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

(21) **PI0902968-0 A2**

BRPI0902968A2

(22) Data de Depósito: 27/08/2009
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/50

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA DE NANOESFERAS, PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

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

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

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA DE NANOESFERAS, PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES. A presente invenção refere-se a uma nova composição farmacêutica carreadora compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares, enzimas proteolíticas e substâncias ativas. A composição referida é de aplicação tópica, não tóxica, com rápida e eficiente penetração, transportando inúmeras substâncias até a hipoderme. A presente invenção relativa a uma composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreende configurações encapsuladoras supramoleculares comportando nanopartículas. Tais nanopartículas compreendem nanosferas, nanocápsulas, microsferas e glicocápsulas. A presente invenção relativa a uma composição farmacêutica compreende como substâncias ativas valsartan.

PI0902968-0

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA DE NANOESFERAS, PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES"

Refere-se a presente invenção a uma nova composição farmacêutica carreadora compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares, enzimas proteolíticas e substâncias ativas. A dita composição farmacêutica carreadora compreende configurações encapsuladoras supramoleculares comporta nanopartículas e enzimas proteolíticas. A composição referida é de aplicação tópica, não tóxica, com rápida e eficiente penetração transportando inúmeras substâncias até a 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 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 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 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 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 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 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 proteínas hidrófilas, isto é, conteria predomínio de aminoácidos hidrófilos. Admite-se que os hemiconexons seriam moléculas de proteínas transmembranosas, integrantes da membrana plasmática, presentes apenas nestas áreas especializadas, insinuando-se no espaço intercelular. Os limites externos das moléculas 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 nexus ou junções de intercomunicação celular apresentam algumas proteínas especiais constituindo seus conexons, destacando-se dentre estas uma que 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. 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 é conhecido. Admite-se que as junções de intercomunicação celular ocluam-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 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 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 Ca2+ 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 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.

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 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.

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 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 freqüentes 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 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 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 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 como colágeno do tipo VIII.

A presente invenção reporta-se a uma nova composição farmacêutica carreadora compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares, enzimas proteolíticas e substâncias ativas.

Tais configurações encapsuladoras 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 nm, podendo conduzir enzimas de até 200000 dáltons.

O objetivo da presente invenção é uma nova composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares entre 10 nm e 990 nm, enzimas proteolíticas entre 0,1 e 70% e substâncias antihipertensivas e/ou betabloqueadoras e/ou antiagregantes plaquetárias e/ou estatinas entre 0,1 mg e 20 g.

Preferencialmente a invenção em tela refere-se a nova composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares entre 50 nm e 500 nm, enzimas proteolíticas entre 0,2 e 40% e substâncias antihipertensivas e/ou betabloqueadoras e/ou antiagregantes plaquetárias e/ou estatinas entre 1 mg e 2 g.

Mais preferencialmente e presente invenção reporta-se a nova composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares entre 100 nm e 300 nm, enzimas proteolíticas entre 1 e 20% e substâncias antihipertensivas e/ou betabloqueadoras e/ou antiagregantes plaquetárias e/ou estatinas entre 10 mg e 1 g.

Ainda mais preferencialmente as citadas configurações encapsuladoras supramoleculares compreendem nanopartículas.

Vantajosamente as citadas nanopartículas compreendem nanosferas, nanocápsulas, microsferas ou glicocápsulas.

Mais vantajosamente a presente invenção relativa à dita composição farmacêutica carreadora compreende como substância ativa valsartan.

Para ilustrar a presente invenção apresenta-se o estudo, a título meramente exemplificativo não limitativo, comprovando a ação das composições farmacêuticas carreadoras de substâncias ativas compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares, como nanopartículas, e enzimas.

A absorção cutânea significa penetração do fármaco através da pele e tecidos adjacentes, sendo benéfica quando se almejam regiões da pele e adjacentes a ela. Absorção percutânea ou transdermal é a passagem da substância através da pele para a circulação sanguínea. Assim, sabe-se que penetram rapidamente e são transportados para o transudato inflamatório, fazendo com que sua concentração possa ser maior na ferida do que no plasma. A penetração do agente depende da natureza da droga e o seu veículo. Em geral, os objetivos dessas terapias são: diminuição da inflamação, melhora da qualidade do tecido cicatricial e redução do tempo de cicatrização, avaliado estatisticamente em torno de 60% a 70% de melhora nos sintomas.

O antihipertensivo usado para os estudos preliminares foi a substância valsartan, recomendada na dose entre

80 mg e 160 mg. Como é de uso transdérmico, utiliza-se dose para que a diluição através da pele e subcutânea não afete o doseamento final até a chegada ao sangue. Aplica-se o creme nas pregas do braço - antebraço ou na região inguinal. Usa-se normalmente apenas 1 x ao dia, podendo ser usado 2 x ao dia, de acordo com o caso de hipertensão arterial a ser tratado.

O estudo foi realizado com pacientes pré-selecionados, variando a idade entre 50 e 70 anos, com distúrbios de hipertensão arterial já constatada, e há mais de 2 anos em tratamento.

Os pacientes foram selecionados em número de 10 pacientes utilizando a substância ativa e 10 pacientes utilizando o placebo.

No período de 30 dias houve acentuada melhora dos níveis satisfatórios em pacientes usando o creme com valsartan.

A vantagem do uso através da pele (transdérmico) é a não existência de irritação gástrica, causando interrupção do tratamento.

Não foi constatada irritação da pele.

A presente invenção relativa à composição farmacêutica carreadora comportando configurações encapsuladoras supramoleculares compreendendo nanopartículas, enzimas proteolíticas vegetais e substâncias ativas em seu interior, possibilita que estas configurações penetrem até a camada lipídica.

De forma exemplificada, não limitativa, a COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA comporta enzima proteolítica vegetal acima de 10 nm, medida para 100 g de pomada.

Exemplificadamente, a presente COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA pode apresentar, alternativamente, como enzima proteolítica, as seguintes formulações:

PAPAÍNA.....de 10 nm a 990 nm; ou

BROMELINA.....de 10 nm a 990 nm; ou

FICINA.....de 10 nm a 990 nm.

REIVINDICAÇÕES

1."COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA DE NANOESFERAS, PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES" caracterizada pelo fato que compreende:

configurações encapsuladoras supramoleculares entre 10 nm e 990 nm;

enzimas proteolíticas entre 0,1 e 70% e

substâncias antihipertensivas e/ou betabloqueadoras e/ou antiagregantes plaquetárias e/ou estatinas entre 0,1 mg e 20 g.

2." "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA DE NANOESFERAS, PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES"" de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato que compreende:

configurações encapsuladoras supramoleculares entre 50 nm e 500 nm;

enzimas proteolíticas entre 0.2 e 40% e

substâncias antihipertensivas e/ou betabloqueadoras e/ou antiagregantes plaquetárias e/ou estatinas entre 1 mg e 2 g.

3."COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA" de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que compreende:

configurações encapsuladoras supramoleculares entre 100 nm e 300 nm; e

enzimas proteolíticas entre 1 e 20%.

Substâncias antihipertensivas e/ou betabloqueadoras e/ou antiagregantes plaquetárias e/ou estatinas entre 10 mg e 1 g.

4. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA DE

NANOESFERAS, PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES" de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3 caracterizada pelo fato que as configurações encapsuladoras supramoleculares compreendem nanopartículas.

5.” "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA DE NANOESFERAS, PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES" de acordo com a reivindicação, 4 caracterizada pelo fato de que as nanopartículas compreendem nanosferas, nanocápsulas, microsferas e glicocápsulas.

6.” "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA DE NANOESFERAS, PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES" de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato que as substâncias ativas compreendem valsartan.

RESUMO

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CARREADORA DE NANOESFERAS, PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES"

A presente invenção refere-se a uma nova composição farmacêutica carreadora compreendendo configurações encapsuladoras supramoleculares, enzimas proteolíticas e substâncias ativas.

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

A presente invenção relativa a uma composição farmacêutica carreadora de substâncias ativas compreende configurações encapsuladoras supramoleculares comportando nanopartículas.

Tais nanopartículas compreendem nanosferas, nanocápsulas, microsferas e glicocápsulas.

A presente invenção relativa a uma composição farmacêutica compreende como substâncias ativas valsartan.