



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

(21) **PI0801929-0 A2**



* B R P I 0 8 0 1 9 2 9 A 2 *

(22) Data de Depósito: 13/05/2008

(43) **Data da Publicação: 12/01/2010**
(RPI 2036)

(51) Int.Cl.:

A61K 38/43 (2010.01)

A61K 36/10 (2010.01)

A61K 36/11 (2010.01)

A61K 36/13 (2010.01)

A61K 36/18 (2010.01)

A61P 29/00 (2010.01)

A61P 17/00 (2010.01)

A61Q 19/06 (2010.01)

(54) Título: **PROCESSO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO ENZIMAS PROTEOLÍTICAS VEGETAIS EM NANOPARTÍCULAS SUPRAMOLECULARES, PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE PEYRONIE, COLAGENOSSES E PATOLOGIAS FIBRÓTICAS E USO**

(73) Titular(es): Cristiano Alberto Ribeiro Santana

(72) Inventor(es): Cristiano Alberto Ribeiro Santana

(57) Resumo: PROCESSO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO ENZIMAS PROTEOLÍTICAS VEGETAIS EM NANOPARTÍCULAS SUPRAMOLECULARES, PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE PEYRONIE, COLAGENOSSES E PATOLOGIAS FIBRÓTICAS E USO. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica aplicada na terapêutica da doença de Peyronie, nas colagenoses e nas patologias fibróticas. A composição compreende na sua formulação enzimas proteolíticas vegetais encapsuladas nas nanopartículas supramoleculares.



PI0801929-0

**"PROCESSO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO
ENZIMAS PROTEOLÍTICAS VEGETAIS EM NANOPARTÍCULAS SUPRAMOLECULARES,
PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE PEYRONIE, COLAGENOSSES E PATOLOGIAS
FIBRÓTICAS E USO".**

5 Refere-se a presente invenção a um processo e a
uma nova composição farmacêutica aplicável a qualquer forma,
notadamente nanopartículas supra moleculares, na terapêutica da
doença de Peyronie, nas colagenoses e patologias fibróticas. A
composição da presente invenção é de aplicação tópica, não tóxica,
10 dotada de ação anti-inflamatória e debridante, com grande
penetração através da pele.

A doença de Peyronie é conhecida na medicina há
mais de 270 anos, e mais particularmente é mais conhecida na área
de urologia.

15 NANOPARTÍCULAS SUPRAMOLECULARES

Nanopartículas Supramoleculares são sistemas de
liberação controlada que biomimetizam vetores endógenos do
organismo, capazes de encapsular uma variedade de princípios
ativos (moléculas: hidrofílicas, hidrofóbicas, anfifílicas e
20 macromoléculas) para aplicação na área farmacêutica. Essas
estruturas apresentam geometria esférica e são formadas por um
núcleo sólido de amido modificado quimicamente, circundado por uma
bicamada de fosfolipídios. Assim, a estrutura apresenta caráter
polar no seu interior e na superfície da nanopartícula e apolar na
25 bicamada lipídica.

Essas estruturas podem ser produzidas com tamanho
desejado, em geral, variando entre 10 nm e 1000nm, dependendo da
aplicação.

Esse sistema é disperso em meios polares.

As estruturas são:

- quimicamente, físico-quimicamente e mecanicamente estáveis (alta temperatura, estabilidade de prateleira elevada), além de serem facilmente produzidas em escala industrial;
- biocompatíveis, pois são compostos por amido e lipídios naturais;
- capazes de estabilizar moléculas lábeis, como extratos de plantas e enzimas (ex.: papaína, bromelina e ficina - que podem ter sua atividade biológica preservada por até 18 meses a 40°C).
- capazes de penetrar eficientemente nas camadas superiores do estrato córneo.

15 MECANISMO DE ENCAPSULAÇÃO

Os princípios ativos podem ser incorporados e retidos nas nanopartículas através de interações químicas. Dois mecanismos podem atuar nessa retenção de moléculas: pontes iônicas e interações hidrofóbicas.

20 DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A permeabilidade da pele varia conforme a região do corpo, sendo que as pregas e a face são de maior absorção. Quando aplicado sobre a pele um produto terá maior tempo de contato e absorção percutânea.

25 Segundo a clássica obra "Histologia dos Epitélios" de Walter A. Hadler e Sineli R. Silveira, Editora Campus, Campinas, de 1993, considera-se que: "Tendo em vista as características morfológicas gerais e as funções especializadas

que desempenham, as células epiteliais são preliminarmente classificadas em duas categorias, que usamos a nanopartícula supramolecular para proteger e dar a estabilidade necessária à substância ativa, no caso, papaína/bromelina/ficina, como enzimas proteolíticas vegetais. Nesse estudo, já comprovado, através da célula de Franz, nós podemos monitorar, pelo tamanho das nanopartículas, a profundidade de penetração da substância ativa através da pele, atingindo o local a ser tratado objetivamente. Outra vantagem é que as partículas supramoleculares estão encapsuladas e se rompem no local a ser tratado. Por exemplo, derme ou hipoderme. Outra vantagem é a utilização menos quantidade de creme, somente sobre o local a ser tratado, que penetrará através da epiderme correspondem a duas classes de epitélios: células epiteliais de revestimento e células epiteliais secretoras. As células dessas duas categorias reúnem-se entre si para constituir, respectivamente, os epitélios de revestimento e os epitélios secretores, cada um deles dotados de funções peculiares que lhes são inerentes. Esta divisão se fundamenta também na distribuição dessas duas classes de epitélio no organismo, que embora ampla é distinta para ambas. Com a finalidade de formar os epitélios de revestimento as células epiteliais se associam lado a lado, de maneira a originar "membranas" ou lâminas superpostas à membrana basal, cuja função precípua consiste em revestir superfícies. Ao contrário, as células secretoras se reúnem para formar unidades funcionais organizadas, mais adequadas para o exercício de sua função especializada, relacionada com a síntese de produtos de secreção; são assim constituídas as unidades secretoras. Os epitélios de

revestimento são definidos como membranas vivas, geralmente dotadas de descontinuidade, que isolam o organismo do meio ambiente, separando o meio interno do externo. Além disso, esses epitélios isolam, entre si, os vários compartimentos do meio interno, dentre os quais destacam-se o compartimento intravascular, o seroso e vários outros. Dentre as múltiplas funções desempenhadas pelos epitélios de revestimento algumas são exercidas por variedades especializadas especificamente adaptadas para o desempenho de uma ou mais funções. Outras se incorporam como funções gerais apresentadas sem distinção por toda a célula epitelial de revestimento. A célula epitelial de revestimento, do mesmo modo que a maioria das células vivas, absorve passivamente água e eletrólitos e os elimina ativamente; essa função se apresenta bem desenvolvida nas células epiteliais. A esse respeito deve ser feita desde já uma importante ressalva: geralmente entende-se por absorção a penetração de soluções através da membrana plasmática da célula. Contudo, devem ser distinguidas duas formas específicas de absorção: a passiva, que ocorre segundo as leis da osmose, e a ativa, que implica na participação efetiva da célula epitelial e que não obedece as leis físicas referidas. Por outro lado deve ser considerado que toda substância para penetrar no interior de um organismo pluricelular, ou então para ser excretada ou eliminada, deve atravessar pelo menos um epitélio de revestimento, pois todo organismo superior é penetrado externa e internamente por epitélios. Deve também ser ponderado que os epitélios de revestimento, embora recubram continuamente e protejam as superfícies que revestem, não são impermeáveis; por esse motivo não se comportam como "membranas" inertes. Ao

contrário, permitem trocas de gases, de água, de vários tipos de eletrólitos e de certos outros solutos entre o meio interno e o externo, ou entre os vários compartimentos internos, o que caracteriza sua permeabilidade. As células epiteliais de revestimento limitam, de forma controlada e seletiva a permeabilidade dos respectivos epitélios, com o objetivo de proteger o organismo sem deixar de participar do controle de sua homeostase. Para cumprir esta função os epitélios se organizam e dispõem suas células de forma especial, com o objetivo de constituir revestimentos cujas células se apresentam justapostas à membrana basal e se encontram unidas entre si através de junções intercelulares; por sua vez as células se encontram revestidas pela membrana plasmática, dotada de características peculiares, e pelo glicocálice, ambos aptos para expressar propriedades funcionais bem definidas. As características funcionais expressas pela porção da membrana plasmática que reveste a superfície apical das células são diferentes das expressas pela porção situada em sua face basal ou basolateral; tais diferenças, que ocorrem sobretudo quanto ao ponto de vista funcional, contribuem para o destacado grau de polarização expresso pelas células dos epitélios de revestimento. A função fundamental desempenhada pelos epitélios de revestimento, consiste essencialmente na proteção que conferem à superfície que revestem, caracterizando sua função protetora de revestimento. Tal função apresenta característica especial, pois trata-se de um revestimento que, além de proteger mecânica, física e quimicamente a superfície revestida, não é inerte. Os epitélios de revestimento são permeáveis o que permite a passagem controlada e seletiva de vários produtos através de sua parede. Há muitas

evidências em favor de que a permeabilidade dos epitélios de revestimento constitua uma propriedade fundamental, dotada de significativa expressão funcional, uma vez que é essencial para o exercício de várias funções exibidas pelos epitélios, ainda mais

5 que é seletiva e seu grau de permeabilidade apresenta extensa variação. Está bem demonstrado que o grau de permeabilidade repercute fortemente sobre a função executada pelos epitélios de revestimento: 1) permeabilidade ampla; 2) permeabilidade reduzida e 3) ausência de permeabilidade. Quando ocorre permeabilidade

10 ampla, os epitélios permitem intensas trocas metabólicas através de sua parede, sendo pequeno o controle e a seletividade de sua permeabilidade. Nessas circunstâncias o epitélio atua na filtração e na transferência de metabólitos, funções essas que exigem pequeno controle qualitativo; o exercício dessas funções está

15 subordinado à estrutura intrínseca do epitélio, a qual está adaptada para atuar, sobretudo passivamente, sendo baixo o nível de permeabilidade seletiva. Os epitélios de revestimento cujo grau de permeabilidade é reduzido, devido à característica que lhes é peculiar, apresentam a propriedade de controlar parcialmente sua

20 própria permeabilidade, sobretudo sua seletividade. Em consequência, esses epitélios de revestimento apresentam permeabilidade seletiva, o que lhes permite interferir e controlar qualitativamente sua atividade funcional, assim como lhes confere maior aptidão para atuar sobre o controle da homeostase. A

25 ausência de permeabilidade do epitélio está correlacionada com o complexo isolamento da superfície revestida e, por outro lado, com o maior controle da função desse epitélio, pois suas células, embora muito pouco permeáveis, são dotadas de permeabilidade

seletiva. Nesse caso a superfície revestida apresenta-se delimitada por uma "membrana" impermeável ou pouco permeável e muito efetiva, que executa importante função protetora, pois encontra-se apta para discriminar o que pode transpor o epitélio.

5 A permeabilidade dos epitélios de revestimento é uma propriedade funcional tão expressiva que tem sido usada como importante critério para classificá-los em três classes: 1) epitélios permeáveis; 2) epitélios pouco permeáveis e epitélios impermeáveis. Em virtude de sua permeabilidade seletiva, mesmo nos
10 animais inferiores os epitélios assumiram a função de recobrir o organismo, constituindo seu revestimento externo, dotado de propriedade limitante e protetora, não somente morfológica quanto funcional. Suas células, a princípio pouco diferenciadas, se comportaram como uma "membrana" semipermeável pouco efetiva que
15 atuava passivamente, mas cuja função permitiu a separação, embora precária e mais morfológica do que funcional, entre o meio interno e o externo. Parece ser que a maioria dos epitélios de revestimento atua como barreira que impede a livre difusão passiva, pois sua permeabilidade, que é seletiva, se encontra
20 condicionada a vários fatores dentre os quais se destaca o potencial elétrico presente na membrana plasmática de suas células. A continuidade do revestimento epitelial estabelece-se tanto através da justaposição íntima das células adjacentes, quanto pela presença de dispositivos de união intercelular. As
25 células epiteliais são envolvidas pelo glicocálice, que também participa da função de revestimento desempenhada pelo epitélio, além de concorrer para a união entre as células adjacentes, pois o cimento intercelular é formado também pelo glicocálice. Diversas

investigações experimentais confirmam que a permeabilidade seletiva dos epitélios de revestimento está associada a outras funções específicas expressas por suas células, quais sejam: absorção, excreção e secreção. Essas funções ao se superporem a sua permeabilidade, que constitui sua função fundamental, são responsáveis pelo funcionamento geral da célula epitelial. Basicamente são as seguintes as funções gerais desempenhadas pelos epitélios de revestimento: 1) função de revestimento protetor das superfícies; 2) isolamento e individualização funcional do meio interno e dos seus distintos compartimentos, em razão da permeabilidade seletiva de suas células; 3) controle de homeostase do meio interno e dos seus compartimentos devido à aptidão de suas células para interferir na permeabilidade seletiva do epitélio; As células epiteliais manifestam a capacidade para efetuar a absorção, a secreção e a excreção; tais funções interferem na permeabilidade do epitélio; 4) execução de funções metabólicas em razão de sua aptidão para efetuar trocas hidrossalinas e efetuar a transferência de metabólitos devido ao seu alto grau de permeabilidade pouco seletiva de suas células e do espaço intercelular; 5) transporte de produtos ao longo da superfície epitelial devido à participação dos cílios; 6) percepção sensorial e 7) função germinativa. Dentre essas funções, as quatro primeiras decorrem sobretudo da permeabilidade seletiva apresentada pelas células epiteliais, sobre a qual se superpõem os efeitos adicionais referentes as suas propriedades de absorção, excreção e secreção. Dentre as funções gerais desempenhadas pelos epitélios de revestimento, a permeabilidade seletiva é responsável pela eficiência quanto à capacidade de revestir, proteger e isolar

as superfícies, assim como a de efetuar o controle da homeostase; a absorção passiva e a capacidade de transferência de metabólitos são executadas normalmente pela maioria das células desses epitélies, as quais, exigem apenas pequenas adaptações para se tornarem aptas para o exercício efetivo de tais funções. Ao contrário, as funções de absorção, excreção e secreção dependem de propriedades que se desenvolvem sucessivamente e passariam a assumir preponderância, sobretudo em alguns tipos especializados de epitélies de revestimento, os quais se adaptaram seguindo uma direção nova e específica. A percepção sensorial e a função germinativa são funções mais específicas e manifestadas apenas por certos epitélies ainda mais especializados. Considerando as características morfológicas de suas células, os epitélies de revestimento têm sido classificados de acordo com o mesmo número de estratos celulares que possuem em: simples (um único estrato) e estratificados (dois ou mais estratos). Tanto os epitélies simples quanto os estratificados, de conformidade com a forma de suas células, são por sua vez divididos em pavimentosos, cúbicos ou prismáticos. Os epitélies simples geralmente estão adaptados para manifestar com plenitude sua propriedade fundamental mais expressiva, que consiste de sua permeabilidade, cujo grau e seletividade variam. Os epitélies simples de revestimento, constituídos por uma única camada de células pavimentosas ou cúbico-prismáticas, apresentam grandes diferenças quanto às suas propriedades funcionais, correlacionadas não apenas com a morfologia de suas células, mas também com as propriedades do espaço intercelular. Os epitélies pavimentosos simples geralmente são bastante permeáveis; os epitélies cúbico-prismáticos são menos

permeáveis. A permeabilidade dos epitélios de revestimento além de ser seletiva, é controlada pela atividade funcional de suas células, embora o controle seja tanto menos eficiente quanto maior a permeabilidade do espaço intercelular. Os epitélios cúbicos-prismáticos, por serem menos permeáveis que os pavimentosos, controlam com mais eficiência sua permeabilidade. Com base na forma da célula epitelial, em sua permeabilidade e nas adaptações mais comuns que apresentam os epitélios de revestimento, pode ser efetuada uma classificação provisória desses epitélios. Assim, os epitélios simples de revestimento são divididos em duas categorias: pavimentosos e cúbico-prismáticos. Cada categoria é subdividida conforme suas propriedades funcionais em epitélios abertos ou permeáveis, em semi-oclusivos ou pouco-permeáveis e oclusivos ou impermeáveis. Na classificação dos epitélios simples de revestimento, geralmente são considerados distintos os epitélios cúbicos e os prismáticos, os quais são definidos e identificados com base na forma das células epiteliais que os constituem, contudo estudos funcionais têm mostrado que a correlação entre forma e função apresenta muitas exceções. Por esse motivo adota-se uma classificação funcional, considerando predominantemente sua permeabilidade. De conformidade com este critério esses epitélios são denominados cúbicos-prismáticos compreendendo os epitélios semi-oclusivos e os oclusivos. Segundo o mesmo critério os epitélios estratificados podem ser subdivididos em: pavimentosos e cúbicos-prismáticos. Os epitélios estratificados estão adaptados para exercer sobretudo a função de proteção mecânica, pois são impermeáveis ou pouco permeáveis. Os epitélios compreendem, além das células, o espaço intercelular e a

membrana basal, os quais interferem no grau de sua permeabilidade; esta constitui uma decorrência não somente das propriedades peculiares de suas células, responsável pela via de permeabilidade transcelular, como também decorre da presença de outra via de permeabilidade de suas paredes, constituindo a via intercelular ou paracelular. A via transcelular, compreende duas vias distintas que consistem da via transmembranosa e da via transcanicular ou trancitose. Demonstrou-se, experimentalmente, que os epitélios de revestimento podem ser transpostos pela água e por substâncias de várias naturezas, tanto através de suas células epiteliais (via transcelular) quanto pela via situada entre suas células (via intercelular). No primeiro caso a célula epitelial pode efetuar, o controle de permeabilidade do epitélio através de sua atividade biológica, tornando esse processo seletivo. Quanto a permeabilidade do espaço intercelular, a célula epitelial, embora não se comporte de forma totalmente passiva, não interfere diretamente na seletividade do transporte. A única forma de participação ativa da célula, nesse caso, consiste em determinar, excepcionalmente, a ampliação do espaço intercelular correspondente. Através de ação dos microfilamentos que constituem seu citoesqueleto a célula epitelial, sobretudo de certos tipos de epitélios pavimentosos simples de revestimento do tipo aberto, pode alterar sua forma e retrair segmentos do seu citoplasma; em consequência pode atuar sobre a amplitude do espaço intercelular regulando-o. Estabeleceu-se que a permeabilidade transcelular dos epitélios simples de revestimento é perfeitamente distinta da permeabilidade intercelular, uma vez que as duas estão subordinadas a mecanismos muito diferentes. A permeabilidade da

célula epitelial, que é seletiva, sofre a influência de sua atividade biológica; ao contrário, a permeabilidade intercelular é totalmente passiva e, portanto, não seletiva.

Através de pesquisas realizadas pelo requerente da presente invenção, dentre as quais destacam-se trabalhos experimentais raramente executados entre os animais, as quais avaliam o aspecto histológico, e morfométrico da reparação de tecidos através da aplicação da composição ora inovada com a utilização de papaína e bromelina. Nesses estudos foram utilizados 40 ratos (*RATTUS NORVEGICUS ALBINUS*) adultos, os quais foram mantidos em gaiolas isoladas com alimentação e água. Os animais foram distribuídos em dois grupos de 20 animais cada, de acordo com o tipo de tratamento, ou seja, um grupo de 20 animais nos quais não se realizou qualquer tipo de tratamento e outro grupo de 20 animais que foram tratados com solução de papaína a 2% em uso tópico na ferida.

Os animais foram tratados e anestesiados para os devidos procedimentos e os cortes histológicos foram analisados em microscópio óptico comum e os resultados foram submetidos a análise de forma comparativa, em ambos os grupos de acordo com a data de fibroblastos e as fibras colágenas.

Outras pesquisas foram realizadas, onde, por exemplo, foram estudados 24 homens analisados em 63 casos, a idade varia entre 41 a 72 anos, todos homens de cor branca que apresentavam diversos graus de acometimento pela doença de Peyronie, e foram divididos em três graus de acometimento:

I. Fibrose em pequena região distinta do pênis sem desvio de curvatura;

II. Fibrose longitudinal ou em área 15
circunscrita com desvio do pênis: (curvatura):

III. Fibrose com placas calcificadas com desvio a
montante do pênis.

5 Os pacientes do grupo II tiveram os seguintes
resultados: 60% remissão completa da lesão, 20 % remissão parcial
e 20% não ocorreu melhora.

Essas pesquisas foram avaliadas, e a conclusão
foi que no processo inflamatório vários são os fatores implicados,
10 Salientando-se entre eles, a vasodilatação com exudação; migração
de leucócitos e macrófagos; proliferação de fibroblastos; ação de
mediadores químicos como histamina serotonina, bradicinina e
prostaglandinas; atividade proteolítica.

Com relação à atividade proteolítica, a mesma
15 refere-se ao envolvimento das proteases (quimiotripsina e
cathepsina) e na collagenase, que atualmente não apenas facilita a
destruição de corpos estranhos, mas também hidroliza o colágeno,
cujos peptídeos resultantes agem como substância quimiotática
estimulando a proliferação de fibroblastos.

20 Observando as feridas tratadas com a composição
segundo a presente invenção compreendendo papaína e bromelina,
percebe-se que o tecido de granulação apresenta-se mais
desenvolvido com maior número de fibroblastos e fibras colágenas,
visto que a composição citada pode ter auxiliado inclusive na
25 digestão do colágeno desnaturado. Pelo observado neste experimento
a solução de papaína atuou de maneira semelhante às outras
proteases, ou seja, digerindo restos teciduais de natureza
protéica que resultam em peptídeos os quais são quimiotáticos para

fibroblastos, estimulando precocemente a fibroplasia no grupo tratado com a solução de papaína 2% promoveu a reparação tecidual mais eficaz na região superficial e profunda de lesões com fibrose e quelóides, sendo portanto uma eficaz alternativa, não invasiva para o tratamento da Doença de Peyronie.

Desta forma, para obter os resultados citados acima, o requerente desenvolveu através dos materiais da composição um método terapêutico que num período de 8 a 12 meses foram aplicados diariamente no pênis, o qual consiste de: aplicação da presente formulação, com duração de 30 minutos sem remoção da mesma para que ocorra a penetração; essa aplicação foi feita na região dorsal e lateral até a região pendular, não necessitando ser feita aplicação na glândula.

Assim, visando a obter uma formulação de uso tópico, de alta absorção através da pele, e que comprovadamente obteve melhora de 90% a 96% do acometimento da doença, foi criada a presente composição aplicada na terapêutica das patologias e doenças fibróticas a qual ativou a ação das enzimas proteolíticas com atividades debríante e anti-inflamatória na reparação de lesões fibróticas.

UNIDADE MICROCIRCULATÓRIA

A unidade microcirculatória, qualificada de placa giratória da vida celular, é um centro de equilíbrio tissular por isso os diferentes sistemas vasculares devem adaptar-se às variações circulatórias.

Quando são superados os mecanismos de compensação das perturbações venosas, alteram-se as estruturas vasculares e tissulares.

A estase venosa acarreta o aumento da pressão intracapilar. Produz-se o aumento da permeabilidade capilar que se traduz na evasão de líquidos e proteínas de alto peso molecular para o tecido conjuntivo.

5 O excesso de permeabilidade e a inundação intersticial são a origem da sobrecarga linfática com a instalação de edema.

A liberação de substâncias agressivas, como a histamina, a serotonina, as prostaglandinas, desencadeiam uma
10 série de reações tissulares. Se os excessos de proteínas não são despolimerizados pelos macrófagos, ocorre uma estimulação fibroblástica e instalação da fibrose, que por sua vez, mantém e agrava a estase venocapilar- linfática fechando o círculo patológico.

15 CÉLULAS DE DIFUSÃO - MONITORAMENTO DE PENETRAÇÃO
DAS NANOPARTÍCULAS

As técnicas in vitro exigem condições experimentais relativamente sensíveis, e permitem tomar amostras analíticas com grande precisão.

20 O uso experimental dos métodos in vitro comporta o uso de células de difusão. Tais células podem ter diversos desenhos. A célula de difusão vertical foi popularizada pelo Dr. Thomas Franz, e por isso é conhecida como Célula de Franz. Esse modelo de célula de difusão tem sido aplicado a vários estudos de
25 permeação cutânea, incluindo estudos de formulações para liberação tópica e transdérmica de medicamentos, bem como produtos oftálmicos, cosméticos, produtos para o cuidado da pele e pesticidas.

De acordo com o guia IUPAC 88 da FDA, a célula de difusão vertical é uma ferramenta ideal para o controle de qualidade de preparações tópicas. O conjunto da célula de vidro inclui: câmara do receptor, câmara fornecedora com trava, 5 aberturas para amostragem e para recepção do meio, jaqueta externa para controle de temperatura, agitador em hélice e anel de dosagem para dose infinita.

As orelhas suínas são retiradas em matadouro sem escaldar. As orelhas são limpas e toda a pele é separada da 10 gordura. Após estabilização da temperatura, as células são abertas e montadas com as peles, sobre as quais os produtos foram aplicados, podendo assim ser monitorada pelo tamanho das nanopartículas a profundidade a ser atingida pela substância ativa contida nas nanopartículas.

15 TECIDO ADIPOSEO CELULÍTICO

Tecido adiposo evolui lentamente até a celulite em quatro fases sucessivas:

Edema Intersticial: consequência da estase venosa e da excessiva permeabilidade capilar, há distensão dos capilares, 20 aumento da passagem de líquidos e formação de edemas no seio do tecido conjuntivo com sobrecarga linfática. Os adipócitos hipertrofiam-se e juntam-se em bloco.

Formação de uma Rede Conjuntiva: as modificações físico-químicas causam a formação de uma rede que se infiltra em 25 bandas escleroialinas ao redor das massas gordurosas.

Formação de Micronódulos, Depois Macronódulos: as massas adiposas se agrupam em micronódulos fechados na fibra conjuntiva e terminam por formar macronódulos identificados por

apalpação.

Alterações dos Capilares: são as mesmas que habitualmente observam-se na evolução da enfermidade varicosa; ectasias, aneurisma, espessamento da camada basal.

5 Através de pesquisas realizadas pelo requerente da presente invenção, destacam-se trabalhos experimentais em animais e humanos. Os animais selecionados foram ratos (Rattus Norvegicus Albinus Adultos).

10 Foram analisados cortes em microscópio óptico comum e os resultados foram submetidos a análises de forma comparativa em todos os grupos, de acordo com a classificação de fibroblastos, fibras colágenas e leucócitos em tabelas específicas para esta finalidade. Em adultos foram selecionadas 21 mulheres com lesões múltiplas de cicatrizes hipertróficas, quelóides e 15 dermopaniculose vasculopática (Celulite). Foram distribuídos 06 15 casos de cicatrizes hipertróficas, 15 casos de celulite, 04 casos de doença de Dupuytren.

TIPOS DE CELULITE

CELULITE BRANDA 50%

20 CELULITE DURA 20%

CELULITE DERMATOSA 30%

FAIXA ETÁRIA ESTUDADA:

15 A 25 ANOS 40%

26 A 35 ANOS 30%

25 36 A 45 ANOS 19%

46 A 50 ANOS 10%

56 A 65 ANOS 06%

CICATRIZ HIPERTRÓFICA

Nos 4 casos aplicação diária 2 vezes ao dia.

A melhora estimada a partir de 60 dias é de 50% ocorrendo a princípio a despigmentação e redução da altura da cicatriz. Após este período ocorre o amolecimento da parte
5 fibrótica da lesão com tendência à reepitelização da área afetada.

DOENÇA DUPUYTREN

Os estudos foram realizados na região palmar em lesões simples ou múltiplas, ocorrendo o tratamento em 1 ou 2 mãos simultâneas. A conduta de tratamento é passar o gel 2 vezes ao dia
10 no local da lesão. A melhora estimada com ausência de dor é a partir de 30 dias de 40%.

Após esse período inicia-se o amolecimento da parte endurecida (placa) fibrótica.

O objeto da presente de Invenção é uma nova
15 "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA", onde dita composição compreende a papaína acima de 10nm, medida para 100 g de creme.

Vantajosamente a presente invenção pode compreender a seguinte formulação:

PAPAÍNAde
20 10nm a 1.000 nm

Vantajosamente a presente invenção também pode compreender a seguinte formulação:

BROMELINAde
10nm a 1.000 nm

25 Mais vantajosamente a presente invenção também pode compreender a seguinte formulação:

FICINAde
10nm a 1.000 nm

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1. "PROCESSO FARMACÊUTICO COMPREENDENDO ENZIMAS
PROTEOLÍTICAS VEGETAIS EM NANOPARTÍCULAS SUPRAMOLECULARES, PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE PEYRONIE, COLAGENOSSES E PATOLOGIAS
5 FIBRÓTICAS", caracterizado pelo fato do processo compreender
estruturas que apresentam geometria esférica, formadas por um
núcleo sólido de amido modificado quimicamente, circundado por uma
bicamada de fosfolipídios; a estrutura apresenta caráter polar no
seu interior e na superfície da nanopartícula e apolar na bicamada
10 lipídica, sendo as estruturas produzidas com tamanho variando
entre 10 nm e 1000nm e os princípios ativos presentes na
composição são incorporados e retidos nas nanopartículas através
de interações químicas, com a utilização de dois mecanismos que
podem atuar nessa retenção de moléculas: pontes iônicas e
15 interações hidrofóbicas; sendo que o processo compreende ainda a
etapa de monitoração pelo tamanho das nanopartículas, da
profundidade de penetração da substância ativa através da pele que
atinge o local a ser tratado e, sendo que as partículas
supramoleculares estão encapsuladas, estas se rompem no local a
20 ser tratado.

2. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO ENZIMAS
PROTEOLÍTICAS VEGETAIS EM NANOPARTÍCULAS SUPRAMOLECULARES, PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE PEYRONIE, COLAGENOSSES E PATOLOGIAS
FIBRÓTICAS" caracterizada pelo fato de compreender na sua
25 formulação:

PAPAÍNAde 10nm a 1.000 nm.

3. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA" caracterizada pelo
fato de compreender:

BROMELINA de 10nm a 1.000 nm.

4. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA", segundo a reivindicação 2, caracterizada pelo caso de compreender:

FICINA de 10nm a 1.000 nm.

5 5. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA", segundo a qualquer das reivindicações 2, 3 ou 4 caracterizada pelo fato da dita mesma apresentar-se na forma de nanopartículas supramoleculares.

6. "USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA", de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 4, caracterizado pelo fato de
10 que a mesma é empregada na produção de um medicamento para aplicação nas mais diversas patologias, notadamente na doença de Peyronie, nas colagenosas e nas patologias fibróticas.

PI0801929-0

RESUMO

5 "PROCESSO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO
ENZIMAS PROTEOLÍTICAS VEGETAIS EM NANOPARTÍCULAS SUPRAMOLECULARES,
PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE PEYRONIE, COLAGENOSSES E PATOLOGIAS
FIBRÓTICAS E USO".

A presente invenção refere-se a uma composição
farmacêutica aplicada na terapêutica da doença de Peyronie, nas
colagenoses e nas patologias fibróticas. A composição compreende
na sua formulação enzimas proteolíticas vegetais encapsuladas nas
10 nanopartículas supramoleculares.