PROJETO SIBRATEC – SisNANO Redes de Inovação Tecnológica em (Nanomateriais e Nanocompósitos)

1° Ciclo de Avaliação

Projeto Completo

CURATIVOS AVANÇADOS DE BAIXO CUSTO E ALTAMENTE ABSORVENTES, À BASE DE HIDROGEL COM NANOPARTÍCULAS DE PRATA.

EXECUTORA: IPEN/CNEN-SP

COEXECUTORA: USP

INTERVENIENTE COFINANCIADORA: JHS Laboratório Químico Ltda.

Ademar Benévolo Lugão - IPEN/CNEN-SP
Koiti Araki - USP

15 de Fevereiro de 2016

1. Resumo executivo e descrição do produto/processo/inovação .....;

O envelhecimento da população e o aumento das doenças crônicas, particularmente a diabetes, contribuí para o aumento da prevalência de feridas; além disso, todos os anos milhões de pessoas morrem de queimaduras graves e a maioria dessas mortes são devido à perda da integridade da pele e à invasão microbiana. Feridas crônicas requerem cuidados constantes e por períodos prolongados. No ano de 2011, o SUS realizou 207.037 procedimentos ambulatoriais e 25.811 procedimentos hospitalares relacionados à assistência ao paciente com queimaduras, um valor gasto superior a 55 milhões[1].

Tem-se observado um uso crescente de hidrogéis para aplicação como curativos para queimaduras e úlceras de pele, tendo em vista que ajudam na cicatrização e proporcionam conforto ao paciente por meio do alívio da dor. O uso de antimicrobianos como a prata nos curativos de hidrogéis tem sido proposto em feridas com infecções locais. Eles têm auxiliado a cicatrização e o controle das infecções[2-3]. A prata é um agente antimicrobiano de amplo espectro contra muitos patógenos, i.e. *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, além da variedade *Staphylococcus* resistentes a Meticilina (SARM)[4]. Estes patógenos são encontrados em feridas crônicas e formam biofilmes com outros microrganismos. Neste aspecto, antimicrobianos de amplo espectro são mais efetivos no controle destas infecções. Estudos *in vivo*, fase 1 e 2 também demonstram a eficiência do uso deste poderoso agente antimicrobiano em queimaduras[5]. Além disso, as NPAg tem um papel na resposta inflamatória local, facilitando a cicatrização.

Estão disponíveis no mercado internacional curativos antimicrobianos baseados em NPAg mas ainda ***não há tecnologia nacional competitiva***. Além disso, o desenvolvimento de curativos com NPAg depende de fatores associados a presença de íons Ag^+ e/ou metálica Ag^0, em filme nanocristalino ou nanoparticulado, além de depender da faixa de concentração usada, formato das partículas e espécies químicas associadas (contra-íons, complexos, ligantes). O preparo de hidrogéis antimicrobianos requer o desenvolvimento de um insumo nanoparticulado de prata que possa ser incorporada a formulação original, idealmente sem comprometer suas características e não deve apresentar resíduos químicos tóxicos capazes de comprometer sua aplicabilidade farmacêutica e biomédica.

Uma nova abordagem foi estudada para o preparo *in situ* de NPAg em hidrogéis através de radiação ionizante[6,7]. Soluções de PVP foram preparadas, com nitrato de prata e reticuladas com radiação para formação dos hidrogéis. As NPAg foram geradas nos hidrogéis e caracterizadas pela presença da banda de extinção plasmônica em 408 nm. A geração de NPAg *in situ* apresenta limitações, dificultando sua aplicabilidade, pois o controle das propriedades antimicrobianas da prata está intimamente relacionado ao tamanho e formato das nanopartículas[8].

O aumento da concentração de íons Ag^+ nas soluções de hidrogel modifica as características das nanopartículas formadas no processo de radiólise, resultando em nanomateriais com propriedades diferentes das esperadas[13]. Além disso, a síntese de hidrogéis com concentrações de NPAg (*in situ)* acima de 60 ppm, a partir de $AgNO_3$, criam subprodutos com potencial tóxico. Formas de preparo empregando rotas verdes têm sido propostas como opção aos métodos tradicionais, visando o uso de reagente menos tóxicos[9]. São métodos fáceis de serem reproduzidos em escala, tornando o processo mais robusto e adequado ao controle de qualidade.

O objetivo final deste projeto é a obtenção de curativos de baixo custo a base de hidrogéis com nanopartículas de prata (BandGel – Prata), **reticulados e esterilizado simultaneamente** por radiação ionizante. Para alcançar o objetivo desejado, pretende-se:

- Desenvolver uma metodologia de preparação de NPAg robusta, reprodutiva e confiável que possibilite sua utilização como no preparo de hidrogéis antimicrobianos produzidos por meio da radiação ionizante, de forma a reduzir as interferências nas propriedades físico-químicas do curativo,
- Implantar uma nova linha de produção piloto que atenda às exigências da ANVISA para obtenção de licença para produção dos curativos e realização de testes clínicos.
- Determinar as melhores condições de processo tanto para a síntese das nanopartículas quanto do hidrogel, com variadas concentrações de prata (até 200 ppm)
- Adequar embalagens para os curativos em diferentes formatos para se oferecer o produto para o tratamento de lesões com dimensões variadas,

Ao final deste projeto, teremos um curativo avançado ***de custo muito baixo e eficaz,*** para uso em feridas infectadas por meio do desenvolvimento de uma nova

NPAg. O curativo além de proteger e manter o ambiente da ferida úmido deve combater a infecção e a inflamação, acelerar o processo de cicatrização, reduzir a dor, proporcionando conforto aos pacientes, a um baixo custo, de forma que atenda todas as classes sociais.

2. Descrição e justificativa do modelo de negócios, mercado, rota .....;

A INTERVENIENTE COFINANCIADORA tem desenvolvido o mercado por meio de 113 colaboradores para promover seus produtos. Possui 478 clientes cadastrados em sua carteira e sempre procurou tratar seus distribuidores como parceiros. No modelo de negócios, a INTERVENIENTE COFINANCIADORA apresenta como parceiros a EXECUTORA com larga experiência em hidrogel e ainda a COEXECUTORA com larga experiência em produção de NPAg. Seu principal mercado será hospitais e clínicas de primeiros socorros como UPA's e centros de saúde. O setor público seria um grande cliente já que o produto obtém resultados a um baixo custo, podendo ser disponibilizado em toda rede de atendimento do SUS. O lançamento do produto será por apresentação pessoal e telemarketing ao setor de compras de Hospitais e clínicas, inicialmente nos estados de São Paulo e depois em Minas Gerais, para posteriormente alcançar todo o Brasil. Folders de divulgação, demonstrando a forma de utilização serão distribuídos, além de amostras do produto para teste, serão distribuídos amplamente.

Hospitais e clínicas privados também serão alvo com grande possibilidade de penetração devido o fator preço. Produtos similares no mercado estão sendo vendido por 3 a 5 vezes o valor que o Bandgel será oferecido. O custo muito baixo se explica pelo fato do hidrogel com nanopartículas de prata ser obtido por operações unitárias simultâneas, onde a reticulação do polímero e a esterilização do produto final ocorrem em uma única etapa de produção, poupando mão de obra, energia, insumos e garantindo a esterilidade dos produtos.

Essa estratégia se baseia no fato da empresa já estar situada na região Sudeste e, desta forma, conseguir uma maior penetração no mercado que está mais próximo e depois seguir trabalhando o Nordeste e Norte do país ou regiões com grande quantidade de queimados. Segundo a Revista Brasileira de Queimaduras (Vol. 011 / 2012) "estima-se que em 2001, houve 1.000.000 de acidentes por queimadura, sendo 15% ocasionados pelo álcool". Ainda segundo a revista, "um paciente queimado, ao receber o tratamento numa unidade de queimadura, gera um

custo estimado em U$ 1.000,00 por dia”.

3. As bases técnicas e científicas e as metodologias .....

Nanopartículas de Prata

O desafio consiste no desenvolvimento de uma rota robusta, reprodutível que permita a obtenção de partícula na faixa de 5 a 50 nm esféricas, com concentração total na faixa de 2.000 a 20.000 ppm de Ag. O intuito é gerar um insumo que possa ser diluído nas soluções do hidrogel e resulte na menor interferência nos hidrogéis, do ponto de vista físico-químico e presença ou geração de subprodutos tóxicos e indesejados durante a irradiação.

Alguns ensaios preliminares já foram iniciados visando avaliar a potencialidade do conceito. Por exemplo, uma amostra de 100g de uma dispersão de nanopartículas de prata com aproximadamente 4nm de diâmetro (MET), obtidas pela termoredução em meio alcoólico, e concentração final de 10.000 ppm de Ag foi obtida com sucesso em uma única etapa, a partir dos precursores $AgNO_3$ e PVP. Amostras de curativos foram preparadas na concentração final estimada de 40 ppm de Ag°. Visualmente, pôde-se observar uma boa dispersão do nanomaterial em todo hidrogel, caracterizado pela homogeneidade da coloração amarelada, adquirida pelo curativo devido à banda plasmônica das NPAg. Não houve modificação aparente das propriedades mecânicas do hidrogel, indicando que houve boa compatibilidade com a formulação ou pouca interferência no processo de reticulação. Contudo, em hidrogéis com maiores concentrações de nanoprata, acima de 200 ppm, observou-se a ocorrência de um odor pungente e desagradável, principalmente após a etapa final de reticulação com radiação gama. O que é inaceitável para a aplicação proposta. Buscamos a síntese das nanopartículas de prata em meio aquoso, avaliando-se os possíveis compostos responsáveis pela formação do odor desagradável. Ainda, outros polímeros deverão ser testados e avaliados como estabilizantes das nanopartículas, bem como as propriedades dos nanomateriais resultantes e sua atividade antimicrobiana.

As NPAg serão caracterizadas quanto a morfologia, composição, pureza e dispersão empregando técnicas como TEM, MEV, DLS com potencial Zeta, UV-vis, FT-IR, Microscopia Confocal Raman e Hiperespectral, DRX, TXRF ou EDX, ICP-OES e DTGA. Esses equipamentos estão disponíveis por meio do SisNANO-USP.

Curativo a base de Hidrogel

O processo de produção do hidrogel consiste na preparação de uma solução aquosa com todos os componentes: PVP, CMC PEG, ágar, água e NPAg. Seguido de aquecimento e obtenção de uma solução homogênea. A solução é vertida em moldes termoformados, que podem ser usadas como embalagem primária, onde se solidifica formando um gel. Posteriormente é selado, colocado numa segunda embalagem e submetido à radiação gama, quando então o polímero principal é reticulado e ocorre a esterilização simultânea.

Os processos utilizados para preparação da mistura, a nível laboratorial, são a homogeneização dos componentes em vasos, sob placas ou mantas de aquecimento, ou então aquecimento da solução sob pressão, antes de submeter a mistura à radiação. Tais processos se mostram capazes de oferecer hidrogéis com grau de reticulação na ordem de 80% a 95%. Entretanto uma produção industrial requer um processo mais prático, assim como um total controle dos parâmetros para obtenção de um produto altamente reprodutivo. Além, disso, há a necessidade de efetuar o processamento de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Num sistema aquoso, como é o caso dos hidrogéis, a água da mistura a ser reticulada é quem recebe grande parte da energia da radiação absorvida. As alterações químicas das matérias primas ocorrem quando estas reagem com os produtos da radiólise da água (H^+, OH^-, eq^-, H_2O_2, etc). A presença de O_2 durante a irradiação produz radicais peróxidos que comprometem o tempo de prateleira ou propriedades físicas ao longo do tempo[10]. O PVP é um dos agentes protetores conhecidos para as NPAg[11], controlando o tamanho das partículas e a distribuição de tamanho, entretanto, durante o tempo de armazenamento, os radicais formados na irradiação podem resultar em reações que levem a alterações nas NPAg.

Os hidrogéis, com as NPAg sintetizadas pela USP, serão avaliados por ensaios de fração gel, intumescimento, MEV-EDS, TEM, estabilidade e atividade antibacteriana. Serão efetuados ensaios de cinética de liberação, e as nanopartículas liberadas serão avaliadas por UV-vis, DLS, ICP-OES.

A otimização do processo de preparação do hidrogel deverá ser feita em Biomódulo com sistema de dutagem, filtragem HEPA H13, controle de temperatura e difusão de ar - classe “ISO 8”, para atender as exigências da ANVISA portanto excepcionalmente será solicitada a aquisição do BIOMODULO.

Serão preparados diversos lotes, variando as condições de processo e cada lote processado e irradiado deverá ser avaliado visualmente; estando aprovado serão realizados ensaios de fração gel, intumescimento e propriedades mecânicas, enquanto que as NPAg, sintetizadas, serão caracterizadas, a partir da liberação, em ensaios de cinética de liberação, através de DLS, UV-vis e ICP-OES. Os lotes eleitos serão avaliados também por MEV-EDS, TEM, e estabilidade, atividade microbiológica, citotoxicidade, irritação dérmica e hemocompatibilidade.

Após a determinação dos parâmetros de processo que gerem um produto sempre reprodutivo e de baixo custo, serão processados alguns lotes de acordo com as BPF para confirmação da robustez do processo. Outra dificuldade a ser vencida e de grande importância para um produto comercial é a obtenção de curativos facilmente removíveis facilitando assim a aplicação dos mesmos sobre a lesão.

Espera-se ao final deste estudo conhecer os parâmetros ideais para síntese do hidrogel de forma simples, controlada e eficiente, para produção em escala piloto e transferível para escala industrial. Além disso, espera-se conhecer e sanar todas as possíveis dificuldades de processo de produção do curativo, em diferentes tamanhos e formatos para obtenção de curativos que proporcionem tempo curto de redução do tamanho ou fechamento total da ferida, conforto e praticidade aos pacientes e enfermeiros, tudo isso a um baixo custo.

Custo e Escalabilidade do Processo

É importante ressaltar a facilidade de aumento de escala haja vista a enorme simplicidade e robustez do processo de produção dos curativos a base de hidrogéis. O processo em essência é composto de apenas **3 operações unitárias**: 1- dissolução dos polímeros com água e solução de nanoprata; 2- envaze em moldes produzidos por blistadeira; 3- irradiação para reticulação dos polímeros e esterilização do sistema gel e embalagem. **O custo de produção piloto calculado em 2015 pela empresa de consultoria LABGRAF é da ordem de R$2,00 por curativo de 100 cm^2 contendo nanopartículas de prata.**

Metas da INTERVENIENTE COFINANCIADORA

Uma vez ajustado o processo para produção piloto e o processo adaptado às normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e obtidos os resultados desejados os laboratórios parceiros deverão transferir a tecnologia desenvolvida. A JHS ficará

encarregada de providenciar junto à ANVISA a aprovação das BPF, para produção piloto, autorização para os testes clínicos, coordenação dos testes clínicos e solicitação do registro do produto. Além disso, será responsável pela pesquisa de mercado, desenvolvimento de distribuidores, preparação de material de divulgação.

4. Descrição da capacidade técnica e científica .....;

EXECUTORA

Infraestrutura disponível: A EXECUTORA tem uma infinidade de equipamentos de uso comum em regime de multiusuário, destacam-se: Texturômetro; UV-Vis; Spectramax i3; FTIR-OMNIC; TEM-EDS; MEV-FEG, MEV-EDS; AFM; MEV tabletop, DSC; TGA; ICP-OES; ICP-MS; Fluorescência de Raios X; Laser Ablation acoplado a Espectrômetro de Massas de Alta Resolução com fonte de plasma indutivamente ativado. ***Deve-se destacar que o IPEN possui os únicos aceleradores de elétrons industriais e também fontes de irradiação gama industrial instalados em instituição acadêmica no Brasil. Esses equipamentos serão largamente utilizados no projeto e constituem contrapartida institucional.***

Descrição da Equipe: A equipe que integrará o projeto é composta pelo Prof. Dr. Ademar B. Lugão, pesquisadora Dra. Mara Alcântara e Sra. Mara de Mello.

***Ademar Benévolo Lugão*:** Graduado pela Escola Politécnica da USP(1980) e doutor pelo IPEN/USP (2004). Possui mais de 33 anos de carreira no IPEN, liderando há mais de 25 anos inúmeros projetos de pesquisa. Atualmente é gerente do Centro de Química e Meio Ambiente, já tendo exercido cargos de confiança de gestão tecnológica; é consultor da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA-ONU); vice-coordenador do LIN-IPEN; orientador de mestrado, doutorado e coordenador de pós-doc no IPEN, onde é docente em cursos de pós-graduação. Foi coordenador de projetos de parceria com empresas tais como NITRO QUIMICA, Biolab-Sanus (hidrogéis e sistemas de liberação), BRASKEM, Marinha, Petrobras, CBPAK, ESPERLITE entre outras financiados por agências de fomento.

***Mara Tânia Silva Alcântara*:** Química, cursou especialização em Marketing pela ESPM (1993) e doutorado IPEN/USP (2013). Tem experiência na indústria química, em empresas nacionais e multinacionais, onde atuou entre 1986–2001 como química de desenvolvimento e aplicação, chefe de controle de qualidade. Desde 2003

trabalha no IPEN com hidrogéis, sendo: 2003 - 2007 em projetos de parceria com a Biolab-Sanus (Projeto BIOLAB SANUS/RHAE/CNPq). É autora da tese intitulada "Hidrogéis poliméricos com nanopartículas de prata para aplicações médicas" e vários outros trabalhos relacionados com o tema.

Mara de Mello Leite Munhoz.- Graduada em Tec. Prod. de Plásticos pela FATEC (2011). Atuou principalmente, na obtenção de filmes multicamadas; tecnologia de cura de materiais poliméricos por UV/EB; preparação de hidrogéis para fins medicinais reticulados por radiação ionizante; e caracterização de materiais por análise térmica, propriedades mecânicas, calorimetria, entre outras. Foi bolsista IC no IPEN. Atualmente é colaboradora voluntária no IPEN.

COEXECUTORA

Infraestrutura disponível:

A COEXECUTORA conta com uma das melhores infraestruturas de equipamentos para caracterização de nanomateriais e propriedades físico-químicas do Brasil, destacam-se Espectrofluorímetro; Potenciostato/ Galvanostato/ Impedância; FTIR com Microscopia; Raman Portátil; AFM/STM; UV-Visível; Analisador de Partículas Nanotrac e Zetatrac; Potencial Zeta; Espectroradiômetro com sonda de fibra óptica; Raio-X por energia dispersiva; Módulo Ressonância de Plasmon de superfície; Microscópio Confocal; Microscópio Hiperespectral CytoViva; Sistema de dispersão MagicLab; FTIR com módulos de ATR-Ge, ATR-ZnSe e DRIFT; Analisador Térmico; DRX; Picofox; Além disso conta com o acesso a equipamentos multiusuários e aos serviços de análise da Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (CA-USP), a qual apresenta infraestrutura para caracterização morfológica (MEV e MET) e outros.

Descrição da Equipe Técnica:

Koiti Araki: Prof. Titular do IQUSP(2006). Pesquisador principal do Laboratório de Química Supramolecular e Nanotecnologia, membro da Academia de Ciências SP e membro de comitês nacionais como CNPq (07/2013-06/2016), e CCNano/MCTi (2014-). Foi editor associado do JBCS (2009-2013). Atua na área de nanotecnologia supramolecular. Publicou cerca de 160 artigos científicos (h=32), 09 capítulos de livros, orientou 11 doutorados e 6 mestrados, supervisionou 14 e pós-doutorados e depositou 35 pedidos de patente (2 concedidas, 4 em parceria com

empresas). Proferiu mais de uma centena de palestras. É bolsista de produtividade 1B do CNPq.

Sergio Toma: Doutorado em Química pela USP (2007). Atua na área de Nanotecnologia Molecular no desenvolvimento de metodologias de síntese, caracterização e funcionalização de nanopartículas metálicas e de óxidos metálicos, nanocompósitos poliméricos, nanomateriais híbridos, e nanodispositivos com ênfase nas áreas de energia e nanomedicina. Atua como pesquisador principal em mais de 4 projetos de desenvolvimento tecnológico com empresas (Convênios de pesquisa Universidade-Empresa), com ênfase em desenvolvimento de nanopartículas e nanomateriais. Publicou 34 artigos completos em periódicos de impacto internacional e 11 patentes nacionais sendo também 1 internacional (PCT).

4.3- JHS Biomateriais Ltda.

Infraestrutura disponível: A infraestrutura disponível é um galpão subdividido em dois andares, cujas instalações foram dimensionadas segundo exigências da Secretaria de Saúde do Estado de MG, que as aprovou para funcionamento após inspeção técnica: 1º andar – Recepção, Banheiro, Almoxarifado de reagentes, área de paramentação, laboratório de produção, Laboratório de envase, Laboratório de Controle de Qualidade, Almoxarifado de produto acabado. 2º andar - Departamento de Administração, Diretoria, Banheiro, Copa, perfazendo um total de 1500m^2 de área construída. Além disso, conta atualmente com recursos de infraestrutura técnico–científica de instituições parceiras (Eng. Mecânica (UFMG), Escola de Veterinária (UFMG), Escola de Veterinária (UFV), Instituto de Ciências Exatas (UNIFEI), UAEMa/CCT/UFCG e CDTN). A JHS conta com 5 colaboradores diretos: área técnica, administrativo, financeiro e marketing, além de 113 indiretos.

Descrição da Equipe Técnica

Sheyla Maria de Castro Máximo Bicalho: Fundadora e sócia majoritária da JHS Biomateriais; doutorado em química pela UFMG(1988). Foi professora na UFMG. Foi agraciada com diversos prêmios e distinções: Santos Dumont - Minas Gerais (2014); Cruz do Mérito Acadêmico Profissional –Câmara Brasileira de Cultura de São Paulo, (2012); Ordem do Mérito Legislativo do Estado de Minas Gerais (2010); Tecnologia de Inovação para a Industria – IEL (2003); Inovação Tecnológica – Sebrae MG (2001); Inovação Científica – Sebrae MG (2000).

Damiana Máximo Brandão: Possui graduação em Farmácia (2010). Tem experiência na área Industrial, com ênfase em correlatos (Produtos para Saúde). Atua desde 2006 na JHS Laboratório Químico onde é sócio proprietária. Atualmente é a gerente técnica e a responsável técnica da empresa.

Referências Bibliográficas

1. Ministério da saúde, 2012. **Relatório de gestão 2011**, disponível em: < http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/01/relatorio-de-gestao-sas-2011.pdf>. Acesso em 05 fev. 2016.
2. Flores, A.K., A. Topical Antimicrobial Dressings: An Overview. *Wound Essentials* **2**, 4 (2007).
3. Cuttle, L., Mill, J. & Kimble, R.M. Acticoat (TM): A cost-effective and evidence-based dressing strategy. *Burns* **34**, 578-579 (2008).
4. Newton, H. Reducing MRSA bacteraemias associated with wounds. *Wounds UK* **6**, 7 (2010).
5. Atiyeh, B.S., Costagliola, M., Hayek, S.N. & Dibo, S.A. Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature. *Burns* **33**, 139-148 (2007).
6. Alcântara, M.T.S.O., W. L.; Brant, A. J. C.; de Oliveira, M. J. A.; Riella, H. G.; Lugão, A. B. SYNTHESIS OF SILVER NANOPARTICLES IN HYDROGELS CROSSLINKED BY IONIZING RADIATION. in *2013 International Nuclear Atlantic Conference*, Vol. 45 (ed. IAEA) 7 (IAEA, Recife - PE –Brazil, (2013).
7. Alcantara, M.T.S. Tese. “Hidrogéis poliméricos com nanopartículas de prata para aplicações médicas”. Universidade de Sao Paulo (2103).
8. Pal, S., Tak, Y.K. & Song, J.M. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium Escherichia coli. *Appl Environ Microb* **73**, 1712-1720 (2007).
9. Shaik, S.K., M. R.; Poluru, S.; Allu, C.; Gooty, J. M.; Kashayi, C. R.; Subha, M. C. S. A Green Approach to Synthesize Silver Nanoparticles in Starch-co-Poly(acrylamide) Hydrogels by Tridax procumbens Leaf Extract and Their Antibacterial Activity. *International Journal of Carbohydrate Chemistry* **2013**, 10 (2013).
10. Dorati, R.; Coloma, C.; Tomasi, C.; Genta, I.; Modena, T.; Faucitano, A.; Buttafava, A.; Conti, B.; γ-irradiation of PEGd,lPLA and PEG-PLGA Multiblock Copolymers: II. Effect of Oxygen and EPR Investigation. **AAPS Pharm. Sci.Tech**. v. 9 n.4, p. 1110–1118, 2008.
11. Shin, H.S.; Yang, H.J.; Kim, S.B.; Leeb, M.S. Mechanism of growth of colloidal silver nanoparticles stabilized by polyvinyl pyrrolidone in *γ* -irradiated silver nitrate solution. ***J. Coll. Interf. Sci***., v. 274, p. 89–94, 2004.

5. Cronograma de execução com marcos claros....

Atividades	Trimestre								Marcos (entregas)
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	
EXECUTORA									
Aquisição e instalação do Biomódulo.	X	X							Biomódulo instalado
Preparação dos protocolos de produção do hidrogel		X	X	X					
Preparação do hidrogel, com variadas concentrações de NPAg - USP			X	X	X				Curativos com NPAg da USP produzidos
Caracterização dos hidrogéis (fração gel, intumescimento ....)		X	X	X	X	X			
Cinética de liberação e caracterização das NPAg liberadas			X	X	X	X			Relatório
Avaliação da estabilidade, citotoxicidade e atividade biocida			X	X	X	X	X		Relatório
Ajuste das condições de envase das diversas embalagens				X	X	X			Novas embalagens
Preparação da documentação de BPF para a ANVISA		X	X	X	X	X	X		Documentação completa
Transferência da tecnologia para a empresa							X	X	Un. piloto
COEXECUTORA									
Desenvolvimento de métodos de preparo das NPAs	X	X							método e metodologia novas, relat.
Desenvolvimento de controle de qualidade para o fim especifico		X	X						
Preparação de amostra para produção do curativo (método 1)			X	X					Novas amostras analisadas e comparadas
Preparação de amostra para produção do curativo (método 2)			X	X					
Preparação de amostra para produção do curativo (método 3)			X	X					
Escalonamento método 1 e/ou 2 e/ou 3				X	X				Protot de bancada e calc de custo
Verificação final de estabilidade custo eficácia						X			
Preparação de protocolos					X	X	X		Doc pronto
Transferência de tecnologia para a JHS							X	X	Un. piloto
JHS* **									
Desenvolvimento e criação de embalagem	X	X	X						Material promocional pronto
Criação e confecção de material para marketing						X	X		
Prospecção de mercado e desenvolvimento de distribuidores.		X	X	X	X	X	X		Relatório pronto
Treinamento de distribuidores e apresentação de amostras os futuros clientes.							X	X	Prot de ética e testes em andamento
Pesquisa clínica							X	X	
*** **JHS**: contrapartida não financeira estimada em R$ 80.000,00									

6. **Orçamento detalhado e justificado incluindo eventuais contrapartidas não financeiras da empresa e da ICT ou ICTs.**

TIPOS DE GASTOS/ DESCRIÇÃO	Finalidade	Valor um R$	Quant.	Valor Total R$
Consumo: Insumos e reagentes solventes, vidrarias e consumíveis para embalagens.	Preparação e caracterização de nanopartículas e funcionalização. Estudo morfológico, estrutural e físico-químico. Produção e controle de qualidade dos hidrogéis em grande quantidade	-	-	30.000,00
Serviços: Análises e caracterizações da toxicidade das nanopartículas, adequação de infraestrutura e assessoria junto a ANVISA	Caracterização em laboratório externo e atendimento às normas para possibilitar a liberação junto a ANVISA	-	-	84.500,00
Equipamento: Biomódulo com sistema de dutagem, filtragem HEPA H13, controle de temperatura e difusão de ar - classe "ISO 8"	Adequação segundo exigências da ANVISA, para aprovação de lote para testes clínicos*.	98.250,00	1	98.250,00
Recursos humanos: Bolsas DT3 Bolsa AP1	 Responsável pelos hidrogéis Responsável pela preparação de nanomateriais. Apoio técnico	 145.200,00 39.600,00 36.000,00	 1 1 1	 145.200,00 39.600,00 36.000,00
TOTAL GERAL				**433.550,00**

Valor SIBRATEC = R$ 394.136,00
Valor JHS = R$ 39.414,00
Valor total = R$ 433.550,00

*** Justificativa detalhada para a compra do Biomódulo:**

O produto deverá ser cadastrado junto a ANVISA como Material de Uso Médico, entretanto para isso se faz necessário a realização de Teste Clínico, que por sua vez exige que o material a ser utilizado nos testes sejam produzidos de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF).

As BPF são um conjunto de procedimentos estabelecidos, entre os quais o processo produtivo, que tem na Portaria 686/98 maiores detalhes sobre a produção, onde um dos pontos é o controle sobre as condições ambientais: Iluminação, temperatura, umidade, numero de partículas presente no ambiente e devem ser adequados de modo a conferir ao local as condições de trabalho que corroborem para o cumprimento dos requisitos da qualidade final do produto. O Biomódulo é justamente o local onde será possível ter todos os controles estabelecidos e permitirá a aprovação da ANVISA para fabricação do loto piloto a ser utilizado no Teste Clínico.

Cronograma de Desembolso

	PARCELAS	
Grupos/Elementos de Despesa	**1ª**	**2ª**
DESPESAS CORRENTES	**167.650,00**	**167.650,00**
Outras Despesas Correntes	167.650,00	167.650,00
Passagens e Despesas com Locomoção	0,00	0,00
Diárias (Pessoal Civil / Militar)	0,00	0,00
Material de Consumo	15.000,00	15.000,00
Pessoal	110.400,00	110.400,00
Outros Serviços de Terceiros / Pessoa Jurídica	42.250,00	42.250,00
DESPESAS DE CAPITAL	**98.250,00**	**0,00**
Investimentos	98.250,00	0,00
Obras e Instalações		
Equipamento e Material Permanente	98.250,00	0,00
TOTAL GERAL	**265.900,00**	**167.650,00**
Atividades INTERVENIENTE COFINANCIADORA: Contrapartida não financeira estimada	R$ 80.000,00	

Evento	**Parcela**
Assinatura do instrumento contratual	1ª
12 meses após assinatura do instrumento contratual	2ª