



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

CARTA PATENTE Nº BR 102018072486-0

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 102018072486-0

(22) Data do Depósito: 31/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 19/03/2019

(51) Classificação Internacional: A61K 31/315; A61P 29/00.

(66) Prioridade Interna: BR102018009359-2 de 09/05/2018.

(54) Título: COMPOSTO COMPLEXO DE ZINCO COM DICLOFENACO E NICOTINAMIDA, PROCESSO DE PRODUÇÃO E USO DO MESMO

(73) Titular: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 88648761000103. Endereço: Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130, Caxias do Sul, RS, BRASIL (BR), 95070-560, Brasileira

(72) Inventor: JOZI GODOY FIGUEIREDO; PAULO ROBERTO DOS SANTOS; LEANDRO TASSO; SIDNEI MOURA E SILVA.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 31/10/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 26/05/2020

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

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



Relatório descritivo de patente de invenção

COMPOSTO COMPLEXO DE ZINCO COM DICLOFENACO E NICOTINAMIDA,
PROCESSO DE PRODUÇÃO E USO DO MESMO

Campo da invenção

[0001] A presente invenção descreve uma composição farmacêutica de um composto complexo organometálico para a preparação de medicamentos para o alívio da dor. A presente invenção atua nos campos de Química e Farmácia.

Antecedentes da invenção

[0002] A dor é reconhecida como um sintoma de alto custo em termos de sobrecarga humana e financeira. O manejo dos sintomas é o foco primário do cuidado. Atualmente sabe-se que a dor é reconhecida como uma das principais consequências relacionadas com as mais diversas patologias e suas repercussões são consideradas potencialmente prejudiciais para o organismo.

[0003] Apesar de ter sido considerada desde a antiguidade uma das grandes preocupações do ser humano, a dor é uma característica cardinal dos mecanismos protetores fisiológicos normais. Uma das funções é preservar o organismo, evitando o dano tecidual. O sistema nervoso informa sobre a ocorrência ou perigo de injúria, e a sensação de dor contribui para esta função, estando, portanto, relacionado às reações de fuga e esquiva. A dor pode ser classificada do ponto de vista temporal em dois grandes grupos: dor aguda (curta duração, com patologia identificável) e dor crônica (longa duração, com associação a uma patologia que pode não ser evidente).

[0004] Em se tratando da origem da estimulação do processo doloroso, podemos classificar a dor como nociceptiva (desencadeada pela estimulação dos nociceptores localizados em várias partes do organismo), neurogênica (dano tecidual neuronal nos sistemas nervoso periférico ou central), neuropática (disfunção de nervos) e psicogênica, que é a mais difícil de trabalhar, já que não se origina de uma fonte somática detectável, sendo

possivelmente desencadeada por fatores psicológicos.

[0005] Dor é uma sensação que compreende três mecanismos básicos: (i) transdução, que é a ativação dos nociceptores por transformação de um agente nóxico – mecânico, térmico e químico - em potencial de ação; (ii) transmissão, que é o conjunto de vias que permitem que o impulso nervoso, gerado ao nível de nociceptor, seja conduzido ao SNC; e (iii) modulação, vias responsáveis pela supressão da dor ativadas pelas próprias vias nociceptivas.

[0006] A transmissão da dor está associada à atividade elétrica nas fibras nervosas aferentes primárias, que possuem terminações livres no tecido periférico (pele, músculos, articulações, vísceras, conjuntivo dentre outros). As fibras nociceptivas aferentes são neurônios tipicamente pseudounipolares, com terminações periféricas e centrais. Neurotransmissores que são produzidos dentro do corpo celular (por exemplo, no gânglio da raiz dorsal) são liberados por terminações das fibras nervosas tanto periféricas quanto centrais. Dessa forma, estes neurotransmissores participam na produção do sinal doloroso periféricamente, bem como na promoção de eventos que levam as percepções centrais.

[0007] A opinião predominante atual é que as terminações nervosas livres das fibras A δ - β e fibras C constituem a região sensorial dos nociceptores. As fibras A δ são pouco mielinizadas e podem ser divididas em duas classes principais, que se diferenciam pela temperatura de ativação. As fibras A δ do tipo I são ativadas por temperaturas inferiores à 53 °C, enquanto que as do tipo II são ativadas por temperaturas inferiores à 43 °C. A condução da informação nociceptiva que ocorre via fibras A δ é transmitida numa velocidade entre 12 e 30 m/s. As fibras C, também conhecidas como fibras polimodais, por transmitirem estímulos mecânicos, térmicos e químicos, conduzem a uma velocidade muito mais lenta em relação às outras fibras nociceptivas, em torno de 0,5 a 2 m/s em virtude de não possuírem bainha de mielina. Elas correspondem a 80 % das fibras condutoras da informação nociceptiva. Também existem diferenças quanto ao tipo de estímulo nociceptivo capaz de

ativar essas fibras. Estas fibras aferentes fazem sinapse em um neurônio de segunda ordem na camada superficial da medula espinhal. O neurônio de segunda ordem cruza a medula espinhal até o lado contralateral e ascende pelo trato espinotalâmico até alcançar o tálamo. No tálamo, neurônios de terceira ordem são ativados, levando a informação do estímulo doloroso até o córtex somatossensorial, onde ocorre a percepção da dor.

[0008] Quando se trata de fármacos para o tratamento da dor, abre-se uma lacuna no que diz respeito ao regime medicamentoso que pode ser estabelecido, tendo em vista que ainda não dispomos de um fármaco analgésico ideal, ou seja, que não promovam efeitos colaterais potenciais. Embora sejam altamente eficazes, os analgésicos de ação central geralmente não estão dissociados de efeitos adversos importantes, como náuseas, vômitos, depressão respiratória e sedação, entre outros menos comuns. Em contrapartida, os analgésicos de ação periférica também apresentam efeitos indesejáveis, tais como lesões do trato gastrointestinal e renal. Assim, torna-se evidente a necessidade de buscar medidas alternativas para o desenvolvimento de medicamentos para o combate da dor.

[0009] O desenvolvimento de um medicamento novo demanda aproximadamente 15 anos e envolve investimentos na ordem de um bilhão de dólares. A principal razão que contribui para o alto custo está no fato de que a maioria das moléculas candidatas a fármacos são descartadas durante as fases de testes I e II em razão da toxicidade. Estatísticas mostram que apenas 0,1% das moléculas sintetizadas ou obtidas de fontes naturais testadas possuem potencial para se tornar um fármaco comercial. Para tanto, a estratégia mais sensata e econômica para se obter novos fármacos consiste em modificar quimicamente moléculas de fármacos conhecidos e testá-las para os mesmos moldes da molécula de partida. Em muitos casos se obtém melhoramentos significativos na eficácia terapêutica.

[0010] Na literatura, diversas formas de executar tais modificações são descritas, mas dentre elas, destaca-se o bioisosterismo, que pressupõe que a

atividade farmacológica se dá por similaridade dos grupos farmacofóricos e/ou da estrutura molecular para um alvo terapêutico específico. A viabilidade de tal estratégia se justifica pelo aumento da chance de sucesso de descobrir um novo fármaco a partir de uma amostragem menor de compostos sintetizados em moldes similares à rota de obtenção do fármaco modelo.

[0011] Uma outra abordagem no desenvolvimento de novos fármacos é conhecida como hibridação molecular (HM). Baseia-se na conjugação de estruturas de compostos bioativos distintos em uma única molécula por meio de ligação química, sendo uma alternativa eficaz de no planejamento de fármacos, tal qual o bioisosterismo. Segundo a literatura, a HM pode basear-se na ligação direta de moléculas distintas (HM droga-droga) ou por grupos farmacofóricos distintos, uma classe denominada HM farmacofórica. Em ambos os casos uma a nova molécula produzida por HM passa a se chamar de híbrido, o qual pode apresentar maior afinidade e eficácia que os compostos que lhe deram origem, produzindo efeito farmacológico concomitante.

[0012] Devido a esses fatos, se faz interessante o desenvolvimento de um novo composto que apresente atividade antinociceptiva e possa ser empregado como um analgésico em humanos.

[0013] Assim, do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

[0014] Apesar dos avanços na farmacocinética e na farmacodinâmica dos agentes antiálgicos, sua toxicidade reconhecidamente elevada é determinante de resultados clínicos conflitantes em função da necessidade de associações e interações medicamentosas, no entanto no mercado ainda não são tão abrangentes os fármacos para analgesia.

[0015] Com o conhecimento das propriedades farmacológicas dos analgésicos administrados por diferentes vias, tornou-se possível melhorar o tratamento da dor, reduzindo as complicações decorrentes de diversas síndromes dolorosas.

A morfina é um opioide hidrofílico que promove analgesia intensa e de longa duração, sem provocar bloqueios simpáticos. Entretanto, apresenta dispersão cranial, podendo provocar efeitos colaterais como prurido, náusea, vômito, insuficiência respiratória, diminuição da motilidade intestinal e mobilidade entre outros efeitos colaterais.

Sumário da invenção

[0016] Dessa forma, a presente invenção tem por objetivo resolver os problemas constantes no estado da técnica a partir do desenvolvimento de complexos ternários de zinco com diclofenaco e nicotinamida, o seu processo de obtenção, a sua aplicação na forma isolada ou em uma mistura medicamentosa para o uso humano e/ou veterinário na preparação de medicamentos para o alívio da dor. O composto da presente invenção propicia uma alternativa ao uso de analgésicos.

[0017] Embora exista no mercado composições farmacêuticas para o tratamento de processos inflamatórios e a sensação de dor, bem como seus processos de obtenção, nenhuma destas propõe moléculas organometálicas ternárias com zinco, diclofenaco e ligantes nitrogenados (ex. vitamina B₃) – Nicotinamida - como um potencial fármaco com atividade antinociceptiva.

[0018] É um objeto da presente invenção o composto complexo bis[bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] [nicotinamida] zinco(II)] e o composto intermediário bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] zinco (II).

[0019] O mecanismo de ação do complexo tende a funcionar pelo mesmo mecanismo do fármaco diclofenaco pela inibição inespecífica das enzimas ciclooxigenases (COXs), produtoras de moléculas mediadoras de processos inflamatórios (prostaglandinas) responsáveis pela sensação de dor. Além disso, o ligante nitrogenado nicotinamida é reportado como um agente endógeno com atividade anti-inflamatória e antioxidante, porém por outros mecanismos.

[0020] É um outro objeto da presente invenção o processo de produção do composto complexo e do seu sal intermediário.

[0021] A presente invenção também apresenta o processo de síntese,

obtenção e análise de complexos de zinco com diclofenaco e nicotinamida compreendida em duas etapas de síntese:

a) Obtenção de um sal intermediário de zinco e diclofenaco (complexo binário) a partir de uma reação química de dupla troca entre dois sais em solução: Sal inorgânico de zinco (II) + sal alcalino de diclofenaco. O produto intermediário de baixa solubilidade em solução é removido por filtração e secagem.

b) Obtenção do complexo ternário a partir de uma reação química de complexação (adição) do ligante nitrogenado nicotinamida ao complexo binário em solução seguido por um processo de cristalização e obtenção do produto por filtração e secagem.

[0022] É um objeto da presente invenção o uso do complexo para preparar um medicamento para tratar processos inflamatórios ou alívio da dor ou uma combinação destes em formulações farmacêuticas e/ou veterinárias.

[0023] Os complexos de zinco, diclofenaco e nicotinamida podem ser usados como componentes ativos de formas farmacêuticas destinadas ao tratamento de quadros clínicos de dor.

[0024] Ainda, o conceito inventivo comum a todos os contextos de proteção reivindicados se refere aos complexos ternários de zinco com diclofenaco e nicotinamida, o seu processo de obtenção, aplicação na forma isolada ou em mistura medicamentosa para o seu uso em humanos e/ou veterinário na preparação de medicamentos para o alívio da dor.

Em experimentos realizados pelos inventores, o composto da presente invenção apresentou analgesia semelhante à morfina, porém no tangente da motilidade intestinal e mobilidade, apresentou-se de forma satisfatória não causando efeitos colaterais que fármacos derivados de opioides apresentam.

[0025] Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

[0026] Com o intuito de melhor definir e esclarecer o conteúdo do presente pedido de patente, são apresentadas as presentes figuras.

[0027] A figura 1 mostra o esquema de síntese do complexo ternário de zinco em bis[bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] [nicotinamida] zinco(II) em duas etapas. No passo 1, ocorre a produção de um sal binário intermediário e, no passo 2, a produção de um complexo ternário com nicotinamida ou ácido nicotínico.

[0028] A figura 2 mostra o resultado in vivo da aplicação do complexo ternário de zinco em um modelo antinociceptivo frente ao controle positivo (cloridrato de morfina). Composto bis[bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] [nicotinamida] zinco(II) apresenta atividade antinociceptiva em modelo de contorções induzidas por ácido acético em camundongos.

Descrição Detalhada da Invenção

[0029] A presente invenção descreve o complexo ternário de zinco com diclofenaco e nicotinamida, o seu processo de obtenção, aplicação na forma isolada ou em uma mistura medicamentosa para o uso humano e/ou veterinário na preparação de medicamentos para o alívio da dor.

[0030] É um objeto da presente invenção o composto complexo bis[bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] [nicotinamida] zinco(II)] e o composto intermediário bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] zinco (II).

[0031] É um outro objeto da presente invenção, um processo de produção do composto intermediário a partir do preparo de uma solução contendo um sal orgânico do fármaco diclofenaco em uma faixa de temperatura de 0 à 200° C, combinada com uma solução de sal contendo zinco (II).

[0032] Em uma concretização, a presente invenção descreve o processo de produção do composto intermediário, sendo esse composto preparado a partir de 0,668 g de diclofenaco de potássio (2 mmol) que é solubilizado em 30 mL de água purificada (grau Milli-Q) à 20 °C, acondicionada em frasco erlenmeyer de 250 mL de capacidade; seguida da preparação de uma segunda solução de

sulfato de zinco heptahidratado (0,287 g, 1 mmol) preparada em 10 mL de água grau milli-Q à 20 °C que foi vertida lentamente sobre a solução de diclofenaco de potássio e mantida sob agitação constante por 12 horas. Por fim, o produto sólido obtido em suspensão é separado por filtração em papel filtro, lavado com excesso de água Milli-Q e seco em liofilizador por 12 horas.

[0033] É um outro objeto da presente invenção, um processo de produção do complexo, em que o complexo é preparado a partir de mistura sólida ou líquida do composto intermediário 1 com nicotinamida.

[0034] Em uma concretização, a presente invenção descreve o processo de produção do complexo ternário de zinco com diclofenaco e nicotinamida, sendo esse preparado a partir de 0,655 g (1 mmol) do composto intermediário, sal binário $Zn(diclof)_2$, que é solubilizado em 20 mL de etanol absoluto à temperatura ambiente (20° C) em frasco erlenmeyer de 125 mL de capacidade; seguida do preparo de uma segunda solução com 0,244 g (2 mmol) de nicotinamida em 10 mL de etanol absoluto preparada à 20 °C que é vertida lentamente sobre a solução do composto intermediário sob agitação constante. Por fim, a mistura é agitada por 30 minutos e armazenada por 12 horas, sendo o produto sólido cristalizado separado por centrifugação, seguida por filtração em papel filtro e secagem em liofilizador por 12 horas.

[0035] É um outro objeto da presente invenção o uso do complexo ternário de zinco com diclofenaco e nicotinamida para preparar um medicamento em que a composição consiste do complexo como composto ativo e um excipiente farmacologicamente aceitável.

[0036] É um outro objeto da invenção a administração do complexo pelas vias tópica, oral, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, transdérmica ou como dispositivos que possam ser implantados ou injetados.

[0037] É um objeto da presente invenção o uso do complexo para preparar um medicamento para tratar processos inflamatórios ou alívio da dor ou uma combinação destes em formulações farmacêuticas e/ou veterinárias.

[0038] A síntese do complexo ternário foi realizada em escala de bancada (5

mmol) utilizando materiais de partida com pureza certificada. Os sais inorgânicos de zinco (II) têm grau de pureza P.A. ACS ISO, sais alcalinos do diclofenaco têm grau de pureza padrão US Pharmacopeia, água grau Milli-Q e solventes orgânicos grau HPLC.

[0039] A obtenção do produto final envolve ao menos uma etapa de cristalização, filtração e secagem.

[0040] A composição farmacêutica pode apresentar-se nas formas farmacêuticas e dosagens galênicas líquidas, semi-sólidas e sólidas tais como soluções, suspensões, xaropes, injetáveis, pomadas, cremes, emulsões, aerossol, pós, cápsulas, tabletes, comprimidos e/ou drágeas, todas as quais contendo preparações originárias do complexo de zinco, diclofenaco e nicotinamida.

[0041] O excipiente farmacêuticamente aceitável da composição farmacêutica pode ser água, solução salina, soluções tamponadas, solução de Ringer, solução de dextrose, solução de Hank, soluções salinas biocompatíveis contendo ou não polietilenoglicol, óleo de sésamo, oleato de etila, ou triglicerídeo, podendo ser preparadas composições com um excipiente ou uma mistura destes quando a composição apresentar-se na forma líquida.

[0042] O excipiente farmacêuticamente aceitável da composição farmacêutica pode ser dextrose, conservantes, aglutinantes, desintegrantes, diluentes, lubrificantes, tensoativos ou combinações dos mesmos quando a composição apresentar-se na forma sólida.

[0043] A composição farmacêutica ou veterinária apresenta atividade antinociceptiva.

[0044] Os compostos alvo desta invenção são compostos de coordenação, moléculas com função química mista, as quais consistem de moléculas orgânicas ligadas com um íon metálico em um arranjo geométrico conhecido como esfera de coordenação. Os sistemas biológicos utilizam complexos organometálicos como cofatores enzimáticos, em sítios ativos de enzimas e nas metaloproteínas. Moléculas com função biológica específica como as

hemoglobinas e as clorofilas possuem átomos metálicos (Fe II e Mg II, respectivamente) coordenados em anéis de porfirina responsáveis pela coordenação de O₂ e CO₂ nos processos da respiração e da fotossíntese.

[0045] A síntese de compostos de coordenação derivados de fármacos e metais de transição é uma abordagem química para a obtenção de novas moléculas candidatas a fármacos. No contexto histórico, a cisplatina (Cloreto de cis-diaminoplatina II) foi a primeira molécula puramente inorgânica a ser utilizada como fármaco no tratamento do câncer. Hoje, é um medicamento oncológico de primeira linha para o tratamento de câncer de ovário e esôfago. Seu mecanismo de ação ocorre por intercalação à α -hélice do DNA por complexação, geralmente às bases de guanina, induzindo às quebras duplas de cadeia e consequente apoptose das células. Após o advento da cisplatina, em 1978, muitas pesquisas foram desenvolvidas com o intuito de obter novos complexos análogos à cisplatina para o tratamento de outros tipos de câncer.

[0046] O zinco é um elemento dietético essencial para os animais. A concentração média de zinco em humanos adultos é de 32,86 mg Kg⁻¹, colocando-o como o segundo metal de transição mais abundante, inferior apenas ao ferro, que representa 60 mg Kg⁻¹. Após o cobre, o Zn²⁺ é o ácido de Lewis intracelular mais forte, coordenando-se principalmente a grupos tióis de cisteína e resíduos nitrogenados de imidazol em proteínas. O Zn²⁺ é um dos íons mais importantes para os sistemas biológicos, sendo essencial para a atividade de mais de 300 enzimas presentes em mais de 50 reações celulares. As anidrases carbônicas são metaloenzimas de zinco presentes nos músculos, sangue, fígado, rins e secreções dos mamíferos. A função básica deste grupo de enzimas é regular a concentração de prótons (acidez) do citosol, mitocôndrias, membranas celulares e fluidos pela captura de prótons via reação de equilíbrio ácido-base. Neste contexto, o Zn²⁺ é apresentado como um íon metálico com características ótimas para a síntese de compostos de coordenação derivados de fármacos.

[0047] Os fármacos anti-inflamatórios não-esteroides compreendem a classe

terapêutica mais produzida e consumida da história. Destacam-se os fármacos inibidores inespecíficos das ciclooxigenases (COXs) ácido acetilsalicílico (AAS), paracetamol, diclofenaco e ibuprofeno. Diclofenaco e ibuprofeno são administrados como analgésicos para remediação de processos inflamatórios causados por lesões, artrites, reumatismos, entre outros. Estes fármacos atuam através da inibição competitiva das enzimas ciclooxigenases, as quais convertem o ácido araquidônico em prostaglandinas e outros mediadores químicos responsáveis pelos processos inflamatórios diversos e são causadores de quadros clínicos como dor e edema. Diclofenaco e ibuprofeno apresentam o grupo carboxilato como função química e grupo farmacofórico principal. Este grupo químico atua como uma base de Lewis forte frente a íons metálicos divalentes, como o Zn^{2+} e o Ca^{2+} por ligações de valência e de coordenação para formar sais complexos pouco dissociáveis em solução.

[0048] A configuração eletrônica do Zn^{2+} ligado a dois grupos carboxilato do fármaco possibilita ainda a coordenação de duas bases de Lewis neutras para formar uma esfera de coordenação de geometria octaédrica estável. Moléculas com átomos eletronegativos em hibridização sp_2 , como o N de piridinas e derivados coordenam de forma estável ao centro metálico e compõem complexos moleculares com características físico-químicas diferenciadas dos compostos de partida. Os derivados da piridina nicotinamina – Nic – e o ácido nicotínico – Nia – (complexo vitamínico B_3) são importantes ligantes nitrogenados biológicos presentes no metabolismo dos mamíferos em geral. Compreendem o principal intermediário da biossíntese do sistema redox NAD^+ - $NADH$ além de apresentar um número expressivo de funções intra e extracelulares como sequestro de radicais livres, inibição de processos inflamatórios, modulação enzimática (óxido nítrico sintase), entre outras. Estes derivados piridínicos apresentam características ideais para a produção de complexos ternários de Zn^{2+} com o diclofenaco com a vantagem de serem moléculas endógenas e com função comprovada.

[0049] A utilização de modelos animais adequados que reproduzam os

mecanismos que ocorrem durante o processo nociceptivo e as alterações observadas durante patologias como dores inflamatórias induzidas por agentes externos, por agentes térmicos e a associação da análise comportamental com a modulação farmacológica pode vir a contribuir substancialmente para o esclarecimento dos mediadores envolvidos nestes processos, dando uma ênfase especial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas através do estudo de moléculas de coordenação conjugadas com fármacos e/ou compostos químicos de eficácia já comprovada na literatura.

Exemplos - Concretizações

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

Exemplo 1: Síntese do complexo ternário de zinco, diclofenaco e nicotinamida, realizada em dois passos reacionais.

[0051] Passo1: Obtenção do sal binário diclofenaco de zinco (II) – $Zn(diclof)_2$. Um total de 0,668 g de diclofenaco de potássio (2 mmol) foi solubilizado em 30 mL de água purificada (grau Milli-Q) à temperatura ambiente de 20 °C, acondicionada em frasco erlenmeyer de 250 mL de capacidade. Uma segunda solução de sulfato de zinco heptahidratado (0,287 g, 1 mmol), preparada em 10 mL de água grau milli-Q também à 20 °C, foi vertida lentamente sobre a solução de diclofenaco de potássio e mantida sob agitação constante por 12 horas. O produto sólido em suspensão foi separado por filtração em papel filtro, lavado com excesso de água Milli-Q e secado em liofilizador por 12 horas. O rendimento molar foi de 87%.

[0052] Passo 2: Obtenção do complexo ternário *bis[diclofenaco de (nicotinamida) zinco (II)]*. Um total de 0,655 g (1 mmol) do sal binário $Zn(diclof)_2$ foi solubilizado em 20 mL de etanol absoluto à temperatura ambiente (20° C) em frasco erlenmeyer de 125 mL de capacidade. Uma

segunda solução com 0,244 g (2 mmol) de nicotinamida em 10 mL de etanol absoluto preparada em temperatura ambiente (20 °C) foi vertida lentamente sobre a solução do sal binário sob agitação constante. A mistura foi agitada por 30 minutos e armazenada por 12 horas. O produto sólido cristalizado foi separado por centrifugação, seguida por filtração em papel filtro e secagem em liofilizador por 12 horas. O rendimento molar foi de 88%.

Exemplo 2 - Ensaio físico-químico e identificação estrutural por métodos espectroscópicos

[0053] A qualidade do produto pode ser verificada por procedimentos analíticos qualitativos e quantitativos, como:

- Espectrometria de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (qualitativo e quantitativo) para determinar a presença dos ligantes no núcleo metálico pelos respectivos isótopos de ^1H e ^{13}C , bem como quantificar os ligantes pelo cálculo das áreas integradas dos sinais correspondentes dos hidrogênios respectivos.
- Espectrofotometria de absorção atômica (quantitativo) para determinar o teor de zinco da composição.
- Análise elementar CNH (quantitativo) para determinar os teores de nitrogênio, carbono e hidrogênio da composição.
- Espectrometria de infravermelho (qualitativo) para determinar a presença de grupos químicos específicos dos ligantes.
- Espectrofotometria de ultravioleta e visível (qualitativo e quantitativo) para verificar bandas de absorção de radiação específicas do complexo e quantificar pela intensidade de absorção frente a um padrão de referência.
- Difração de raios-x (qualitativo) para verificar a composição estrutural em fase cristalina e polimorfismo.

[0054] Os produtos de síntese dos passos 1 e 2 foram analisados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton e carbono (^1H e ^{13}C RMN), Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier

(FTIR) e Espectrofotometria de Ultravioleta e Visível (UV-Vis). Propriedades físico-químicas de ponto de fusão e condutividade molar também foram obtidas.

➤ Dados espectroscópicos e físico químicos do sal precursor binário *bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] zinco (II)*

[0055] Rendimento: 87%; Ponto de fusão: 244 °C; Bandas de FTIR (cm⁻¹, pastilha de KBr): 3321, 3300, 3069, 3036, 2968, 2927, 1913, 1855, 1708, 1655, 1606, 1589, 1578, 1563, 1507, 1470, 1453, 1418, 1305, 1290, 1197, 1094, 868, 839, 769, 749, 717, 663, 534; ¹HRMN (δ-ppm, clorofórmio deuterado, 300,18 MHz): 3.75 (s-2H, CH₂), 6.44 (d-1H, CH, $J_{H-H} = 9\text{Hz}$), 6.78 (s-1H, NH), 6.85 (t-1H, CH, $J_{H-H} = 9\text{Hz}$), 6.93 (t-1H, CH, $J_{H-H} = 9\text{Hz}$), 7.06 (dt-1H, CH, $J_{H-H} = 9\text{Hz}$), 7.15 (d-1H, CH, $J_{H-H} = 9\text{Hz}$), 7.24 (d-2H, 2CH, $J_{H-H} = 6\text{Hz}$); ¹³CRMN (δ-ppm, clorofórmio deuterado, 75,48 MHz): 40.62 (CH₂), 117.61 (CH), 121.75 (CH), 124.17 (C), 127.90 (CH), 128.81 (C), 129.98 (CH), 131.26 (2CH), 137.70 (C), 142.68 (2CCI); Banda máxima em UV-Vis (λ-nm, tetrahydrofurano): 280.5; Coeficiente de extinção molar (ε-L.mol⁻¹.cm⁻¹, tetrahydrofurano): 17,040,000.0; Condutividade molar (Λ-S.cm².mol⁻¹, dimetilformamida): 0.24.

➤ Dados espectroscópicos e físico químicos do sal precursor binário *bis[bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] [nicotinamida] zinco(II)] (2)*

[0056] Rendimento: 88%; Ponto de fusão: 180 °C; Bandas de FTIR (cm⁻¹, pastilha de KBr): 3310, 3183, 3095, 3072, 3039, 2969, 2925, 1679, 1622, 1607, 1592, 1576, 1564, 1506, 1415, 1351, 1303, 1283, 1249, 1199, 1164, 1094, 1058, 869, 837, 774, 747, 720, 698, 656; ¹HRMN (δ-ppm, DMSO deuterado, 300,18 MHz): 3.59 (s-4H, 2CH₂), 6.28 (d-2H, 2CH, $J_{H-H} = 9\text{Hz}$), 6.82 (dt-2H, 2CH, $J_{H-H} = 7\text{Hz}$), 7.01 (dt-2H, 2CH, $J_{H-H} = 7\text{Hz}$), 7.08 (dd-2H, 2CH, $J_{H-H} = 8\text{Hz}$), 7.15 (dd-2H, 2CH, $J_{H-H} = 7\text{Hz}$), 7.42 (d-4H, 4CH, $J_{H-H} = 8\text{Hz}$), 7.48 (m-

1H, CH_(Nic), $J_{H-H} = 5\text{Hz}$), 7.63 (s-1H, NH_(Nic)), 8.19 (s-1H, NH_(Nic)), 8.21 (m-1H, CH, $J_{H-H} = 8\text{Hz}$), 8.30 (s-2H, 2NH_(Diclof)), 8.69 (dd-1H, CH_(Nic), $J_{H-H} = 5\text{Hz}$), 9.03 (ds-1H_(Nic), CH); ¹³CNMR (δ -ppm, DMSO deuterado, 75,48 MHz): 40.73 (2CH₂), 116.34 (2CH), 120.82 (2CH), 123.60 (CH_(Nic)), 124.59 (2CH), 126.56 (2CH), 126.85 (2C), 128.97 (2CH), 129.12 (4CH), 129.82 (CH_(Nic)), 130.61 (2C), 135.46 (CH_(Nic)), 137.57 (2C), 142.86 (4CCI), 148.75 (CH_(Nic)), 151.92 (CH_(Nic)), 166.45 (CON_(Nic)), 177.40 (2COO⁻_(Diclof)); Absorção máxima no UV-Vis (λ -nm, tetrahydrofurano): 278; Coeficiente de extinção molar (ϵ -L.mol⁻¹.cm⁻¹, tetrahydrofurano): 18,720,000.0 ; Condutividade molar (Λ -S.cm².mol⁻¹, dimetilformamida): 1.00.

Exemplo 3 - Avaliação da atividade antinociceptiva do complexo bis[bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] [nicotinamida] zinco(II)] *in vivo* frente ao indutor algésico ácido acético

[0057] O ensaio *in vivo* foi realizado de acordo com o modelo experimental de dor induzida por injeção intraperitoneal (i.p.) de ácido acético 0,1 mol.L⁻¹ para avaliação da atividade antinociceptiva do complexo. Após a injeção i.p. do agente nociceptivo em camundongos, observa-se respostas que consistem em uma sequência de contrações e extensões do abdômen, as quais podem ser acompanhadas por torções do tronco e extensão dos membros posteriores do animal, as quais são parâmetros quantificáveis. Utilizaram-se camundongos CF1 machos com peso entre 30 e 35 gramas mantidos em jejum por 4 horas. As soluções do complexo foram administradas pela via oral (gavagem), com a injeção i.p. do agente nociceptivo (0,1 mL/10 g de massa corpórea) após 30 minutos. As contagens das contrações iniciaram 10 minutos após as injeções, com monitoramento por 20 minutos.

Exemplo 4 - Avaliação da atividade antinociceptiva do complexo bis[bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] [nicotinamida] zinco(II)] *in vivo* frente ao indutor algésico formalina.

[0058] Camundongos CF1 machos deixados em jejum por um período de 4 horas, com peso de aproximadamente 30 a 35 g, recebem administração subplantar de 20 µl de uma solução de formalina 1,2 % na pata direita traseira. Trinta minutos antes da administração da formalina o complexo de zinco foi administrado por via oral na dose de 1mg/kg numa suspensão com DMSO (10 %) e solução salina. O tempo que o animal lambe, sacode (comportamento conhecido como “*flinch*”) ou morde a pata traseira é então cronometrado. São observadas duas fases distintas. A primeira fase (0-5 minutos pós-injeção) é chamada de fase *neurogênica*, na qual ocorre a ativação direta dos nociceptores locais pela formalina, e a segunda (15-30 minutos após a injeção) é chamada de *fase inflamatória*, na qual o comportamento observado é resultante da ação de mediadores inflamatórios liberados pelo estímulo.

[0059] A Tabela 1 apresenta o resultado do teste antinociceptivo *in vivo* frente ao agente inflamatório formalina nas fases neurogênica e inflamatória.

Tabela 1. Resultados para o experimento de atividade antinociceptiva do complexo de zinco frente ao tratamento subplantar de formalina.

Tratamento	Tempo de lambida			
	Fase Neurogênica		Fase Inflamatória	
	Primeira fase	% de inibição	Segunda fase	% de inibição
Veículo	82.4 ± 5.8	-	69.1 ± 8.9	-
Cloridrato de Morfina	17 ± 2.4*	79	2.8 ± 4.8*	96
Complexo 1mg/kg	44.3 ± 7.9*	46	40.1 ± 6.5*	62

* **Efeito do complexo no teste da formalina em camundongos.** Os animais foram tratados 15 min antes da injeção de formalina (1,2 %) com salina (controle; e.v.) ou morfina (5 mg/Kg; s.c.) ou composto (1 mg/Kg, v.o.), respectivamente. Imediatamente após a administração da formalina o tempo de lambadura foi registrado por cerca de 5 min (1ª fase) e de 20 à 25 min (2ª fase). Os valores representam a média ± E.P.M do tempo de lambadura em segundos de cada fase (n=10). Foram utilizados 6-8 animais por grupo. * p<0,05 indica diferença estatística significativa quando comparado ao grupo controle (Salina). (Test Student – Neuman – Keuls).

[0060] No experimento da tabela 1 foi utilizado um agente químico (solução de formalina) administrada na área subplantar da pata dos animais. O teste de

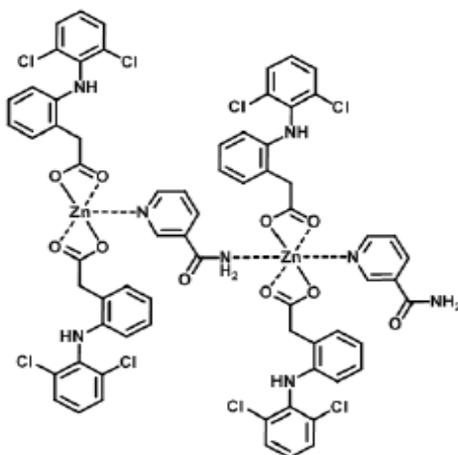
formalina se diferencia dos demais testes de dor, pois é possível verificar a resposta do animal a uma dor contínua e moderada gerada por tecido lesionado. Devido a esta relação com tecido lesionado, acredita-se que este teste produza um modelo mais válido de dor clínica do que os testes de mecanismo fásico ou de estímulo térmico. O cloridrato de morfina, derivado de opióide, foi escolhido por ser um analgésico potente, usado por diferentes vias, principalmente para o tratamento da dor aguda e também para síndromes dolorosas crônicas. Por ser hidrofílico, sua duração de ação é prolongada, porém essa característica também é responsável por permanência do fármaco no líquido durante tempo maior do que um opioide lipofílico. Com isso, ocorre maior difusão cranial e ligação do opioide aos receptores encefálicos, provocando efeitos colaterais como prurido, náusea, vômito e depressão respiratória, diminuição da motilidade e mobilidade.

[0061] Ambas as fases do processo doloroso induzido pela formalina (fase I e fase II) foram respectivamente inibidas pelo complexo apresentando, assim, efeito quando comparado ao controle cloridrato de morfina utilizado e, em resultados posteriores a este, não demonstra efeitos colaterais de motilidade intestinal e mobilidade sendo desta forma mais indicado ao tratamento de analgesia por não apresentar, até o momento, reações adversas.

[0062] 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. Composto complexo de zinco com diclofenaco e nicotinamida **caracterizado** por ser o bis[bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] [nicotinamida] zinco(II)] conforme a estrutura molecular:



2. Composto intermediário do composto complexo conforme definido na reivindicação 1 **caracterizado** por ser o bis[2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetato] zinco (II).

3. Processo de produção do composto intermediário conforme definido na reivindicação 2, **caracterizado** por ser a partir do preparo de uma solução contendo um sal orgânico do fármaco diclofenaco em uma temperatura de 20 °C, combinada com uma solução de sal contendo zinco (II).

4. Processo de produção do complexo conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado** por ser preparado a partir de uma mistura líquida do composto intermediário 1 com nicotinamida.

5. Uso do complexo conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado** por ser para preparar um medicamento em que a composição consiste do complexo como composto ativo e um excipiente farmacologicamente aceitável.

6. Uso do complexo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** por ser para preparar um medicamento administrado pelas vias tópica, oral, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, transdérmica ou como dispositivos que possam ser implantados ou injetados.

7. Uso do complexo de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** por ser para preparar um medicamento para tratar processos inflamatórios ou alívio da dor ou uma combinação destes em formulações farmacêuticas e veterinárias.

FIGURAS

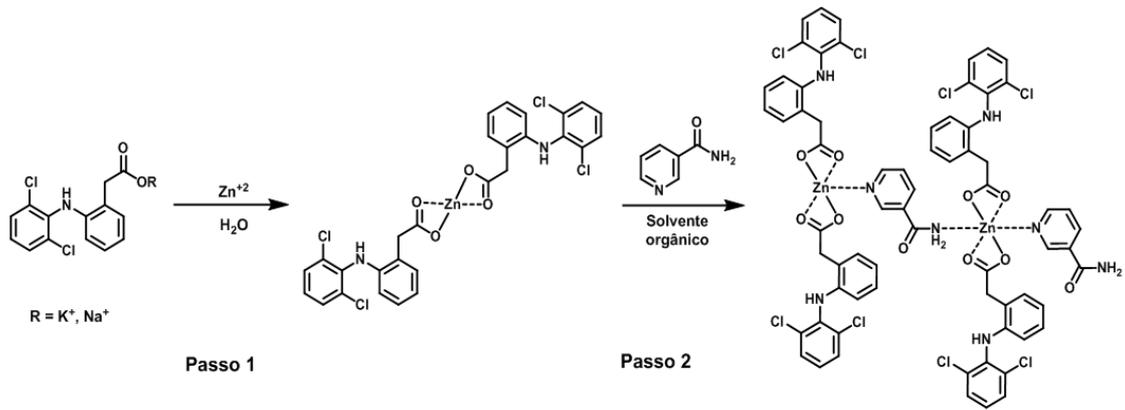


Figura 1

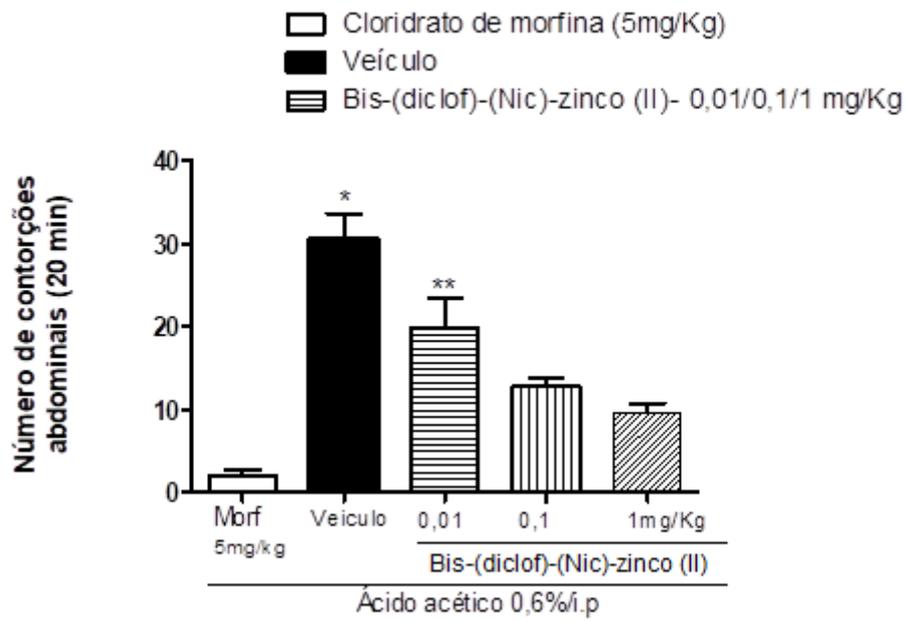


Figura 2