



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

(21) **PI0900858-6 A2**

(22) Data de Depósito: 23/04/2009
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/48
A61K 31/198
A61P 31/00

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
CARREADORA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS**

(73) Titular(es): Clínica de Andrologia e Urologia Vera Cruz Ltda.,
Cristiano Alberto Ribeiro Santana

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

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA CARREADORA DE SUBSTANCIAS ATIVAS A presente invenção refere-se a uma nova composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas. A dita composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares, arginina e enzimas proteolíticas comporta nanopartículas. A composição referida é de aplicação tópica, não tóxica, com rápida e eficiente penetração transportando inúmeras substâncias até a hipoderme.



PI0900858-6

"COMPOSIÇÃO

FARMACÊUTICA

CARREDORES

SUBSTÂNCIAS ATIVAS"

Refere-se a presente invenção a uma nova
composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas. A dita
5 composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas
compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares,
arginina e enzimas proteolíticas comporta nanopartículas. A
composição referida é de aplicação tópica, não tóxica, com rápida
e eficiente penetração transportando inúmeras substâncias até a
10 hipoderme.

Tem sido confirmada a hipótese que permite
efetuar a intercomunicação entre células epiteliais, notadamente
através de estruturas especializadas situadas na membrana
plasmáticas das células contíguas. Tais estruturas recebem o nome
15 de nexus, sendo também denominadas junções de intercomunicação
celular ou máculas comunicantes. Bioquimicamente assinala-se a
presença nas junções de intercomunicação celular de uma proteína
com tendência a formar fendas quando disposta em camadas sobre
lipossomas, tal propriedade sendo inibida pelo correspondente
20 anticorpo. De outra parte proteínas homólogas foram encontradas em
várias espécies animais, estando presentes em diferentes tecidos
epiteliais, variando suas características em função dos tipos de
tecidos epiteliais. Verifica-se que estas proteínas comportam-se
como moléculas integrantes da membrana plasmática, com extremidade
25 N-terminal em contato com o citoplasma da célula epitelial e
extremidade C-terminal penetrando no espaço intercelular. Entre as
duas extremidades encontra-se um segmento intermediário,
hidrófobo, relacionado com a camada lipídica da membrana

plasmática. Na seqüência correlacionou-se esta proteína com a presença dos conexons, estruturas especializadas na intercomunicação celular.

No plano morfológico demonstrou-se que cada
5 unidade que compõe as junções de intercomunicação celular, cada conexon consiste em uma estrutura hexagonal, simétrica, unindo o interior de duas células contíguas contendo uma parte central hidrófila, comportando-se como um canal. Tal tipo de junção intercelular, muito comum nas células epiteliais, encontra-se
10 ausente apenas em alguns tipos de epitélios. Numerosas unidades ou conexons dispõem-se ordenadamente no interior de cada região de aderência, ainda que não homogeneamente, concentrando-se estas estruturas em áreas nas quais se estabelece intercomunicação celular formando os nexus. Depreende-se que as unidades juncionais
15 ou conexons situam-se entre duas células adjacentes formando canais contínuos. Cada metade do conexon pertencente a uma das células adjacentes, ou seja, cada hemiconexon, contém um protocanal, cuja reunião com o protocanal da célula adjacente forma o canal completo. Este é delimitado internamente por
20 proteínas hidrófilas, isto é, conteria predomínio de aminoácidos hidrófilos. Admite-se que os hemiconexons seriam moléculas de proteínas transmembranas, integrantes da membrana plasmática, presentes apenas nestas áreas especializadas, insinuando-se no espaço intercelular. Os limites externos das moléculas
25 constituindo os hemiconexos, ao contrário, possuiriam uma bainha formada por aminoácidos hidrófobos. Assim cada hemiconexon conteria um canal envolvido por duplo revestimento, o hidrófilo (interno) e o hidrófobo (externo).

Informações provenientes dos resultados de estudos químicos pertinentes confirmam que os nexos ou junções de intercomunicação celular apresentam algumas proteínas especiais constituindo seus conexons, destacando-se dentre estas uma que
5 apresenta peso molecular entre 26000 e 27000 dáltons.

Existem alguns fatores que alteram o grau de abertura e a eficiência dos canais dos conexons e interferem no grau de intercomunicação celular. Assim o íon Ca e o complexo glicoprotéico presente no glicocálice apresentam essa função.
10 Verificou-se que a concentração do Ca²⁺ normalmente é baixa no interior da célula epitelial. O aumento do nível do Ca²⁺ intracelular eleva a resistência transjuncional, diminuindo a permeabilidade dos canais de intercomunicação celular à fluoresceína unida aos peptídeos. O mecanismo de ação do Ca²⁺ não
15 é conhecido. Admite-se que as junções de intercomunicação celular ocluem-se quando o nível de Ca²⁺ no interior da célula eleve-se além de certo limiar. Normalmente o nível de Ca²⁺ é mantido através de mecanismos ativos que determinam o efluxo do Ca²⁺,
Quando a célula morre o nível de Ca²⁺ intracelular eleva-se e as
20 junções de intercomunicação celular ocluem-se. A oclusão seria um evento passivo, ao contrário da abertura do canal dos conexons.

Observa-se que os canais de comunicação entre as células, presentes nas junções intercelulares de células homólogas, apresentam igual permeabilidade nos dois sentidos. O
25 Ca²⁺ seria o elemento capaz de regular o sentido da permeabilidade. Quando sua concentração no interior das células vizinhas se modifica os canais de intercomunicação se fecham apenas em um sentido. Todavia quando a concentração de Ca²⁺

intracitoplasmática é baixa a permeabilidade dos canais de comunicação aferentes é alta e vice-versa. A permeabilidade diminui quando a concentração de Ca^{2+} aumenta. Outro fator intracelular importante para a regulação da permeabilidade das junções de intercomunicação celular é a concentração do AMP cíclico em seu citoplasma. Elevando-se o nível do AMP cíclico no citoplasma das células adjacentes, não apenas aumenta sua permeabilidade recíproca, como também formam-se novos canais de intercomunicação celular. Esta interpretação é confirmada em culturas de células epiteliais cujos elementos tornam-se mais permeáveis às comunicações intercelulares quando se fornece AMP cíclico exógeno às células cultivadas. O mesmo efeito é logrado quando o AMP cíclico endocelular aumenta pela ação de inibidor de fosfodiesterase como a cafeína. A ação do AMP cíclico é retardada por várias horas sugerindo que se efetivaria através da formação de novos canais de intercomunicação celular.

O sistema de comunicação intercelular além de efetuar através da passagem de íons ou pequenas moléculas com a transmissão de sinais pode atuar através de outro mecanismo. Demonstrou-se que os nexos podem amplificar resposta proveniente de um sinal primário, resultando a transmissão de sinais secundários de célula a célula apresentando efeito aditivo.

A membrana basal, definida de acordo com o conceito estabelecido através dos resultados fornecidos pela microscopia eletrônica, quando analisada quanto à sua estrutura revela a presença e o predomínio de um componente pouco estruturado, geralmente disposto sob a forma de uma lâmina entre 15 e 30 nm de espessura, podendo variar a mesma entre 10 e 100 nm.

A lâmina densa é constituída por uma trama de filamentos curtos, entre 1 e 3 nm de diâmetro, dispostos ao acaso ou, às vezes, em rede imersa em matriz amorfa ou granular. Por tal conceito a lâmina basal assemelha-se à lâmina densa. Segundo o conceito atual a membrana basal é considerada integrada pela lâmina densa e pelas duas lâminas raras, a externa e a interna. A membrana basal amoldando-se, aparentemente, ao contorno da porção basal das células epiteliais apresenta-se ao microscópio eletrônico sob a forma de uma lâmina dotada de maior densidade eletrônica (lâmina densa), disposta paralelamente à superfície profunda da célula epitelial, da qual está separada por uma delgada lâmina menos elétron-densa, apresentando entre 3 e 4 nm de espessura, consistindo da lâmina lúcida ou lâmina rara externa. Segundo este conceito, decorrente dos primeiros resultados obtidos da microscopia eletrônica, a membrana basal consiste em um complexo trilaminar, centrado pela lâmina basal densa.

Além dos componentes referidos sugere-se a participação de outro que após ter sido melhor identificado e definido, localiza-se em área subjacente à lâmina rara interna. Tal componente incluído entre os elementos pertencentes aos constituintes da membrana basal, segundo o conceito estabelecido pela microscopia óptica, denominado componente fibrilar, considera-se como constituído por dois componentes distintos: o primeiro constituído por fibrilas colágenas, glicoproteínas e proteoglicanas, provenientes da condensação da matriz extracelular do tecido conjuntivo adjacente e, embora situado nas proximidades da lâmina rara interna não é considerado com pertencente à membrana basal; o segundo considerado como pertencente à membrana

basal e denominado lâmina reticular, apresenta fibrilas colágenas além de outras, de natureza desconhecida, denominadas fibrilas de ancoragem. Observou-se recentemente que as fibrilas colágenas estriadas (colágenos dos tipos I e III), constituindo o componente
5 fibrilar pertencente à membrana basal e que estão situadas nas proximidades da verdadeira membrana basal são fibrilas idênticas às presentes no tecido conjuntivo ao qual pertencem. Tais fibrilas distinguem-se das encontradas na lâmina reticular da membrana basal que são fibrilas menores de colágenos dos tipos IV ou V.

10 Atualmente confirmou-se o conceito que considera o componente fibrilar constituindo a lâmina reticular da membrana basal conformado por delgadas fibrilas de colágeno dos tipos IV e V, cuja situação é ligeiramente mais profunda em relação à lâmina rara interna apresentando-se compreendidas dentro do limite da
15 membrana basal.

Todas estruturas compondo a membrana basal são constituídas por proteínas e carboidratos associados de diversas maneiras formando distintos tipos de glicoproteínas e proteoclicanas algumas dotadas de estrutura fibrilar.

20 As glicoproteínas colágenas contidas na membrana basal exibem estrutura em tríplice hélice, análoga aos colágenos em geral, além de sensíveis à colagenase. Considerando os resultados histoquímicos e as análises químicas a lâmina densa seria constituída predominantemente por colágeno do tipo IV. As
25 glicoproteínas da membrana basal são insolúveis na água, mas solúveis em presença de uréia ou de dodecil-sulfato de sódio. A eletroforese em gel de poliacrilamida efetuada após sua hidrólise permite a separação dos seus componentes dentre os quais foram

identificados numerosos polipetídeos com peso molecular variando entre 25000 e 200000 dáltons. As análises químicas confirmam a presença de peptídeos distintos destacando a semelhança com os polipetídeos do colágeno unidos aos dissacarídeos encontrando-se polissacarídeos ligados a aminoácidos mais polares dispostos em seqüência. Os dois tipos de hidratos de carbono contidos na glicoproteínas colágenas, dissacarídeos e polissacarídeos podem estar unidos ao mesmo peptídeo. Identificam-se na membrana basal certos polipetídeos dotados de várias regiões polares que não são encontrados entre as proteínas do colágeno exceto no estágio de pró-colágeno.

Na membrana basal identificam-se inúmeros componentes peptídicos. Admite-se que seriam produtos atuando na biossíntese das glicoproteínas colágenas e não colágenas, podendo tais componentes originarem-se da proteólise que ocorre durante o isolamento da membrana basal. Os diversos resultados experimentais citados confirmam que as glicoproteínas da lâmina densa são de natureza colágena, assinalando-se nessa lâmina a presença de colágenos dos tipos IV, V e VIII, predominando o primeiro. A molécula do colágeno do tipo IV, elemento predominante e característico da lâmina basal, é constituída por domínio alfa-helicoidal unido a um domínio não helicoidal, que termina sob a forma de um glóbulo, onde se situa o grupo C-terminal da molécula. Este tipo de colágeno caracteriza-se por apresentar molécula contendo três cadeias alfa 1 idênticas com peso molecular de 108000 dáltons e possuir ainda um carboidrato que se apresenta sob a forma de unidades dissacarídicas ligadas à hidroxilisina. O colágeno do tipo IV difere do colágeno do tipo I por apresentar

tríplice hélice mais longa, além de frequentes interrupções na seqüência gli-X-Y e por exibir segmentos com estrutura fibrilar bem definida, pois geralmente agregam-se para formar microfibrilas dispostas sob a forma de rede. O colágeno do tipo IV representa 5 1,4% do total da membrana basal. A presença do colágeno do tipo IV na lâmina basal tem grande interesse funcional, pois as células epiteliais possuem receptor para este tipo de colágeno com o qual se unem. De outra parte este colágeno possui tendência a unir-se com a laminina, fibronectina e com as proteoglicanas contendo 10 sulfato de heparana determinando a união da célula epitelial com os componentes da membrana basal.

No que tange à disposição dos colágenos na membrana basal confirma-se que na lâmina densa está presente uma rede de finas micro fibrilas de colágeno do tipo IV que é seu 15 principal componente. Outra glicoproteína colágena abundante na membrana basal, não obstante menos abundante que o colágeno do tipo IV, é a denominada colágeno do tipo 7S, resistente à ação da colagenose e possuindo alto teor de ligações S-S, assim como de carboidratos. Atualmente esta glicoproteína tem sido denominada 20 como colágeno do tipo VIII.

A presente invenção reporta-se a uma nova composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares.

Tais configurações encapsuladoras 25 supramoleculares comportam nanopartículas aptas a transportar substâncias ativas ou princípios ativos até a hipoderme. Nanopartículas são configurações supramoleculares organizadas em torno de um núcleo central sólido. Diferentes substâncias, como

enzimas proteolíticas, vitaminas e princípios ativos, dentre outras, não mantém a atividade quando formuladas em meio aquoso, tornando impossível sua formulação em bases destinadas a agir na hipoderme. Quando encapsuladas em microsferas estas substâncias são mantidas inalteradas, sendo liberadas no momento em que a microsfera atinge a camada gordurosa da hipoderme. Cada microsfera supostamente tem a medida de 200 m, podendo conduzir enzimas de até 200000 dáltons.

Como já é de conhecimento geral, o Diclofenaco Dietilamônio é um antiinflamatório largamente estudado. A Arginina é um dos aminoácidos codificados pelo código genético, sendo portanto um dos componentes das proteínas dos seres vivos. Em mamíferos, a arginina pode ou não ser considerada como aminoácido essencial dependendo do estágio do desenvolvimento do indivíduo ou do seu estado de saúde.

Nos vasos sanguíneos, a formação contínua de NO pelas células endoteliais promove o relaxamento da musculatura lisa, produzindo vasodilatação. No sistema imune, macrófagos, quando estimulados, produzem grande quantidade de NO, que funciona como uma molécula assassina, destruindo células-alvo (cancerosas) e micro-organismos. O NO atua também em outros sistemas, tais como o sistema nervoso central, gastrintestinal, respiratório, cardíaco e genitourinário.

Ao difundir-se para a musculatura lisa o NO gerado irá ligar-se ao ferro do grupo prostético heme da enzima guanilato ciclase (GC), que é então ativada e converte GTP em c-GMP. A c-GMP é a molécula responsável pelo relaxamento da musculatura lisa e conseqüentemente pelo aumento do diâmetro dos

vasos sanguíneos, aumentando o fluxo sanguíneo e reduzindo a pressão arterial. O processo de dilatação pode ocorrer também quando nitro-vasodilatadores, como a nitroglicerina, liberam NO diretamente para o endotélio e para a musculatura vascular lisa.

5 Ignarro e colaboradores (Ignarro et al., 2001) demonstraram, em seres humanos, que a administração de **arginina** por via oral produz melhora da função endotelial em vasos coronarianos de pequeno calibre, assim como uma redução nos níveis plasmáticos de endotelina (potente substância vasoconstritora). O

10 óxido nítrico, além de relaxar o músculo liso vascular, causando vasodilatação, tem a função de inibir outros processos como a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos ao endotélio e a produção de endotelina. O óxido nítrico causa, ainda, variação nas propriedades contráteis e na frequência cardíaca. No sistema

15 cardiovascular, a liberação de óxido nítrico atua regulando o fluxo sanguíneo e a pressão arterial, através de ação sobre a musculatura lisa.

Apesar das muitas classes de doadores de NO que têm sido reportadas, **nitratos orgânicos, diazeniodiolatos e S-**

20 **nitrosotióis** são ainda os três tipos mais importantes de doadores. Eles possuem a vantagem de se decompor em solução e de mimetizar os nitrosotióis endógenos.

Em nível celular, a arginina é sintetizada a partir da citrulina pela ação seqüencial das enzimas

25 argininosuccinato sintetase e argininosuccinato liase (ou argininosuccinase, sendo o argininosuccinato um metabólito intermediário (sintetizado a partir da condensação da citrulina-Amp de aspartato.

A arginina também é sintetizada em outras células, embora em menor escala. Quando da indução da enzima óxido nítrico sintase (iNOS), a capacidade de síntese da arginina também aumenta. A iNOS, cuja função primária é sintetizar óxido nítrico (NO), o faz a partir da oxidação do grupo guanidina, com conseqüente conversão da arginina à citrulina. Esta pode ser novamente convertida em arginina através da via arginina-citrulina.

Em bactérias, a síntese da arginina é similar à síntese em animais. Embora, muitas vezes, não possuem todas as enzimas necessárias ao ciclo dos ácidos tricarboxílicos ao ciclo da uréia, conseguem sintetizar arginina a partir de acetoglutarato e de ornitina.

Além de fazer parte de proteínas, a arginina tem papel importante na divisão celular, na cicatrização de feridas, inflamação em articulações ou não, ocorrendo uma vasodilatação vascular periférica, dando assim maior perfusão ao diclofenaco atuar nessas regiões acometidas por esses processos.

Como descrito acima, a arginina toma preferencialmente uma carga positiva, pelo que tem tendência a ligar-se a grupos carregados negativamente. Por essa razão é comum encontrar este aminoácido na superfície de proteínas, ocorrendo que essa enzima possa liberar o NO (óxido nítrico), substância essa vasodilatadora periférica, agindo assim o diclofenaco nos receptores musculares que estarão mais permeáveis pela ação do NO (óxido nítrico).

A arginina é o precursor imediato do óxido nítrico. É necessária a síntese de creatina e pode ser usada para

a síntese de poliaminas, citrulina e glutamato. Por ser precursora do NO (que tem efeito relaxador dos vasos sanguíneos) a arginina é usada em condições em que é necessária a vasodilatação periférica.

A presente invenção relativa a composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas comportando configurações encapsuladoras supramoleculares, arginina e enzimas proteolíticas em seu interior possibilita que estas configurações penetrem até a camada lipídica, rompam-se envolvendo a lesão por um processo de expansão dos nexos e por gradiente de pressão celular, ocorrendo o debridamento de fibrose ou inflamação circunscrita sub-cutânea, periarticular ou microtrauma muscular.

O objetivo da presente invenção é uma nova composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares entre 10 nm e 990 nm, arginina entre 1 mg e 10 g e enzimas proteolíticas entre 0,1 e 70%.

Preferencialmente a invenção em tela relativa à nova composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreende configurações encapsuladoras supramoleculares entre 10 nm e 990 nm, arginina entre 10 mg e 1 g e enzimas proteolíticas entre 0,2 e 40%.

Mais preferencialmente a presente invenção relativa à nova composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreende configurações encapsuladoras supramoleculares entre 10 nm e 990 nm, arginina entre 20 mg e 500 mg e enzimas proteolíticas entre 1,0 e 20%.

Ainda mais preferencialmente a invenção em tela relativa à nova composição farmacêutica carreadora de substâncias

ativas compreende configurações encapsuladoras supramoleculares entre 10 nm e 990 nm, arginina entre 40 mg e 200 mg e enzimas proteolíticas entre 2,0 mg e 10%.

Vantajosamente a presente invenção reporta-se a
5 nova composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares, arginina, enzimas proteolíticas e diclofenaco.

Mais vantajosamente a presente invenção comporta dita composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas
10 compreendendo como configurações encapsuladoras supramoleculares, nanopartículas.

Ainda mais vantajosamente a presente invenção comporta dita composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreendendo como nanopartículas, nanosferas,
15 nanocápsulas, microsferas ou glicocápsulas

Preferencialmente a presente invenção comporta dita composição farmacêutica carreadora compreendendo como substâncias ativas cicatrizantes, antibióticos, antifúngicos, antireumáticos, antiinflamatórios esteroidais ou não, analgésicos,
20 antivirais, antivaricosos, anestésicos, antitumorais e antipruriginosos.

Mais preferencialmente a invenção em tela compreendendo composição farmacêutica carreadora pode ser utilizada no tratamento das patologias inflamatórias.

Ainda mais preferencialmente a presente invenção compreendendo composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas comporta diclofenaco.

Vantajosamente a invenção em tela relativa a

processo para tratar patologias inflamatórias comportando a administração de composição farmacêutica carreadora compreende configurações encapsuladoras, arginina, enzimas proteolíticas e diclofenaco.

5 Mais vantajosamente a presente invenção reporta-se a processo para tratar patologias inflamatórias comportando a administração de composição farmacêutica carreadora compreende configurações encapsuladoras, como nanopartículas, arginina, enzimas proteolíticas e diclofenaco.

10 Ainda mais vantajosamente a invenção em tela relativa a processo para tratar patologias inflamatórias comportando composição farmacêutica carreadora compreendendo nanopartículas, como nanosferas, nanocápsulas, microsferas e glicocápsulas, arginina, enzimas proteolíticas e diclofenaco.

15 Para ilustrar a presente invenção apresenta-se o estudo, a título meramente exemplificativo não limitativo, comprovando a ação das nanopartículas com substâncias ativas pré-determinadas no tecido subcutâneo em humanos, juntamente com diclofenaco dietilamônio e aspartato de arginina.

20 DOMS - Definição

O quadro é clinicamente descrito por sinais e sintomas que na literatura científica têm sido denominados DOMS (Delayed Onset o Muscle Soreness)

MECANISMO DA DOR MUSCULAR

EFEITO IMEDIATO	DIA SEGUINTE
Exercício Intenso	Dor
Acúmulo de Ácido Lático	DOMS
Micro Traumas	Inflamação Dor

25 Todos os indivíduos foram orientados a aplicar um

creme de nanopartículas de papaína com diclifenaco dietilamônio e aspartato de arginina, através de deslizamento superficial, na parte anterior de ambas as coxas.

Procedimentos pré exercício:

- 5
- Todos os indivíduos foram submetidos a avaliação da amplitude de movimento de flexão de joelho (através do uso de flexímetro) e percepção subjetiva de dor (visual analogue scale -VAS) e força de extensão de joelho.

Procedimento 24 horas após o exercício:

- 10
- 24 horas após o exercício os indivíduos assinalaram a escala de dor.

Procedimentos 48 horas após o exercício:

- 15
- Todos os indivíduos foram novamente submetidos a avaliação da amplitude de movimento de flexão de joelho, percepção subjetiva de dor e força de extensão de joelho.

Procedimento dos exercícios:

- 20
- Os exercícios para desencadear dor muscular foram compostos de 4 séries de 12 repetições de exercício predominantemente excêntrico de extensão de joelho, com 80% da carga máxima, e relação de 1:5 entre contração concêntrica e excêntrica, respectivamente.

- 25
- A carga máxima do exercício foi determinada no mesmo dia do teste, através da determinação de uma repetição máxima (1 RM), que consiste na carga máxima que um indivíduo é capaz de levantar, sendo impossível levantá-la por uma segunda vez.

- Tanto a carga máxima quanto os exercícios foram realizados unilateralmente.

Aplicação dos cremes:

- Após a realização dos exercícios todos os indivíduos foram orientados a aplicar dois tipos de cremes: um na coxa esquerda e outro na coxa direita.

5 O conteúdo dos cremes não foi informado aos voluntários e ao examinador (modelo duplo cego

- Os voluntários referiram muito menos dor na coxa que recebeu o creme A3 (diclofenaco), do que na coxa que recebeu o creme A1 (placebo), tanto em 24h quanto em 48h (A1 10 24h=4,63; 48h=3,08 / A3 24h=2,02; 48h=1,33).

- A amplitude de movimento geralmente diminuiu com a dor muscular tardia. O membro inferior (MI) que recebeu o placebo apresentou esse comportamento (Pré 146,83 Pós 143,5). Já o MI que recebeu o creme com A3, não sofreu reduções na 15 flexibilidade (Pré 139,16 Pós 139,83).

- A força muscular diminuiu com a dor muscular tardia. A magnitude da perda de força reflete a magnitude da lesão muscular. O MI com A3 apresentou tendência a perder menos força (Pré 36,67 Pós 35,0) do que o MI com A1 (Pré36,67 Pós 33,3).

REIVINDICAÇÕES

1.COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA DE
SUBSTÂNCIAS ATIVAS caracterizada pelo fato que compreende:

5 Configurações Encapsuladoras Supramoleculares
entre 10 nm e 990 nm e

Arginina entre 1 mg e 10 g e

Enzimas proteolíticas entre 0,1 e 70%.

2.COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a
Reivindicação 1, caracterizada pelo fato que compreende:

10 Configurações Encapsuladoras Supramoleculares
entre 10 nm e 990 nm e

Arginina entre 10 mg e 1 g e

Enzimas Proteolíticas entre 0,2 e 40%.

3.COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com qualquer
15 das Reivindicações 1 e 2, caracterizada pelo fato que compreende:

Configurações Encapsuladoras Supramoleculares
entre 10 nm e 990 nm e

Arginina entre 20 mg e 500 mg e

Enzimas Proteolíticas entre 1,0 e 20%.

20 4.COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com qualquer
das Reivindicações 1, 2 e 3, caracterizada pelo fato que
compreende:

Configurações Encapsuladoras Supramoleculares
entre 10 nm e 990 nm e

25 Arginina entre 40 mg e 200 mg e

Enzimas Proteolíticas entre 2,0 e 10%.

5.COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com qualquer
das Reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato que as

configurações encapsuladoras supramoleculares compreendem nanopartículas.

6. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a Reivindicação 5, caracterizada pelo fato que as nanopartículas
5 compreendem nanosferas, nanocápsulas, microsferas e glicocápsulas.

7. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com qualquer das Reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato que compreende como substância ativa, cicatrizantes, antibióticos, antifúngicos, antireumáticos, antiinflamatórios esteroidais ou não, analgésicos,
10 antivirais, antivaricosos, anestésicos, antitumorais e antipruriginosos.

8. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com qualquer das Reivindicações 1 a 7, caracterizada por ser utilizada no tratamento das patologias inflamatórias.

15 9. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com qualquer das Reivindicações 7 ou 8, caracterizada pelo fato que compreende diclofenaco.

10 10. PROCESSO para tratar patologias inflamatórias caracterizado pela administração de composição farmacêutica contendo configurações encapsuladoras, arginina, enzimas proteolíticas e diclofenaco.

11. Processo para tratar patologias inflamatórias, de acordo com a Reivindicação 10, caracterizado pela administração de composição farmacêutica contendo
25 configurações encapsuladoras, compreendendo nanopartículas, arginina, enzimas proteolíticas e diclofenaco.

12. Processo de acordo com qualquer das Reivindicações 10 ou 11, caracterizado pela administração de

composição farmacêutica contendo nanopartículas, como nanosferas, nanocápsulas, microsferas e glicocáosulas, arginina, enzimas proteolíticas e diclofenaco.

RESUMO

**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA DE
SUBSTÂNCIAS ATIVAS"**

A presente invenção refere-se a uma nova
5 composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas. A dita
composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas
compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares,
arginina e enzimas proteolíticas comporta nanopartículas.

A composição referida é de aplicação tópica, não
10 tóxica, com rápida e eficiente penetração transportando inúmeras
substâncias até a hipoderme.