



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

(21) BR 102016012772-6 A2

(22) Data do Depósito: 03/06/2016

(43) Data da Publicação: 19/12/2017



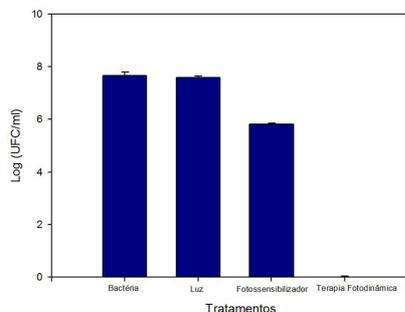
(54) **Título:** PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS, FILMES POLIMÉRICOS E USO DOS MESMOS

(51) **Int. Cl.:** A61K 9/00; A61K 31/00; C08J 5/18; C08L 5/06

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP

(72) **Inventor(es):** VANDERLEI SALVADOR BAGNATO; FERNANDA MANSANO CARBINATTO; NATALIA MAYUMI INADA; VITÓRIA HELENA MACIAL COELHO; JOSÉ DIRCEU VOLLET FILHO; KATE CRISTINA BLANCO; DORA PATRICIA RAMIREZ ANGARITA

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de filmes poliméricos, preparados com pectina cítrica e com um fotossensibilizador (curcuminoides), acarretando na formação de um filme com capacidade de inativar micro-organismos mediante seu uso associado ou não à aplicação de uma fonte de luz com comprimento de onda entre 405 e 450 nm favorecendo o processo de descontaminação e cicatrização de feridas crônicas.



**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS, FILMES  
POLIMÉRICOS E USO DOS MESMOS**

**Campo da invenção:**

[001] A presente invenção se aplica no campo da ciência médica, de forma mais específica na área farmacêutica e refere-se a um processo de obtenção de filmes poliméricos que compreendem curcuminoides e pectina, assim como os filmes obtidos para inativação de micro-organismo podendo ser utilizado associado à aplicação de uma fonte de luz favorecendo o processo de descontaminação de áreas infectadas, tais como feridas crônicas.

**Fundamentos da invenção:**

[002] As feridas crônicas são aquelas que não apresentam completa cicatrização após 30 dias de tratamento médico convencional, e são caracterizadas pela remodelação prejudicada da matriz extracelular, inflamação prolongada e períodos de reincidência frequente.

[003] As feridas crônicas, tais como úlceras de pressão, diabéticas ou venosas, são lesões de difícil tratamento, porque normalmente apresentam tecido fibrótico, necrose e infecções múltiplas.

[004] Ademais, as ulcerações constituem um problema de saúde pública que acomete principalmente os adultos trazendo repercussões em sua qualidade de vida.

[005] As infecções mais frequentes são atribuídas a *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. A utilização dos agentes antimicrobianos é limitada, devido à sua toxicidade, inadequada penetração nas feridas e crescente resistência bacteriana.

[006] A curcumina é um pigmento amarelo de origem

natural, isolado a partir do rizoma da *Curcuma Longa*. A composição química do turmérico é bastante variada, tendo como principais classes de compostos os terpenos voláteis, presentes no óleo essencial de diferentes partes do vegetal e a fração não volátil, os curcuminoides.

[007] Os curcuminoides são encontrados em maior proporção nos rizomas da planta, com destaque para curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina, além de curcuminoides minoritários.

[008] A curcumina, um dos tipos de curcuminoides, apresenta atividade antineoplásica, antimicrobiana, anti-inflamatória e antioxidante, e a aplicação de curcumina em feridas, tem demonstrado melhora na regeneração epitelial e no aumento da proliferação de fibroblastos e densidade vascular.

[009] Os curcuminoides são potenciais agentes fotossensibilizadores utilizados em Terapia Fotodinâmica (TFD) para inativação de micro-organismos.

[010] No entanto, os mesmos apresentam baixa solubilidade em meio aquoso, sendo que o aumento da solubilidade dos curcuminoides foi observado em meio alcalino, mas quando estes são dissolvidos nesse meio, rapidamente degradam em vanilina, ácido ferúlico, e metano feruloil. Fatores ambientais tais como radiação UV e aquecimento também podem contribuir para a degradação desse composto.

[011] Por essa razão, o desenvolvimento de formulações que possibilitem a solubilidade, melhore a estabilidade dos curcuminoides e promova uma liberação controlada do fármaco no seu local de ação é de grande

interesse na área de pesquisa e aplicação clínicas, uma vez que representa uma valiosa ferramenta para aperfeiçoar a resposta terapêutica.

[012] Para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada para fármacos é necessário a seleção de um agente apropriado que possibilite a liberação do fármaco em um determinado tecido ou órgão-alvo. Dentre as várias opções, os polímeros demonstram ser agentes versáteis e promissores para exercer tal função, como por exemplo, a pectina.

[013] Pectina é um polímero natural, seguro para utilização, estável, não tóxico de baixo custo devido à sua abundância na natureza e fácil processamento, com grande atuação em aplicações biomédicas e farmacêuticas, tais como regeneração de órgãos e engenharia de tecidos, curativos para feridas, material para suturas, bem como na obtenção de sistemas de liberação controladas e filmes. Além de apresentar propriedades promissoras de mucoadesão e intumescimento que podem levar a um efetivo controle sobre a taxa de liberação.

[014] Desse modo, a presente invenção propõe um processo de obtenção de filmes preparados com pectina e curcuminoídes, os quais podem ser considerados um sistema de liberação controlada de fármacos mediante o intumescimento da pectina.

[015] Sistemas de liberação de fármacos controlados por intumescimento consistem em preparações em que o fármaco encontra-se disperso ou dissolvido em uma matriz polimérica, no caso da presente invenção, os

curcuminoides estão dispersos ou dissolvidos no filme de pectina e na presença de fluidos biológicos (como por exemplo, nas feridas crônicas, mucosas, ou outras áreas úmidas), o filme de pectina se hidrata e intumesce, possibilitando a difusão das moléculas de curcumina/curcuminoides para o meio externo, ou seja, para a área infectada.

[016] Desse modo, os filmes compostos de pectina com curcuminoides a eles incorporados apresentam um grande potencial para o tratamento de áreas infectadas por micro-organismos, como por exemplo, mas não se limitando apenas as feridas crônicas, com associação ou não da técnica de TFD.

[017] Portanto, a presente invenção é uma estratégia racional para descontaminação de lesões, visto que essa nova formulação, em contato com a área que apresenta fluido biológico, possibilita a formação de uma camada gelatinosa que promove a liberação de curcuminoides no local da infecção.

[018] Além disso, o presente filme com a associação da TFD promove a descontaminação da lesão e, ainda, promove a aceleração do processo de cicatrização de feridas crônicas.

**Estado da técnica:**

[019] Alguns documentos do estado da técnica descrevem algumas formulações que compreendem curcuminoides para diversas aplicações, dentre essas, para o tratamento de feridas.

[020] O artigo "*Composite Wound Dressings of Pectin and Gelatin with Aloe vera and Curcumin as Bioactive*

*Agents*” de Tummalapalli et al. (2015) descreve uma composição que compreende pectina cítrica e 10 a 40% de curcumina para inativação de micro-organismo e utilização como curativo.

[021] Diferentemente da presente invenção, o preparo dessa formulação compreende em sintetizar a pectina e em seguida reticular com gelatina formando matrizes reticuladas de pectina com gelatina. Ainda, a curcumina é adicionada nessa mistura e um algodão é mergulhado na solução formada. Além disso, a liberação da curcumina através do curativo de algodão é uma liberação prolongada, em que é observada a liberação de curcumina por 48 horas.

[022] Na presente invenção, a pectina não é reticulada com gelatina, nem utilizada para uso em curativo de algodão. Opostamente, a presente invenção propõe uma formulação em forma de filme que é aplicada diretamente na lesão, promovendo uma rápida liberação da curcumina/curcuminoides na área lesionada e ainda pode-se utilizar a terapia fotodinâmica para promover a descontaminação das lesões.

[023] Na dissertação *“Avaliação da solubilidade da curcumina e caracterização de filme ativo incorporado com nanosuspensão de curcumina”* de Deivis Carvalho (2014), o autor estudou a solubilidade da curcumina, sua atividade antioxidante e avaliou as características físicas de um filme adicionado de nanosuspensão de curcumina. No entanto, o preparo do filme é feito com acetato de celulose e curcumina com intuito de criar embalagens ativas que podem inibir ou retardar a microbiota e as reações na superfície dos alimentos.

[024] Diferentemente, a presente invenção não utiliza acetato de celulose como material formador de filme, mas sim a pectina para aplicação na área da saúde. Ainda, na metodologia do preparo do filme de acetato de celulose e curcumina, o autor faz uso de solventes orgânicos tais como acetona, enquanto na presente invenção o único solvente utilizado é a água.

[025] O documento IN00323MU2014 descreve o desenvolvimento de curativos para feridas usando materiais biogênicos e aceitáveis para os organismos, tais como um agente filmógeno (pullulan), gelatina e queratina para auxiliar na liberação lenta de medicamentos ou fármacos; e sulfadiazina de prata, antibióticos e curcumina para prevenir a infecção e melhorar a cicatrização.

[026] Diferentemente, a presente invenção propõe o desenvolvimento de um filme com um polímero natural, a pectina, que proporciona a estabilidade dos curcuminoides durante um período de pelo menos 15 dias com exposição à luz e, ainda possui rápida liberação de curcuminoides no local de ação, com tempo inferior a 2 horas. Isso acontece uma vez que os curcuminoides apresentam-se solúveis na formulação, resultando em uma formulação final de filme com todo o fotossensibilizador disperso em sua estrutura polimérica.

[027] Nos documentos KR20140114617, CN101972232 e "*Formulation and bacterial phototoxicity of curcumin loaded alginate foams for wound treatment applications: studies on curcumin and curcuminoides XLII*" de Hegge et al. (2010) são descritas formulações que compreendem curcumina/curcuminoides. No entanto, com exceção da

curcumina, os componentes para o preparo do filme da presente invenção são completamente diferentes, os métodos de preparação das formulações também são diferentes e o processo aqui proposto é mais simples, uma vez que a presente invenção visa à obtenção de uma formulação de filme seco tópico, diferentemente dos documentos aqui citados.

[028] Já o documento EP1184033 A1 descreve uma metodologia de preparo de filme de revestimento com pectina para ser utilizado em diferentes áreas, tais como aplicações farmacêuticas, veterinárias, alimentícias entre outras; este documento, no entanto, não associa nenhuma substância ativa e não visa aplicação clínica.

[029] Portanto, nenhum dos documentos do estado da técnica descreve um processo de obtenção de filmes poliméricos que compreendem curcuminoides e pectina, assim como os filmes obtidos para inativação de micro-organismo, tais como propostos pela presente invenção.

**Breve descrição da invenção:**

[030] A presente invenção tem por objetivo obter um filme polimérico, preparado com pectina cítrica e com um fotossensibilizador, curcuminoides, acarretando na formação de um filme com capacidade de inativar micro-organismos podendo ser utilizado associado à aplicação de uma fonte de luz com comprimento de onda entre 405 e 450 nm favorecendo o processo de descontaminação de áreas infectadas.

[031] A estabilidade dos filmes e a possibilidade da absorção da curcumina/curcuminoides em 405 nm possibilita um tratamento superficial das lesões infectadas, com a aplicação de uma fonte de luz em

comprimento de onda adequado, possibilita uma redução significativa de micro-organismos (da ordem de 8 log), permitindo uma descontaminação das lesões o que irá favorecer o processo de cicatrização.

[032] Ainda, esta configuração do filme possibilita a formação de um sistema de liberação controlada de curcuminoides que favorece a resposta terapêutica de lesões infectadas e ulcerações da pele.

**Breve descrição das figuras:**

[033] Para obter uma total e completa visualização do objeto desta invenção, são apresentadas as figuras as quais se faz referências, conforme se segue.

[034] A Figura 1 representa um fluxograma do preparo dos filmes de curcuminoides.

[035] A Figura 2 representa graficamente o espectro de Fluorescência do filme com curcuminoides exposto à luz branca.

[036] A Figura 3 representa graficamente o espectro de absorção dos curcuminoides no filme em diferentes tempos de liberação.

[037] A Figura 4 representa graficamente o perfil de liberação dos curcuminoides no filme em diferentes tempos de liberação.

[038] A Figura 5 representa graficamente a análise microbiológica da redução de *Staphylococcus aureus* na presença do filme com curcuminoides nas condições: controle (Bactéria); Fotossensibilizador (FS); Luz; e Terapia Fotodinâmica (TFD).

[039] As Figuras 6A-C representam imagens da evolução do processo de cicatrização da úlcera venosa, em

que (A) representa antes da realização da TFD; (B) representa a aplicação do filme com curcumina; e (C) representa após 7 dias de tratamento com TFD e o filme de curcumina.

**Descrição detalhada da invenção:**

[040] A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de filmes poliméricos que compreende as etapas de:

- a) Preparar a mistura (i);
- b) Preparar a mistura (ii);
- c) Adicionar a mistura (ii) em (i); e
- d) Secar a mistura formada,

em que a etapa "a" compreende as subetapas de:

- a.1) Formar uma mistura viscosa de água e pectina;
- a.2) Adicionar de 5 a 15% de agente plastificante;
- a.3) Misturar com agitador mecânico; e
- a.4) Armazenar a mistura (i) em recipiente fechado,

em que a etapa "b" compreende as subetapas de:

- b.1) Pesar de 0,1 a 1,5% de curcuminoides; e
- b.2) Solubilizar com solução aquosa de tensoativo.

[041] A mistura (i) é preparada na etapa "a", em que primeiramente, na subetapa "a.1" adiciona-se 100% de água destilada em um recipiente adequado com capacidade superior ao volume da água. Em seguida, dispersa-se aos poucos de 5% a 10% (em relação ao volume de água colocado) de pectina agitando com auxílio de um agitador mecânico em rotação que varia de 10 a 1500rpm até completa dispersão de pectina. Alternativamente, essa mistura pode ser agitada utilizando outros equipamentos capazes de promover a homogeneização da formulação, até formar uma mistura com

aspecto viscoso, com toda pectina dispersa no meio aquoso.

[042] Em seguida, na subetapa "a.2" adiciona-se sob a mistura obtida em "a.1" de 5 a 15% de agente plastificante (em relação ao volume de água colocado), e na subetapa "a.3" mistura-se com auxílio do agitador mecânico sob rotação que varia de 10 a 1500rpm.

[043] O agente plastificante é selecionado do grupo que consiste em glicerina, polietilenoglicol 400, dietilftalato, óleo de coco fracionado e outros agentes plastificantes, preferencialmente 10% de glicerina.

[044] Em seguida, na subetapa "a.4", armazena-se a mistura (i) obtida em recipiente hermeticamente fechado por um período que varia de 12 a 24 horas para garantir a eliminação e/ou redução das bolhas de ar.

[045] A mistura (ii) é preparada na etapa "b" com base no peso da mistura (i) obtida.

[046] Assim, na subetapa "b.1" pesa-se de 0,1 a 1,5% de curcuminoides, preferencialmente 0,1%, e solubiliza-os na subetapa "b.2" em um recipiente adequado, tal como um béquer, com uma quantidade suficiente (q.s) de solução aquosa de 0,5 a 2% de tensoativo, preparado previamente através da mistura de água destilada com 0,5 a 2% de tensoativo.

[047] O referido tensoativo é selecionado do grupo que consiste em Lauril sulfato de sódio (LSS), os polissorbatos, ou a mistura desses. E os referidos curcuminoides são selecionados do grupo que consiste em quaisquer curcuminoides, tais como a curcumina, a demetoxicurcumina, a bisdemetoxicurcumina, ou a mistura desses, podendo ou não conter traços de óleos essenciais.

[048] Após o preparo das misturas (i) e (ii), na etapa "c" adiciona-se a mistura (ii) sob a mistura (i) e homogeneiza com auxílio de um agitador mecânico em rotação que varia de 10 a 1500rpm. Em seguida, coloca-se essa mistura obtida em moldes apropriados de material liso e de preferência de plástico, podendo também ser vidro ou metal.

[049] Para a secagem dos mesmos na etapa "d", mantêm-se em ambiente escuro com temperatura que varia de 20 a 30°C até a completa secagem, em período que pode levar em torno de 4 a 7 dias.

[050] Após a completa secagem, com auxílio de utensílio adequado, tal como uma espátula, os filmes são removidos e armazenados em ambientes protegidos da luz, como por exemplo, em caixas escuras, vidros âmbar ou outro tipo de embalagem que não permita passagem de luz.

[051] Adicionalmente, a presente invenção refere-se aos filmes poliméricos obtidos conforme processo aqui descrito, os quais compreendem:

- de 5 a 10% de pectina;
- de 5 a 15% de agente plastificante;
- de 0,1 a 1,5 de curcuminoides; e
- q.s. de solução aquosa com 0,5 a 2,0% de tensoativo.

em que os referidos componentes são adicionados em um volume de 100% de água destilada.

[052] O agente plastificante é selecionado do grupo que consiste em glicerina, polietilenoglicol 400, dietilftalato, óleo de coco fracionado e outros agentes plastificantes, preferencialmente 10% de glicerina.

[053] Os referidos curcuminoides são selecionados do grupo que consiste em quaisquer curcuminoides, tais como

a curcumina, a demetoxicurcumina, a bisdemetoxicurcumina, ou a mistura desses podendo ou não conter traços de óleos essenciais. E o referido tensoativo é selecionado do grupo que consiste em Lauril sulfato de sódio (LSS), os polissorbatos, ou a mistura desses.

[054] Vale ressaltar que o referido filme polimérico compreendendo curcuminoides e pectina possui um sistema de rápida liberação de curcuminoides no local de ação, com tempo inferior a 2 horas.

[055] Isso acontece uma vez que os curcuminoides apresentam-se solúveis na formulação, resultando em uma formulação final de filme com todo o fotossensibilizador (curcuminoides) disperso em sua estrutura polimérica (pectina); e ao entrar em contato com a área que apresenta fluido biológico, possibilita a formação de uma camada gelatinosa que promove a liberação de curcuminoides no local da infecção.

[056] Ainda, além da rápida liberação, a pectina utilizada proporciona a estabilidade dos curcuminoides durante um período de pelo menos 15 dias com exposição à luz.

[057] Adicionalmente, a presente invenção refere-se ao uso dos filmes curcuminoides para aplicações tópicas preferencialmente em mucosas e em feridas crônicas, com ou sem associação com terapia fotodinâmica (TFD) para inativação de micro-organismos.

[058] Em uma modalidade preferida da presente invenção, o referido filme obtido possui capacidade de inativar micro-organismos mediante seu uso associado à aplicação de uma fonte de luz com comprimento de onda entre

405 e 450 nm favorecendo o processo de descontaminação e cicatrização das feridas crônicas.

[059] Portanto, o processo da presente invenção possibilita a formação de filmes com curcuminoides para os quais diferentes análises foram realizadas.

[060] Dentre elas, avaliou-se a estabilidade do filme quando exposto à luz solar (avaliada através de técnicas de fluorescência óptica por imagem e espectroscopia), a interação de fonte de luz com o fotossensibilizador, realizou-se análise microbiológica dos filmes e avaliou a liberação dos curcuminoides incorporado no filme em meio aquoso.

[061] A eficácia terapêutica foi avaliada através da aplicação dessa formulação (filme) com associação de iluminação visando TFD (como curcuminóide do filme agindo como fotossensibilizador). Essa formulação foi aplicada em três pacientes, entre eles dois pacientes com uma úlcera e uma paciente com duas úlceras, após o procedimento, a melhora clínica da lesão foi verificada, conforme registro de imagem de uma das pacientes (Figura 6), legitimando o princípio.

[062] Com intuito de melhor avaliar e compreender a invenção, serão apresentados e discutidos alguns exemplos dos resultados que comprovam o eficaz desenvolvimento dos filmes com curcuminoides.

#### **Testes Realizados:**

##### **- Estabilidade do filme:**

[063] A sensibilidade dos curcuminoides quando expostos à luz pode causar sua degradação, comprometendo a estabilidade das formulações contendo essa substância.

Visando avaliar a estabilidade dos filmes contendo curcuminoides, este filme foi exposto à luz solar por um período de 15 dias, e foi analisado o espectro de fluorescência em diferentes dias durante este período.

[064] Para essa análise, foi utilizado um protótipo de um sistema portátil de espectroscopia de fluorescência, composto por um espectrofotômetro, uma fibra tipo "Y", fonte de luz, filtros e computador.

[065] Os espectros de fluorescência obtidos em diferentes dias revelaram uma redução da intensidade de fluorescência, sem apresentar, no entanto, deslocamento do pico de fluorescência máxima, o que indica que o curcuminóide nessa formulação se mantém estável durante esse período de exposição à luz solar (Figura 2).

- Liberação dos curcuminoides incorporados no filme:

[066] A análise de liberação dos curcuminoides no filme foi realizada em meio contendo, 30 mL de água destilada, pH 7,0 a 37°C com 1,5% LSS, a análise foi realizada em um becker sob um agitador com aquecimento. Aliquotas foram removidas em intervalos pré-determinados e quantificadas em 425 nm utilizando o espectrofotômetro UV-VIS.

[067] Para o teste, um filme contendo 700 µg de curcuminoides, foi acondicionado no becker com o meio por um período de 95 minutos. Os resultados demonstram que após 5 minutos de teste a curcumina começa a ser liberada e essa liberação se mantém crescente até 50 minutos, após esse período é possível observar uma constante de liberação até o final do experimento (Figura 3 e Figura 4).

[068] Este resultado permitiu concluir que o filme

contendo curcuminoides é capaz de liberar rapidamente (iniciando em 5 min) curcuminoides através do intumescimento do filme em meio aquoso e também foi possível observar a total desintegração do filme no final do experimento.

- Microbiologia do filme com curcuminoides:

[069] Foram utilizadas cepas padrão American Type Culture Collection (ATCC) de *Staphylococcus aureus* (ATCC® 25923) e um dispositivo para iluminação de amostras microbiológicas ("biotable") com fonte de luz do tipo LED, com potência de saída de 35 mW e comprimento de onda de 450 nm.

[070] Os grupos estudados foram: controle (ausência de luz e de filme contendo o fotossensibilizador), fotossensibilizador (presença de filme contendo o fotossensibilizador e ausência de luz); luz (presença de luz e ausência de filme contendo o fotossensibilizador); inativação fotodinâmica (presença de luz e presença de filme contendo o fotossensibilizador).

[071] Os micro-organismos foram incubados em suspensão com o filme de curcuminoides na concentração de 700 µg/mL durante 30 minutos, e expostos à luz do dispositivo a LED por 7,14 minutos, totalizando uma dose de luz de 15 J. Para determinar a eficiência da inativação fotodinâmica, foi utilizado o método de recuperação de células por unidades formadoras de colônia (UFC/mL).

[072] Os resultados demonstram a redução da ordem de 2 log UFC/ml das bactérias apenas com a presença do fotossensibilizador (curcumina/curcuminoides) e uma redução das bactérias na ordem de 8 log UFC/mL após a Terapia

Fotodinâmica (Figura 5).

[073] Este resultado permitiu concluir que o filme compreendendo curcuminoides é capaz de reduzir significativamente a população de bactérias estimulando seu uso como agente de descontaminação.

- Estudo de caso:

[074] Este está aprovado pelo comitê de ética do Centro Universitário Central Paulista - UNICEP (CAAE: 30625714.2.0000.5380, sob o número: 667.752, data: 29/05/2014).

[075] Foi realizada a aplicação da TFD utilizando o filme de curcumina/curcuminoides e o registro de imagem da úlcera antes e após o tratamento foi realizado em uma paciente mulher, com 72 anos de idade e com úlcera venosa por aproximadamente 2 anos.

[076] A paciente realizou o tratamento com a TFD, que consistiu da aplicação do filme de curcumina/curcuminoids, mantido em contato com a lesão por 30 minutos e, após esse período, realizou-se a iluminação por 12 minutos com LED azul 450nm, intensidade de iluminação de 75 mW/cm<sup>2</sup> para totalizar a dose de energia fornecida ao tecido de 54 J/cm<sup>2</sup>. Após sete dias do tratamento, realizou-se uma nova avaliação clínica, com aquisição de imagens e nova aplicação da TFD.

[077] As imagens da evolução da cicatrização da úlcera venosa da paciente são ilustradas na Figura 6.

[078] Na Figura 6A é mostrada a imagem da úlcera venosa antes da realização do tratamento, 6B mostra a aplicação do filme com curcuminoides na úlcera venosa e 6C a lesão após 7 dias de tratamento utilizando a TFD e o

filme com curcuminoide.

[079] Portanto, o filme polimérico da presente invenção resultou em uma formulação estável, atóxica, com baixo custo de produção e que possibilita a formação de um sistema de liberação controlada de curcuminoides que melhorou a resposta terapêutica de lesões infectadas e ulcerações da pele.

[080] 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. Processo de obtenção de filmes poliméricos **caracterizado** pelo fato de compreender as etapas de:

- a) Preparar a mistura (i);
- b) Preparar a mistura (ii);
- c) Adicionar a mistura (ii) em (i); e
- d) Secar a mistura formada,

em que a etapa "a" compreende as subetapas de:

- a.1) Formar uma mistura viscosa de água e pectina;
- a.2) Adicionar de 5 a 15% de agente plastificante;
- a.3) Misturar com agitador mecânico; e
- a.4) Armazenar a mistura (i) em recipiente fechado,

em que a etapa "b" compreende as subetapas de:

- b.1) Pesar de 0,1 a 1,5% de curcuminoides; e
- b.2) Solubilizar com solução aquosa de tensoativo.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de a mistura (i) ser preparada na etapa "a", em que primeiramente, na subetapa "a.1" adiciona-se 100% de água destilada em um recipiente adequado com capacidade superior ao volume da água; e subsequentemente dispersa-se aos poucos de 5% a 10% (em relação ao volume de água colocado) de pectina agitando com auxílio de um agitador mecânico em rotação que varia de 10 a 1500rpm até formar uma mistura com aspecto viscoso, com toda pectina dispersa no meio aquoso, em que alternativamente, o agitador mecânico é substituído por quaisquer equipamentos capazes de promover a homogeneização da formulação.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de, na subetapa "a.2", adiciona-se sob a mistura obtida em "a.1", de 5 a 15% de agente plastificante

(em relação ao volume de água colocado), em que na subetapa "a.3", mistura-se com auxílio do agitador mecânico sob rotação que varia de 10 a 1500rpm.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de o agente plastificante ser selecionado do grupo que consiste em glicerina, polietilenoglicol 400, dietilftalato, óleo de coco fracionado e outros agentes plastificantes, preferencialmente 10% de glicerina.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, **caracterizado** pelo fato de, , na subetapa "a.4", a mistura (i) obtida ser armazenadaa em recipiente hermeticamente fechado por um período que varia de 12 a 24 horas.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de a mistura (ii) ser preparada na etapa "b" com base no peso da mistura (i) obtida, em que na subetapa "b.1" pesa-se de 0,1 a 1,5% de curcuminoides, preferencialmente 0,1%, e solubiliza-os na subetapa "b.2" em um recipiente adequado, tal como um béquer, com uma quantidade suficiente (q.s) de solução aquosa de 0,5 a 2% de tensoativo, preparado previamente através da mistura de água destilada com 0,5 a 2% de tensoativo.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de o referido tensoativo ser selecionado do grupo que consiste em Lauril sulfato de sódio (LSS), os polissorbatos, ou a mistura desses; e os referidos curcuminoides serem selecionados dos grupos que consistem em quaisquer curcuminoides, tais como a curcumina, a demetoxicurcumina, a bisdemetoxicurcumina, ou a mistura desses, podendo ou não compreender traços de óleos

essenciais.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de, na etapa "c", ser adicionada a mistura (ii) sob a mistura (i) e homogeneizada com auxílio de um agitador mecânico em rotação que varia de 10 a 1500rpm, em seguida, sendo colocada essa mistura obtida em moldes apropriados de material liso, o qual é selecionado do grupo que consiste em plástico, vidro ou metal, preferencialmente plástico.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de, na etapa "d", serem mantidos os moldes preenchidos com a mistura obtida na etapa "c" em ambiente escuro com temperatura que varia de 20 a 30°C até a completa secagem, em período que pode levar em torno de 4 a 7 dias.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de, após a completa secagem, os filmes serem removidos com auxílio de utensílio adequado, tal como uma espátula, e armazenados em ambientes protegidos da luz, tais como em caixas escuras, vidros âmbar ou outro tipo de embalagem que não permita passagem de luz.

11. Filmes poliméricos obtidos conforme processo definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados** pelo fato de compreenderem:

- de 5 a 10% de pectina;
- de 5 a 15% de agente plastificante;
- de 0,1 a 1,5 de curcuminoides; e
- q.s. de solução aquosa com 0,5 a 2,0% de tensoativo.

em que os referidos componentes são adicionados em um volume de 100% de água destilada.

12. Filmes poliméricos, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizados** pelo fato de o agente plastificante ser selecionado do grupo que consiste em glicerina, polietilenglicol 400, dietilftalato, óleo de coco fracionado e outros agentes plastificantes, preferencialmente 10% de glicerina.

13. Filmes poliméricos, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizados** pelo fato de os referidos curcuminoides serem selecionados dos grupos que consistem em quaisquer curcuminoides, tais como a curcumina, a demetoxicurcumina, a bisdemetoxicurcumina, ou a mistura desses podendo ou não conter traços de óleos essenciais; e o referido tensoativo ser selecionado do grupo que consiste em Lauril sulfato de sódio (LSS), os polissorbatos, ou a mistura desses.

14. Filmes poliméricos, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizados** pelo fato de possuírem um sistema de rápida liberação de curcuminoides no local de ação, com tempo inferior a 2 horas; e uma estabilidade dos curcuminoides durante um período de pelo menos 15 dias com exposição à luz.

15. Uso dos filmes curcuminoides conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 11 a 14, **caracterizado** pelo fato de ser para a inativação de micro-organismos com ou sem associação com terapia fotodinâmica (TFD) para aplicações tópicas, preferencialmente em mucosas e em feridas crônicas.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de, preferencialmente ser associado à aplicação de uma fonte de luz com comprimento de onda entre 405 e 450 nm para a inativação de micro-organismos e o favorecimento do processo de descontaminação e cicatrização de feridas crônicas.

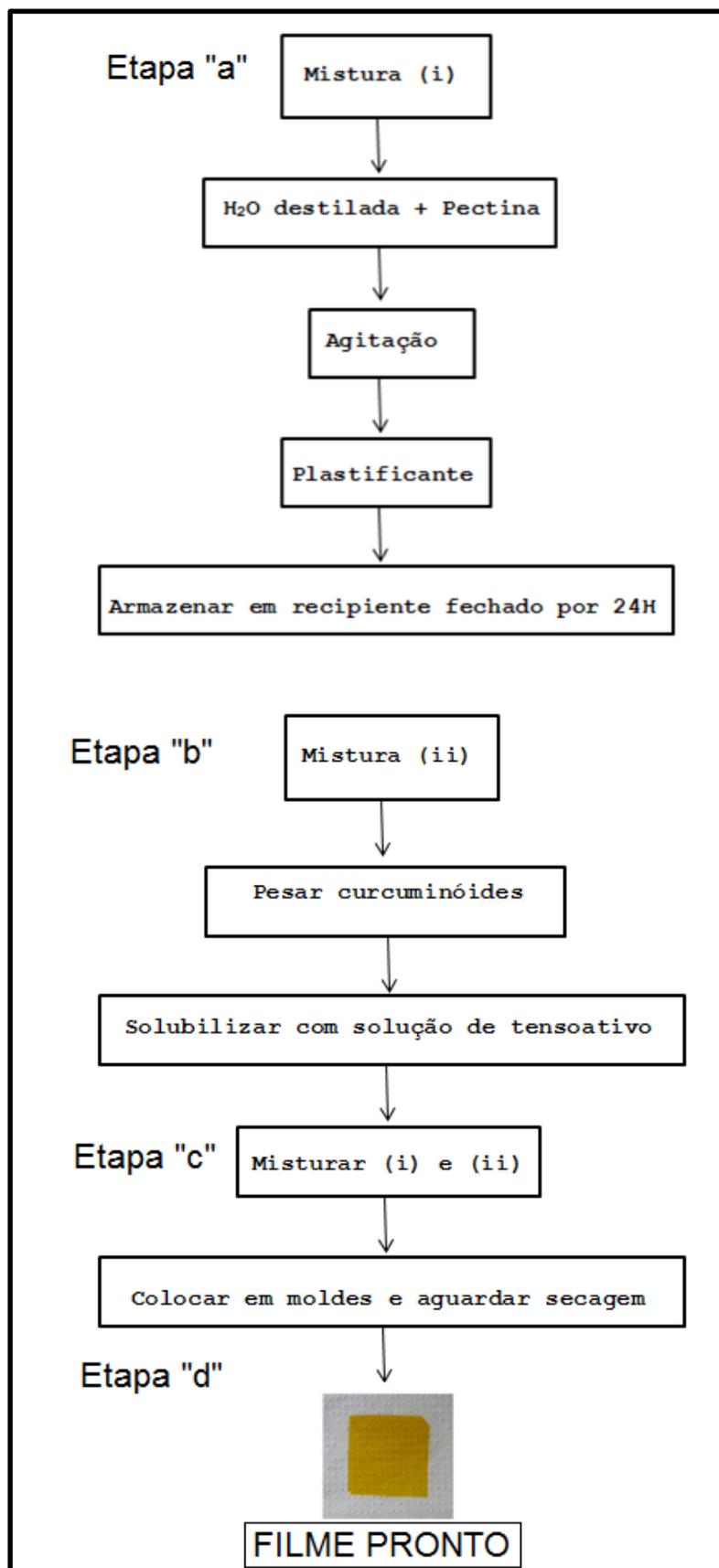


Figura 1

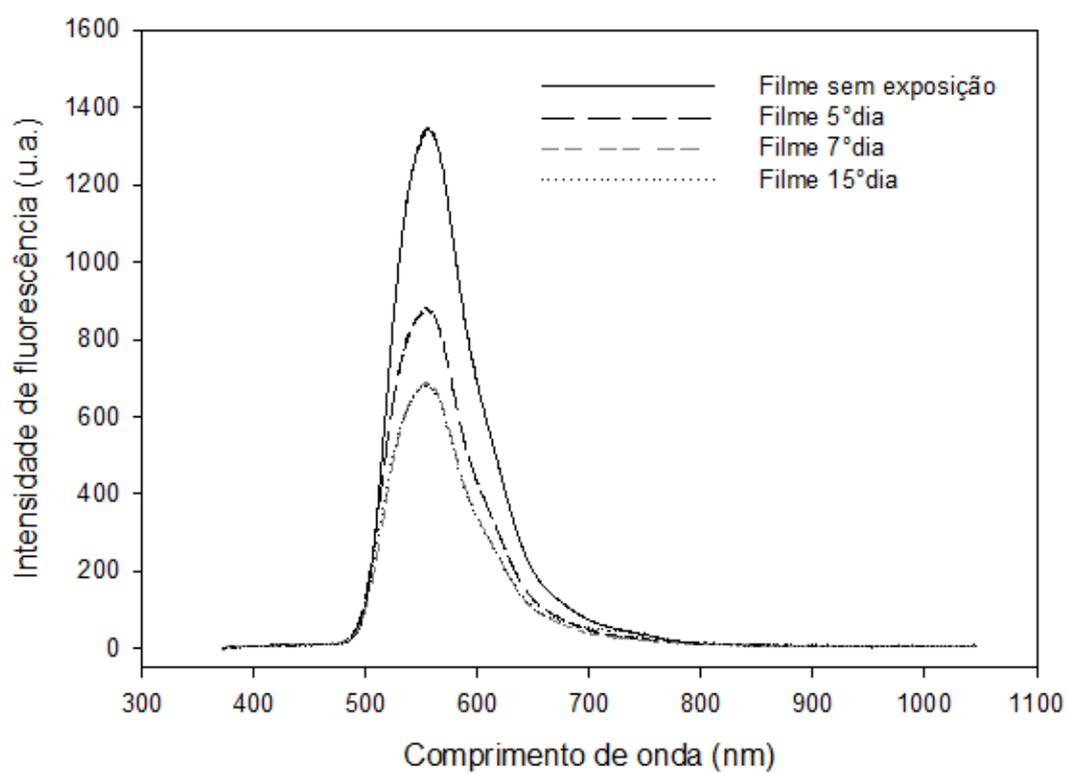


Figura 2

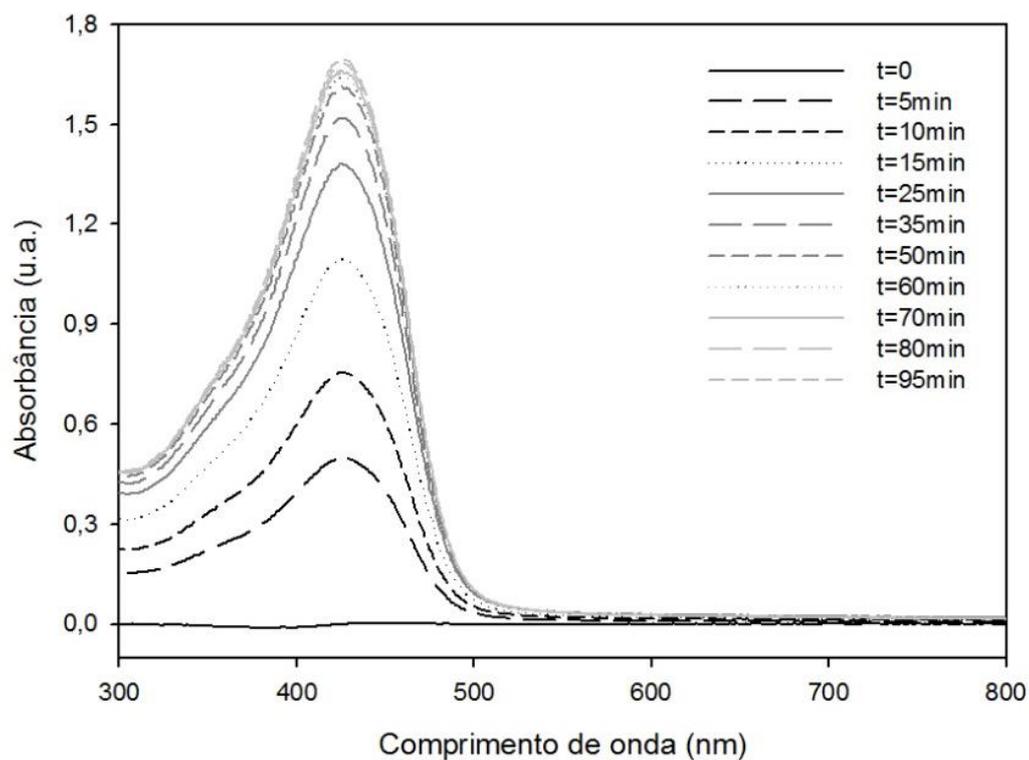
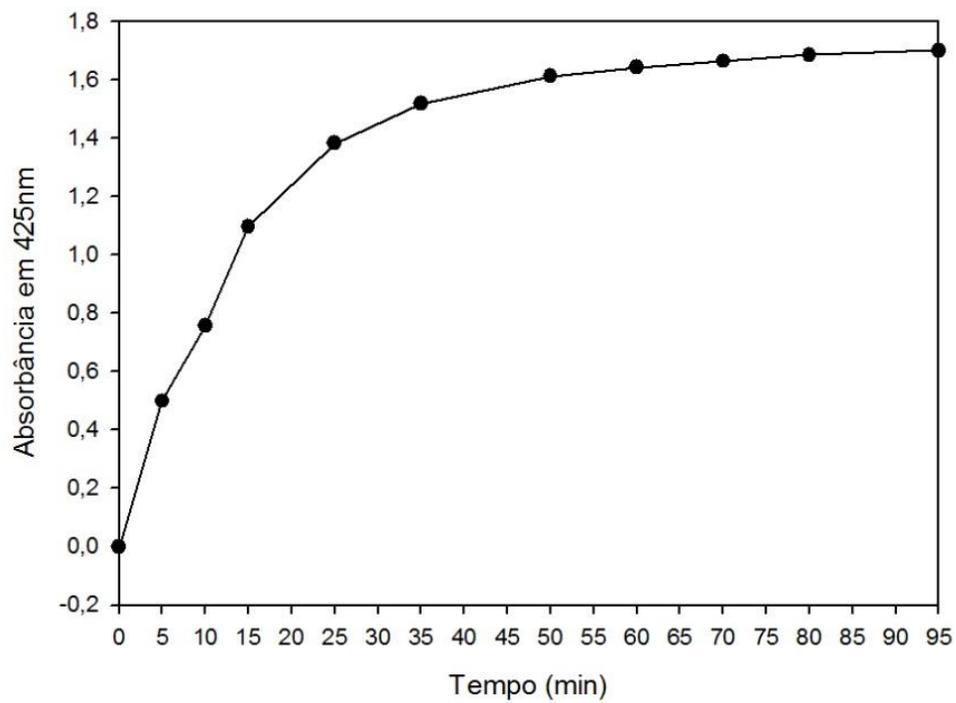
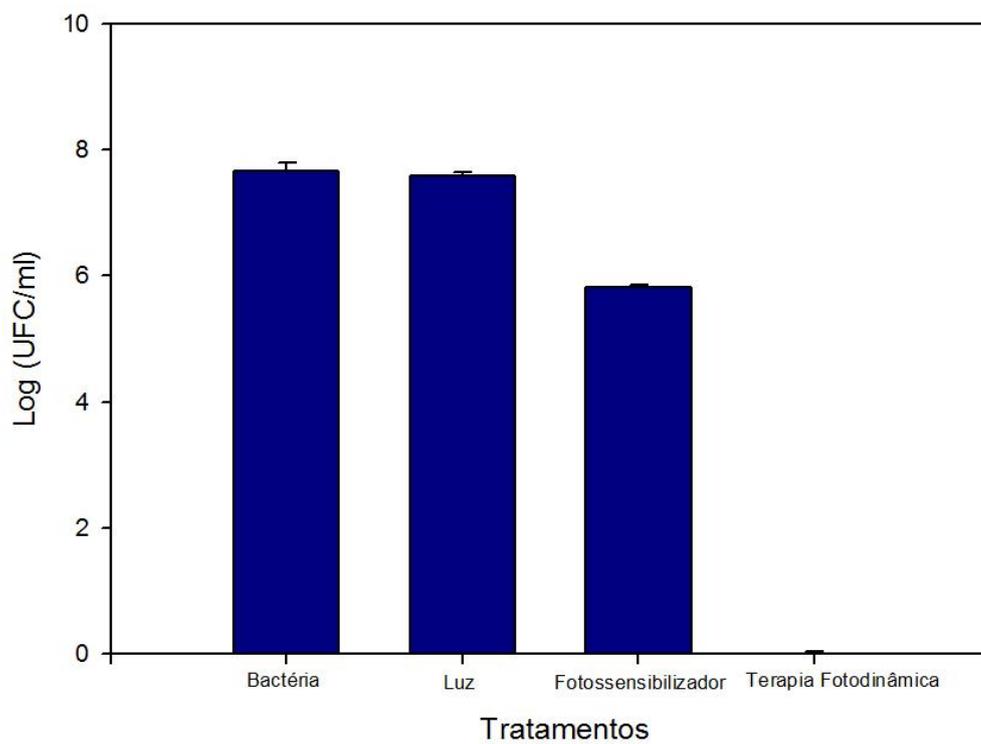


Figura 3

**Figura 4****Figura 5**



**Figura 6**

Resumo

**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS, FILMES  
POLIMÉRICOS E USO DOS MESMOS**

A presente invenção refere-se a um processo de obtenção de filmes poliméricos, preparados com pectina cítrica e com um fotossensibilizador (curcuminoides), acarretando na formação de um filme com capacidade de inativar micro-organismos mediante seu uso associado ou não à aplicação de uma fonte de luz com comprimento de onda entre 405 e 450 nm favorecendo o processo de descontaminação e cicatrização de feridas crônicas.