguido por outro período prolongado de subdosagem (Ludwig A., 2005. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 57, 1595-1639.). Assim, se um carreador de quitosana contendo fármaco puder ser aplicado sobre o foco de uma doença, os fármacos poderão ser liberados gradualmente e melhorar eficácia terapêutica (Felt O., Furrer P., Mayer J. M., Plazonnet B., Buri P. Gurny R., 1999. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention. *Int. J. Pharm.*, 180, 185-193.; Sarasam A., Madihally S. V., 2005. Characterization of chitosan–polycaprolactone blends for tissue engineering applications. *Biomaterials*, 26, 5500-5508; Lang J. C. (1995) Ocular drug delivery conventional ocular formulations. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 16, 39-43).

A fim de se obter melhor atividade do fármaco por via tópica em doenças oculares, sem quaisquer efeitos colaterais induzidos por materiais biomédicos, a qualidade e a forma do material devem ser avaliadas (Calvo P., Remunã-Lopes C., Villa-Jato J. L., Alonso M. J., 1997. Chitosan and chitosan ethylene oxide propylene oxide block copolymer nanoparticles as novel carriers for proteins and vaccines. *Pharm. Res.*, 14, 1431-1436). Por outro lado, a Dexametasona é um corticosteróide e a sua utilização mais comum, sob a forma de colírio, é no caso de inflamações oculares após cirurgia, como por exemplo, depois de cirurgias de cataratas e operações da córnea (Wilson C. G., 2004. Topical drug delivery in the eye. *Exp. Eye Res.*, 78, 737-743), além de outras aplicações.

Algumas aproximações do domínio da arte no que diz respeito à utilização de polímeros em liberação de fármacos são descritas em WO2005087221 ("Biodegradable biocompatible implant and method of manufacturing same") e em WO2008014610 ("Drug delivery compositions and methods of forming and using same"), por exemplo.

Atualmente, encontram-se disponíveis patentes relacionadas a dispositivos utilizando filmes poliméricos, inclusive de quitosana e seus derivados, para administração de fármacos.

A Patente US5,300,494 intitulada "Delivery systems for quaternary and related compounds" descreve a confecção de dispositivos para a liberação de fármacos, possuindo matriz polimérica constituída de derivados do quitosana e não do polímero natural, o que aumenta o número de etapas de obtenção do mesmo, onerando o processo. Além disso, é proposta a aplicação do sistema na forma de solução, para que seja formado um filme sobre a área aplicada após a secagem, de forma que a liberação do ativo não está condicionada ao sistema polimérico, fazendo com que a droga esteja disponível imediatamente após aplicação.

A Patente US20050196351A1 ("Film compositions") descreve a confecção de filmes poliméricos cuja composição é uma mistura de polímeros, apresentando um processo de obtenção bastante distinto do apresentado no relatório descritivo da presente patente. Outro fator importante a ser considerado é o tempo de liberação da droga, que é curto comparado a outros dispositivos de liberação prolongada (até 12 horas).

A patente US20070042045A1 ("Multilayer dosage form comprising a matrix that influences release of a modulatory substance") descreve a confecção de filmes multicamadas para liberação de fármacos, utilizando polímeros derivados do ácido acrílico em uma camada, seguida de camadas do mesmo polímero ou de composição diferente. As camadas constituintes do sistema são obtidas por compressão.

A patente US20070077276A1 ("Multilayer films, coatings, and microcapsules comprising polypeptides") descreve, analogamente à patente citada anteriormente, a construção de filmes de liberação de fármacos pelo

método de compressão, porém com camadas de constituições poliméricas diferentes (com carga elétrica complementar).

A patente US20080026040A1 ("Active agent-releasing dosage forms") descreve a produção de filmes poliméricos por processo no qual utiliza-se um sistema de jateamento ("Ink Jet") da solução polimérica bem como da solução com o fármaco. Utilizam-se solventes orgânicos na obtenção do sistema e selagem térmica do material polimérico. Os polímeros utilizados são de composição variada. Além disso, essa patente não relata de forma clara o prolongamento da liberação do fármaco.

A patente WO2005089825A2 ("Medical articles having regions with polyelectrolyte multilayer coatings for regulating drug release") descreve dispositivos de liberação de fármacos empregando arcabouço cerâmico. A desvantagem deste método está nos constituintes e função dos mesmos no dispositivo, especialmente a não biodegradabilidade de toda a preparação. Essa patente relata a utilização de solução polimérica com fármaco disperso na forma de membrana de revestimento. Neste caso, a solução é utilizada como revestimento de um artefato rígido, e não como dispositivo de liberação de fármaco.

A patente WO2006102965A1 ("Multiparticulate pharmaceutical form comprising pellets with a matrix which influences the delivery of a modulatory substance") descreve a produção de pellets utilizando soluções poliméricas. Trata-se de sistema rígido que não se adapta às mais diferentes cavidades corpóreas.

Considerando os relatos das patentes anteriormente descritos, é notório ressaltar que até o momento o estado da técnica não descreve claramente um sistema biodegradável na forma de filme em dupla camada de quitosana que permita uma forma de administração prolongada de fármacos lipofílicos, em específico de dexametasona.

Embora existam no estado da técnica diversas composições farmacêuticas que utilizem filmes monocamadas de liberação controlada de fármacos, bem como seus processos de obtenção, nenhuma destas propõe composições farmacêuticas de filmes bi ou multicamadas de dexametasona-

quitosana de liberação sustentada ocular, muito menos um processo de obtenção como o apresentado na presente invenção.

Uma alternativa para os problemas apresentados nas descrições das patentes constantes do estado da arte, bem como da necessidade de adaptação de dispositivos em cavidades corpóreas e com biodegradabilidade, dentre outras características, consiste no emprego de filmes na forma de sistemas matriciais ou monolíticos, filmes esses constituídos de polímeros naturais como o quitosana.

A invenção aqui descrita utiliza o quitosana como único polímero constituinte das camadas. O fato de se ter um único polímero leva a um processo de obtenção mais econômico de fabricação. Descreve-se um sistema obtido através de um processo de dissolução/evaporação.

A presente invenção possibilita que a liberação do fármaco ocorra paulatinamente durante aproximadamente 40 dias, o que é um diferencial importantíssimo na terapêutica com uso repetitivo de dose de fármaco. Assim, possui a grande vantagem de poder veicular uma pequena quantidade de fármaco por um longo período de tempo, evitando as constantes readministrações (doses de manutenção do fármaco).

Além disso, trata-se de um sistema que permite a adaptação do dispositivo às cavidades corpóreas, por se tratar de um filme, fato que credita a essa invenção diferenciação ímpar. A tecnologia baseia-se na utilização de um sistema matricial compatível com a aplicação em cavidades corpóreas em humanos e animais, podendo conter diferentes fármacos lipofílicos, em especial a dexametasona. Para composição do sistema é utilizado, como matriz polimérica, o quitosana de média massa molar e o dispositivo é formado por uma camada do polímero em questão, e outra do polímero contendo o fármaco disperso, conforme descrição neste relatório.

Os filmes mono e bicamada de dexametasona-quitosana foram obtidos com sucesso e os testes de liberação demonstram que este filme é um potencial carreador de liberação sustentada de substâncias bioativas com características lipofílicas como a dexametasona (Dx). O dispositivo com substâncias lipofílicas torna o seu tempo de liberação mais longo do que as

formas de dosagem convencionais, pois permitem uma maior inclusão de água (capacidade de hidratação dos filmes) fazendo com que ocorra a formação de ligações de hidrogênio auxiliares entre a água e o polímero. Estas interações “extras” provenientes das moléculas de água funcionam como uma cola, unindo as camadas do polímero e assim dificultando o processo difusional do fármaco no mesmo (Mucha, M., Pawlak, A., 2005. Thermal analysis of chitosan and its blends. *Thermochim. Acta*, 427, 69-76; Rodrigues, LB, Leite, H.F.; Yoshida, M. I.; Saliba, J.B.; Cunha Júnior, A. S.; Faraco A.A.G. In vitro release and characterization of chitosan films as dexamethasone Carrier., *artigo submetido*). O efeito imediato desta dificuldade difusional é o prolongamento do tempo de liberação do fármaco. A incorporação de uma segunda camada de filme de quitosana modifica significativamente o perfil de liberação do fármaco agindo como um sistema matricial em que o fármaco é liberado pela camada impregnada com o mesmo e a segunda camada do polímero apresenta a função de dificultar a saída da substância ativa, levando assim ao maior tempo de liberação descrito (Rodrigues, LB, Leite, H.F.; Yoshida, M. I.; Saliba, J.B.; Cunha Júnior, A. S.; Faraco A.A.G. In vitro release and characterization of chitosan films as dexamethasone Carrier., *artigo submetido*). Por isso, o filme bicamada Dexametasona-quitosana é um carreador potencial para liberação deste fármaco durante semanas.

Esses filmes bi ou multicamadas contendo dexametasona, não limitante, podem ser administrados de diversas formas, em especial através da via ocular tópica, que é mais incomum em função das especificidades das características oftalmológicas.

A presente invenção é adicionalmente descrita pelos seguintes exemplos, mas não limitantes:

Exemplo 1 - Preparação dos filmes de quitosana

Os filmes foram preparados usando a técnica de evaporação de solvente. Assim, foi preparada uma solução com quitosana 2% p/V, utilizando como solvente uma solução de ácido acético 2% p/p em água destilada. Esta solução foi preparada sob agitação magnética e colocada em placa de Petri para secar a temperatura ambiente por 1-3 dias ou a 45 °C até a formação de

filme monocamada.

Posteriormente, foi preparada uma solução com quitosana 2% p/v, utilizando como solvente a solução de ácido acético 2% p/p em água destilada. A esta solução foi dispersa homogeneamente, com o auxílio de uma seringa de vidro de 20 mL, à dexametasona (1,5 % p/p). A dispersão previamente preparada foi adicionada sobre a primeira camada do filme. O sistema foi seco a temperatura ambiente ou a 45 °C até a formação do filme bicamada (F2Dx). Os filmes de quitosana foram rigorosamente observados visualmente e monitorados contra eventuais imperfeições.

Exemplo 2 - Estudos de hidratação

As propriedades de absorção de água dos filmes foram avaliadas pela determinação da porcentagem de hidratação. Este teste é importante para caracterizar o sistema como hidrofílico e também para verificar a capacidade de absorção de água pelo dispositivo. Quanto maior a capacidade de absorção, maior será o tamanho do sistema após a aplicação no local de ação podendo com isso inviabilizar sua aplicação.

A capacidade de hidratação de formulações de filmes de quitosana foram determinadas pela pesagem do filme antes e depois da adição de solução tampão fosfato pH 7,4. Cada filme foi dividido em porções de 1 cm² (1 cm X 1 cm), cortados, pesados e colocados em solução tampão por períodos de tempo pré-determinados (5, 10, 20, 40, 60 e 90 min) como descrito por Öner (Öner, L., Eroglu, H., Sargon, M. F., 2007. Chitosan formulations for steroid delivery: Effect of formulation variables on in vitro characteristics. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 33, 265-271). Após a imersão, os filmes foram retirados do meio e pesados depois da remoção do excesso de água superficial utilizando papel de filtro. As porcentagens de hidratação foram calculadas. O experimento foi realizado em triplicata.

Os filmes produzidos foram hidratados rapidamente, atingindo 70% de hidratação após poucos minutos. A máxima hidratação proporcional foi obtida com formulações contendo duas camadas de quitosana. Os efeitos da dexametasona sobre o inchaço dos filmes de quitosana são apresentados na figura 1. A adição de fármaco insolúvel em água aumentou a captação da

mesma. Pode-se inferir que este fato é devido à existência de partículas micronizadas insolúveis entre as cadeias de polímero, permitindo cada uma destas últimas a hidratar-se livremente. Essas áreas podem aumentar a resistência das camadas inchadas seguido por um evidente aumento da quantidade de água conforme já relatado na literatura Panamsuk, S.P., Hatanaka, T., Aiba, T., Katayama, Koizumi, T., 1996. A study of the hydrophilic cellulose matrix: effect of drugs on the swelling properties. *Chem. Pharm. Bull.*, 44, 1039-1042). O miconazol, um fármaco insolúvel em água, foi descoberto para aumentar o comportamento de inchaço das matrizes de quitosana (Nafee, N.A., Ismail, F. A., Boraie, N.A., Mortada, L.M., 2003. Mucoadhesive buccal patches of miconazole nitrate: in vitro/in vivo performance and effect of ageing. *Int. J. Pharm.* 264, 1-14). A adição de dexametasona aumentou a molhabilidade superficial e, conseqüentemente, a penetração no interior da matriz. Formulações com filmes bicamada quitosana absorveram água até 253% do seu peso inicial. O total do perfil para taxas de absorção de água foi proporcionalmente semelhante para os tipos de filmes. Durante a realização do teste a integridade dos filmes testados não foi comprometida. Portanto, não foi evidenciada a separação das camadas.

Exemplo 3 - Liberação do fármaco in vitro

Os filmes carregados com fármaco com área exposta constante foram embebidos em um volume adequado de dissolução média para manter condição "sink" em frascos de vidro, como especificado adiante, em um agitador de laboratório horizontal, com cinco replicatas. Estes frascos de vidro foram incubados a $37 \pm 0,5$ ° C sob agitação de 50 rpm. Nos intervalos de tempo adequados toda solução foi retirada do frasco de vidro e a quantidade de dexametasona liberada a partir dos filmes foi avaliada por espectrofotometria UV a 254 nm. Em seguida, um igual volume da mesma solução retirada foi adicionado a fim de manter um volume constante. A média para estudos de liberação controlada foram soluções típicas com pH 7.5 (10mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ - solução tampão).

Filmes de quitosana produziram liberação sustentada na formulação de duplacamada. A taxa de liberação em filmes bicamadas de quitosana foi muito

lenta, pois apenas 23% de dexametasona foi liberado na primeira semana e lentamente progrediu para 89,6 % após 4 semanas (figura 2).

Exemplo 4 – Caracterização por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

5 Os filmes carregados com fármaco foram adequadamente cortados em pedaços de 1 cm² de área. Foi feito uma fratura com nitrogênio líquido para visualização da lateral do filme. Os filmes foram colados com fita duplaface em suporte adequado e em seguida foram recobertos com fina camada de ouro. Em seguida os filmes foram colocados no aparelho de microscopia eletrônica
10 para varredura de sua superfície. Os resultados são apresentados nas figuras 3 a 6.

Na figura 3 pode-se observar a face do filme que ficou em contato com o fundo da placa de petri durante o processo de secagem (lado liso). Pode-se observar que o filme encontra-se com sua superfície lisa e sem fissuras. As
15 ranhuras observadas na parte inferior da figura referem-se às marcas do instrumento que retirou os filmes das placas de petri.

Na figura 4 pode-se observar a face do filme que ficou em contato com o ar durante o processo de secagem (lado fosco). Pode-se observar que o filme encontra-se com sua superfície rugosa devido às partículas de dexametasona dispersas na segunda camada. As ranhuras observadas na figura referem-se
20 às marcas do instrumento que retirou os filmes das placas de petri.

Na figura 5 pode-se observar a face lateral do filme duplacamada F2Dx. Nesta figura pode-se observar a existência da camada sem fármaco (mais fina) e da camada com fármaco (mais espessa) com as micropartículas de dexametasona dispersas em seu interior.
25

Na figura 6, pode-se observar a face lateral do filme duplacamada F2Dx em ampliação de 22.000 vezes para visualização do tamanho de partículas. Nesta figura pode-se observar a existência de partículas de 1,01 µm e de 973 nm, caracterizando a dispersão molecular de parte do fármaco.

30 Breve descrição das figuras

Figura 1: Hidratação dos filmes em meio de solução tampão (PBS, pH 7,5).

Figura 2: Perfis de liberação *In vitro* da formulação do filme F2Dx.

Figura 3: MEV do lado liso do filme duplacamada (F2Dx).

Figura 4: MEV do lado fosco do filme duplacamada (F2Dx).

Figura 5: MEV da lateral do filme duplacamada (F2Dx).

5 **Figura 6:** MEV da lateral do filme duplacamada (F2Dx) em ampliação de 22.000 vezes para visualização de partículas.

REIVINDICAÇÕES

1 - PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS, caracterizado pela produção do filme compreender as seguintes etapas:

- 5 a) Seleção da substância lipofílica;
- b) Dispersão de uma quantidade do polímero quitosana em uma solução aquosa de ácido orgânico;
- c) Deposição desta dispersão em um recipiente apropriado;
- d) Secagem da dispersão constante do item c a 45 °C até formação de um
10 filme
- e) Preparo de uma nova dispersão do polímero em uma solução aquosa de ácido orgânico;
- f) Dispersão e homogeneização da substância lipofílica na solução preparada no item e;
- 15 g) Deposição da suspensão obtida no item f sobre o filme obtido no item d
- h) Secagem do sistema filme-suspensão a 45°C até formação de um filme.

2 - PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS de acordo com as etapas “b” e “e” da reivindicação 1, caracterizado pelo ácido orgânico ser
20 adicionado em concentração que permita a dispersão total do quitosana sem, no entanto, degradá-lo;

3 - PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS de acordo com as etapas “b” e “e” da reivindicação 1, caracterizado pelo uso preferencialmente
25 de ácido acético;

4 - PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pela concentração do ácido acético estar entre 0,5 e 5% volume por volume;

30 **5 - PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS** de acordo com as etapas “a” e “f” da reivindicação 1, caracterizado pela substância lipofílica

pertencer à classe dos antiinflamatórios esteroidais ou antibióticos ou analgésicos hipnóticos ou analgésicos sedativos ou proteínas ou enzimas ou fragmento de ácido desoxinucleico (ADN) ou fragmento de ácido ribonucleico (ARN);

5 **6 - FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS**, caracterizado pela primeira camada do filme constituir-se de um polímero e a segunda de uma mistura do polímero e uma substância lipofílica;

10 **7 - FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS** de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pela substância lipofílica apresentar-se fisicamente presa no interior de uma das camadas de filme de constituição;

15 **8 - FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS** de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo polímero constituinte ser biodegradável e natural tal como o quitosana;

9 - FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo quitosana apresentar média massa molar e grau de desacetilação superior a 75 %;

20 **10 - FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS** de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pela substância lipofílica apresentar-se dispersa em uma das camadas de quitosana no tamanho de 500 nm a 5000 nm;

25 **11 - FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS** de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pela substância lipofílica pertencer à classe dos antiinflamatórios esteroidais ou antibióticos ou analgésicos hipnóticos ou analgésicos sedativos ou proteínas ou enzimas ou fragmento de ácido desoxinucleico (ADN) ou fragmento de ácido ribonucleico (ARN);

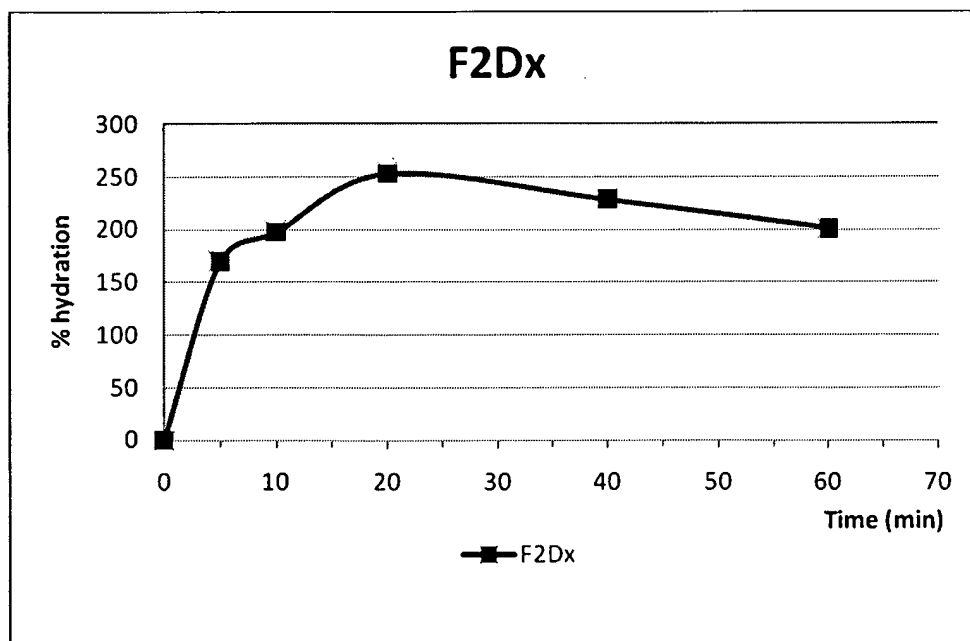
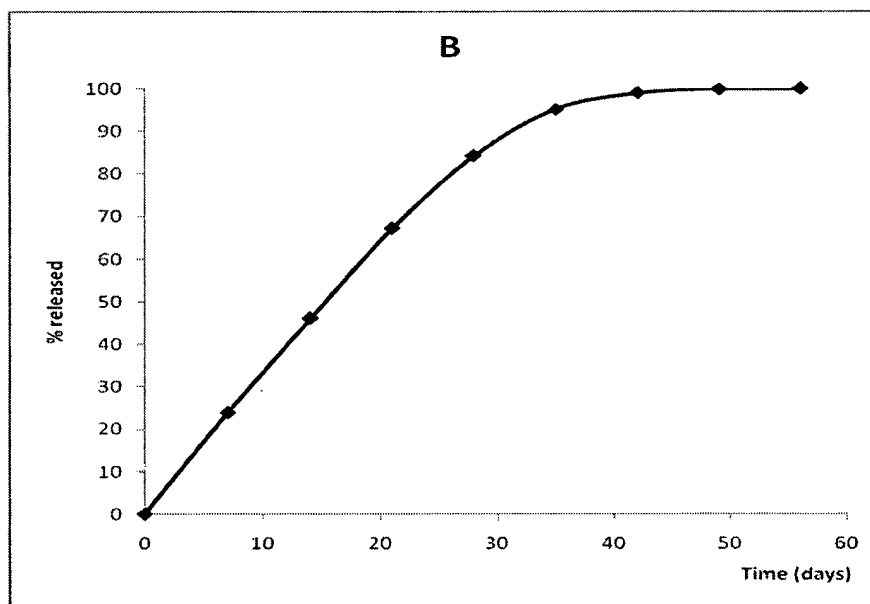
30 **12 - FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS** de acordo com as reivindicações 6 e 11, caracterizado pela substância lipofílica ser preferencialmente um corticóide;

13 - FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por poder compreender os seguintes corticóides: hidrocortisona, cortisona, triancinolona, dexametasona, betametasona, prednisolona e fludrocortisona;

5 **14 - FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS** de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo corticóide ser preferencialmente a dexametasona;

10 **15 - FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS** de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por apresentar perfil de liberação *in vitro* de, no mínimo, 1 semana;

16 - FILME MULTICAMADA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS LIPOFÍLICOS de acordo com as reivindicações 6 a 15, caracterizado por ser administrado pelas vias oral, bucal, ocular, intra-óssea, nasal, retal, vaginal e uretral;

**Figura 1****Figura 2**

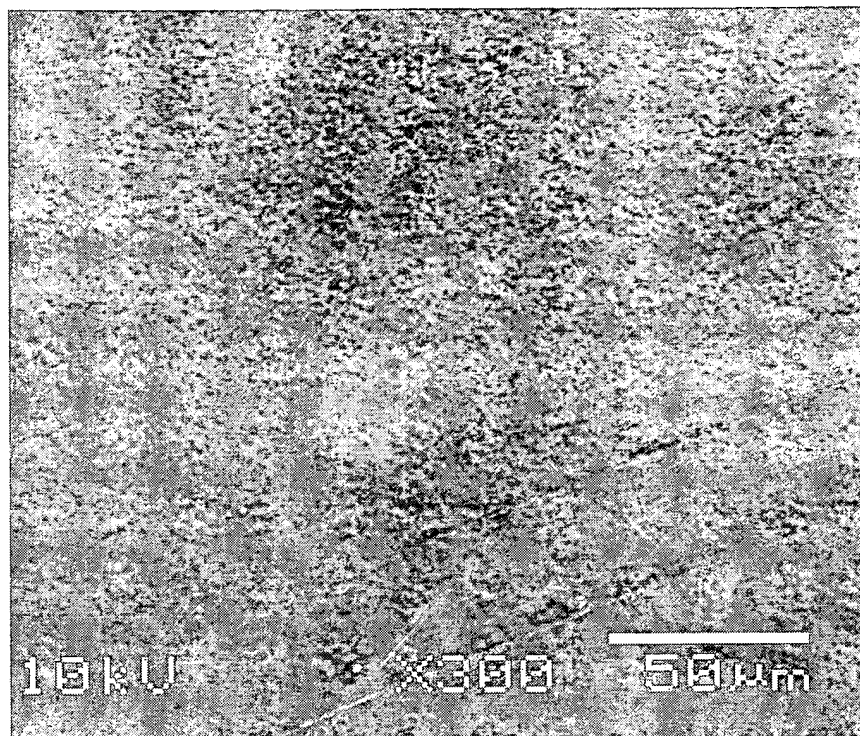


Figura 3

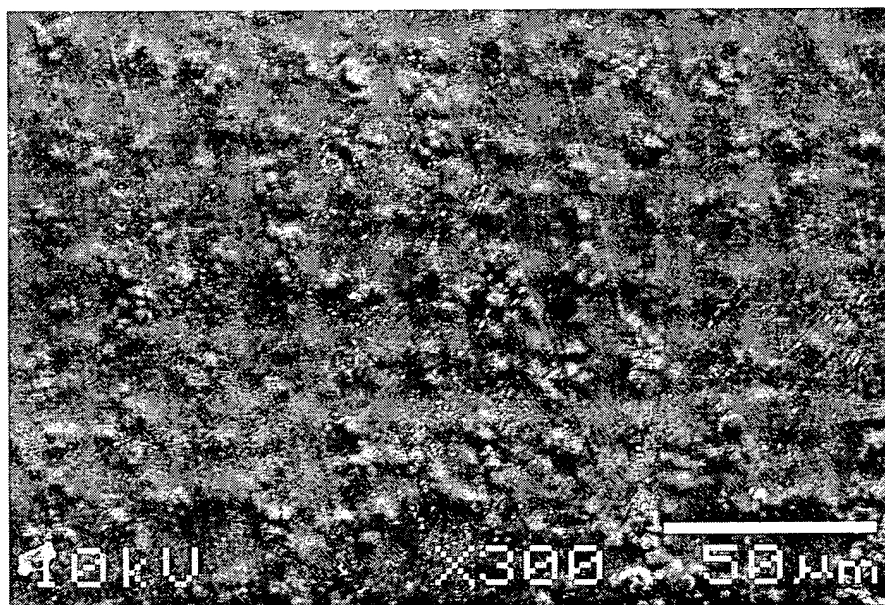


Figura 4

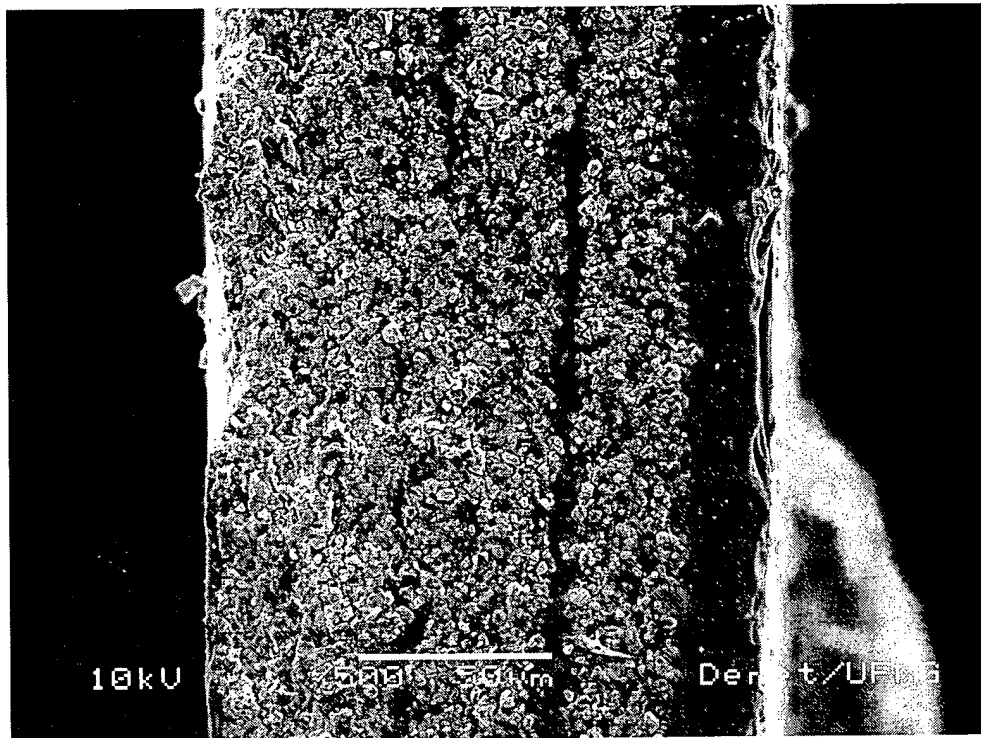


Figura 5

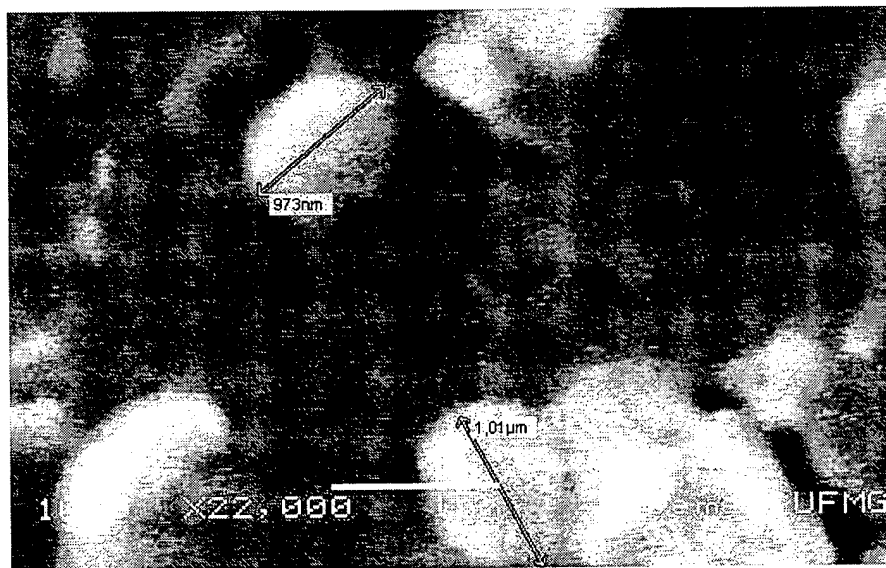


Figura 6

Resumo

Processo de obtenção de filme multicamada de liberação controlada de fármacos lipofílicos e produto

5 A presente invenção descreve um processo de obtenção do dispositivo de liberação controlada de fármacos lipofílicos e um dispositivo de liberação controlada de fármacos lipofílicos que compreende um filme multicamada constituído por uma camada de polímero biodegradável e outra de polímero contendo o fármaco disperso.