



* B R 1 0 2 0 2 3 0 0 9 3 4 A 2 *

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102023000934-4 A2

(22) Data do Depósito: 18/01/2023

(43) Data da Publicação Nacional:
05/12/2023

(54) **Título:** PARTÍCULAS HÍBRIDAS ESTÍMULO-RESPONSIVAS CONTENDO INIBIDORES DA ENZIMA 5-ALFA-REDUTASE PARA TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS ASSOCIADOS AO HIPERANDROGENISMO CUTÂNEO: PROCESSO DE PREPARAÇÃO E USO

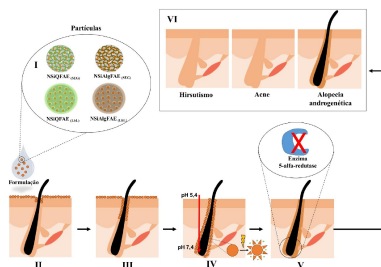
(51) **Int. Cl.:** A61K 9/14; A61K 36/48; A61P 5/28; A61P 17/10; A61P 17/14.

(52) **CPC:** A61K 9/14; A61K 36/48; A61P 5/28; A61P 17/10; A61P 17/14.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA; UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ.

(72) **Inventor(es):** RENATA PINHO MORAIS; CLÁUDIA ELIANA MARINO ZARBIN; IZABEL CRISTINA RIEGEL VIDOTTI MIYATA; CAROLINA CAMARGO DE OLIVEIRA; JOÃO CARLOS PALAZZO DE MELLO.

(57) **Resumo:** PARTÍCULAS HÍBRIDAS ESTÍMULO-RESPONSIVAS CONTENDO INIBIDORES DA ENZIMA 5-ALFA-REDUTASE PARA TRTAMENTO DOS DISTÚRBIOS ASSOCIADOS AO HIPERANDROGENISMO CUTÂNEO: PROCESSO DE PREPARAÇÃO E USO. A presente invenção refere-se ao desenvolvimento de partículas híbridas estímulo-responsivas, de base orgânica e inorgânica, como sistemas de liberação de inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento terapêutico dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo. As partículas híbridas são obtidas a partir de composto mineral e polímeros naturais, como os polissacarídeos. O núcleo das partículas é poroso, o qual serve de reservatório para os compostos inibidores da enzima 5-alfa-redutase. Dois tipos de partículas foram desenvolvidas: no primeiro tipo a porção inorgânica e os polímeros podem compor a estrutura do núcleo e, no segundo tipo, os polímeros servem de revestimento do núcleo inorgânico formando uma parede polimérica externa. Esses polímeros naturais possuem a característica de modificar suas propriedades mediante a variação de pH do meio, promovendo a liberação sob demanda dos ativos presentes nos poros das partículas. Essa estratégia tem o intuito de explorar a variação de pH no ambiente folicular como forma de controlar a liberação dos inibidores. Micro/nanopartículas possuem a tendência de se difundir e se acumular nos folículos pilosos quando administradas na (...).



Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso

Campo da Invenção

[001]. A presente invenção refere-se à obtenção de partículas híbridas estímulo-responsivas, de base orgânica e inorgânica, capazes de encapsular diferentes compostos ativos, naturais ou sintéticos, mais especificamente, moléculas inibidoras da enzima 5-alfa-redutase. Os inibidores são armazenados nos poros das partículas e são liberados mediante estímulos específicos por atuação química/física. A invenção configura-se como um sistema de liberação inteligente com aplicações diversas, mas preferencialmente para terapia dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo. As manifestações do hiperandrogenismo cutâneo inclui hirsutismo, acne e alopecia androgenética. Diante disso, esta invenção destaca-se pela abrangência terapêutica, isto é, apresenta tripla função, propondo uma tecnologia, que podem atuar frente a três desordens dermatológicas.

[002]. O termo “hiperandrogenismo cutâneo” é utilizado para descrever os sinais clínicos, devido ao aumento da ação biológica dos andrógenos na pele. A enzima 5-alfa-redutase presente nos folículos pilosos e nas glândulas sebáceas é responsável por converter o andrógeno testosterona num andrógeno mais potente, a dihidrotestosterona (DHT). A DHT é o agente desencadeador e agravador dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo e a inibição da enzima 5-alfa-redutase é de grande importância para o tratamento dessas doenças.

[003]. Os distúrbios resultantes do hiperandrogenismo cutâneo podem gerar grande desconforto psicológico, afetando substancialmente a autoestima, a saúde mental e a vida social dos indivíduos acometidos. As opções atuais na terapia alopática são limitadas, pois mesmo apresentando resultados positivos, possuem efeitos transitórios ou resposta terapêutica tardia, além de causar efeitos colaterais indesejáveis ao paciente. Os principais

inibidores da enzima 5-alfa-redutase comumente usados na clínica são os fármacos sintéticos finasterida e dutasterida, contudo podem provocar infertilidade masculina e têm potencial de teratogenicidade, além de causarem efeitos colaterais psiquiátricos graves, como depressão e ansiedade, os quais foram descritos como efeitos pós-comercialização. Dessa forma, esta invenção tem o intuito de superar esses problemas, fornecendo um produto inovador, que seja capaz de transportar e direcionar os inibidores da enzima 5-alfa-redutase aos folículos pilosos e liberá-los sob demanda, assim contribuindo com a redução de efeitos adversos, aumento da eficácia terapêutica e satisfação do paciente.

[004]. As partículas são obtidas a partir de um composto mineral e polímeros naturais, como os polissacarídeos. O núcleo das partículas é poroso, o qual serve de reservatório de princípios ativos. Nas partículas, os polímeros podem compor a estrutura do núcleo ou podem revestir o núcleo formando uma parede polimérica. No primeiro, as interações mineral/polímero ocorrem por ligação química. No segundo, o revestimento do núcleo poroso com a camada polimérica acontece por meio de interações químicas e físicas.

[005]. Os polímeros mencionados possuem a capacidade de modificar suas conformações mediante a variação das condições do meio, preferencialmente, variação de pH (pH 5,4 - 7,4), resultando na liberação sob demanda dos inibidores da enzima 5-alfa-redutase encapsulados.

[006]. A encapsulação dos inibidores nas partículas inteligentes é uma estratégia para aumentar a penetração folicular das moléculas ativas e permitir que sua liberação nos folículos pilosos ocorra sob demanda, aproveitando-se do gradiente de pH existente dentro do folículo piloso, para melhor manejo destas afecções dermatológicas (Figura 1).

Fundamentos da Invenção e Estado da Técnica

[007]. O hiperandrogenismo cutâneo, que é resultante do aumento da ação biológica dos hormônios andrógenos na pele, gera manifestações cutâneas, tais como hirsutismo, acne e alopecia androgenética [Schmidt, T. H.; Shinkai, K. Evidence-based approach to cutaneous

hyperandrogenism in women. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 73, n.4, p. 672–690, 2015]. Esses distúrbios dermatológicos decorrentes do hiperandrogenismo cutâneo podem ser causados por superprodução de andrógenos nas unidades pilosebáceas, devido ao aumento dos níveis circulantes de andrógenos, à expressão e atividade aumentadas de enzimas androgênicas ou/e superexpressão ou hiperresponsividade dos receptores androgênicos [Chen, W.-C.; Zouboulis, C. C. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermato-Endocrinology*, v. 1, n. 2, p. 81–86, 2009].

[008]. Na unidade pilosebácea, através da enzima 5-alfa-redutase, o andrógeno testosterona é convertido em dihidrotestosterona (DHT), uma forma funcionalmente ativa e mais potente, a qual tem alta afinidade pelos receptores de andrógenos, por este motivo sua atividade no interior do folículo piloso é predominante [Spritzer, P. M. Etiological diagnosis of hirsutism and implications for the treatment. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia: revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 31, n. 1, p. 41–47, 2009]. No hirsutismo, o DHT é responsável pela transformação dos pelos velus (pequenos, lisos e claros) em pelos terminais (grandes, grossos e escuros) e pelo prolongamento da fase anágena (fase de crescimento ativo do pelo) no ciclo piloso [Sachdeva, S. Hirsutism: Evaluation and treatment. *Indian Journal of Dermatology*, v. 55, n. 1, p. 3–7, 2010]. Na alopecia androgenética, o DHT promove a miniaturização progressiva do folículo piloso, causando à transformação do cabelo terminal (espessos e pigmentados) em cabelo velus (curtos, finos, não pigmentados), além de diminuir a fase anágena, o que eventualmente leva à aparência calva [Kaliyadan, F.; Nambiar, A.; Vijayaraghavan, S. Androgenetic alopecia: An update. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, v. 79, n. 5, p. 613–613, 2013]. Por sua vez, na acne o papel do DHT é estimular as glândulas sebáceas a produzir sebo, desta forma contribuindo para surgimento e manutenção dessa dermatose. Por esse motivo, a atividade da enzima 5-alfa-redutase tem um papel crucial no surgimento do hirsutismo, alopecia androgenética e acne [Yasa et al. Hirsutism, Acne, and Hair Loss: Management

of Hyperandrogenic Cutaneous Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*, v. 23, n. 2, p. 110–117, 2017].

[009]. Tais distúrbios causam impacto tanto fisiológico quanto psicológico, geralmente estão associados à diminuição da qualidade de vida e estresse psicológico significativo. O tratamento dessas desordens ocorre por meio de recursos farmacológicos e não-farmacológicos. Procedimentos não-farmacológicos apresentam efeitos temporários, sendo que as técnicas mais duradouras são dispendiosas [Pasquali, R.; Gambineri, A. Therapy in endocrine disease: treatment of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, v. 170, n. 2, p. 75–90, 2014]. No que lhe diz respeito às terapias farmacológicas, caracterizam-se por serem limitadas, apresentando efeitos colaterais indesejáveis e tempo prolongado de tratamento a fim de se obter algum resultado, estes são empecilhos que dificultam a adesão dos pacientes ao tratamento. A adesão insuficiente leva à recidiva das patologias, insatisfação do paciente e aumento dos custos médicos [Azarchi et al. Androgens in women: Hormone-modulating therapies for skin disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 80, n. 6, p. 1509–1521, 2019]. As terapias farmacológicas incluem efeitos colaterais como: hipercalcemia e distúrbios menstruais (por exemplo, espironolactona), ganho de peso (por exemplo, acetato de ciproterona), risco de hepatotoxicidade (por exemplo, flutamida), potencial teratogenicidade e infertilidade masculina (por exemplo, finasterida e dutasterida) [Kumar et al. A method to improve the efficacy of topical eflornithine hydrochloride cream. *Drug Delivery*, v. 23, n. 5, p. 1495–1501, 2016].

[010]. Diante disso, a terapia convencional vem sendo questionada devido à sua eventual falta de eficácia, segurança e seus potenciais efeitos adversos. Isso levou a um maior interesse em tratamentos alternativos com menos efeitos colaterais baseados em tecnologias emergentes, como a micro/nanotecnologia e em materiais naturais e sustentáveis, numa química mais consciente.

[011]. Estudos químicos mostraram que o extrato da casca do caule do *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) possui altas

concentrações de taninos condensados, como galocatequina e epigalocatequina [Ricardo, L. M.; Brandão, M. G. L. *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville. In: Albuquerque U., Patil U., M. Á. (org.). *Medicinal and Aromatic Plants of South America*. Dordrecht: Springer, 2018. p. 431–437]. Foi relatado que as epigalocatequinas do barbatimão são capazes de inibir seletivamente atividade da enzima 5-alfa-redutase, reduzindo o hirsutismo e acne em mulheres [Vicente et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of a cream containing the *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville bark extract for suppressing terminal hair growth. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, v. 23, n. 4, p. 414, abr. 2009]. Observou-se através de estudo da impressão digital química por eletroforese capilar que a fração acetato de etila (FAE) obtida a partir do extrato bruto da casca do barbatimão possui como compostos majoritários epigalocatequina e galocatequina [Sereia et al. In vitro evaluation of the protective effects of plant extracts against amyloid-beta peptide-induced toxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *PLOS ONE*, v. 14, n. 2, p. e0212089, fev. 2019]. O barbatimão é nativo do Cerrado brasileiro, mas pode ser encontrado em outras regiões geográficas brasileiras. É uma planta tradicionalmente utilizada pela população brasileira no tratamento de diversas doenças, devido a isso, desde a comprovação científica de sua eficácia terapêutica, a espécie passou a fazer parte da lista da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Renuis), bem como despertou o interesse das indústrias farmacêuticas brasileiras [Meira et al. Structural characterization of barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville) in the savanna of the north of state Minas Gerais. *Ciencia Florestal*, v. 26, n. 2, p. 627–638, 2016]. Há muitas vantagens em se usar compostos naturais derivados de plantas na terapêutica, incluindo a adesão do paciente, menos efeitos colaterais, fácil disponibilidade, baixo custo e a possibilidade de uso de mais de um mecanismo de ação, graças à diversidade de ativos encontrados [Herman, A.; Herman, A. P. Mechanism of action of herbs and their active constituents used in hair loss treatment. *Fitoterapia*, v. 114, p. 18–25, 1 out. 2016].

[012]. Além disso, os sistemas de administração de medicamentos obtidos a partir da micro e nanotecnologia tem propriedades de regular a liberação dos ativos encapsulados, o que permite reduzir os efeitos adversos associados. Foi demonstrado que micro/nanopartículas possuem a tendência de se difundir e se acumular dentro dos folículos pilosos, podendo se agregar na abertura dos folículos pilosos e penetrar ao longo do ducto folicular quando administradas na superfície da pele, isto permite que os folículos pilosos atuem como um eficiente reservatório de partículas, acumulando-as neste local por dias [Rancan, F.; Vogt, A. Getting under the skin: What is the potential of the transfollicular route in drug delivery? *Therapeutic Delivery*, v. 5, n. 8, p. 875–877, 2014]. Outras vantagens são que micro/nanopartículas permitem controlar e prologar a liberação do ativo encapsulado, proteger o ativo da degradação aumentando a sua estabilidade, aumentar a solubilidade dos ativos altamente hidrofóbicos, entregar concentrações mais altas do ativo a estruturas-alvo e aumentar o período de permanência do ativo na pele, garantindo um contato direto com o estrato córneo e apêndices da pele [Goyal et al. Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery. *Journal of Controlled Release*, v. 240, p. 77–92, 2016].

[013]. A combinação de materiais inorgânicos com uma fase orgânica polimérica leva à formação de um material híbrido, estratégia essa que permite reunir as características benéficas de ambos materiais na formação de um material com novas propriedades. A capacidade de combinar uma multiplicidade de componentes orgânicos e inorgânicos em partículas híbridas de forma modular permite formar sistemas de liberação de fármacos avançados [He, C.; Lu, J.; Lin, W. Hybrid nanoparticles for combination therapy of cancer. *Journal of Controlled Release*, v. 219, p. 224–236, 2015]. Quando algum desses materiais (orgânico ou inorgânico) são sensíveis à estímulos, as partículas híbridas formadas constituem partículas híbridas estímulo-responsivas. Sistemas inteligentes, também conhecidos como sistemas estímulo-responsivos, mudam suas estruturas, composições ou conformações em resposta a um estímulo físico, químico ou biológico externo (campo magnético, ultrassom, luz e pulso elétrico/radiação de alta energia) ou interno

(pH, temperatura, concentração de enzimas e gradiente redox), culminando na liberação da espécie ativa encapsulada [Ramasamy et al. Smart chemistry-based nanosized drug delivery systems for systemic applications: A comprehensive review. *Journal of Controlled Release*, v. 258, p. 226–253, 2017]. A entrega de fármacos à pele através de sistemas estímulos-responsivos trouxe uma nova perspectiva para tratamento localizado de doenças de pele. Estes sistemas oferecem diferentes mecanismos de liberação, onde o fármaco pode ser liberado sob demanda para melhor manejo de diversas doenças cutâneas [Chen, Y.; Chen, N.; Feng, X. The role of internal and external stimuli in the rational design of skin-specific drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 592, p. 120081, 2021].

[014]. A literatura técnica especializada apresenta alguns documentos de patentes que fazem referência a processo de encapsulação de inibidores da enzima 5-alfa-redutase em partículas. Para embasar o critério de novidade e atividade inventiva foi realizada uma pesquisa na base de patentes do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e na base europeia de Patentes (Espacenet). Os documentos de maior relevância são descritos a seguir, entretanto, é importante salientar que nenhum deles viola o quesito de novidade da patente de invenção requerida nesse documento.

[015]. A patente brasileira PI 0705071-2 A2 propõe um medicamento ou cosmético contendo compostos extraídos da casca do caule da planta *Stryphnodendron adstringens* e afirma que o produto ao ser aplicado em áreas com pelos pode reduzir o seu crescimento, ocasionando também a transformação de fios terminais em velus através da inibição da enzima 5 alfa-redutase, sendo ainda que o produto pode ser utilizado em patologias decorrentes do hiperandrogenismo, como: acne, hirsutismo, alopecia androgenética. No entanto, a invenção diferencia-se dessa proposta pelo fato de não encapsular os inibidores extraídos da planta em sistemas micro/nanométricos, como forma de protegê-los da degradação e de direcioná-los aos folículos pilosos, tal estratégia permite aumentar a biodisponibilidade desses ativos nos folículos pilosos, levando ao aumento da eficácia terapêutica. A presente invenção foi desenvolvida com esse propósito.

[016]. A patente chinesa CN109528725A refere-se a um nanocompósito que tem a dupla função de prevenir a perda de cabelo e o crescimento do pelo, contendo os inibidores da enzima 5-alfa-redutase óxido de diaminopirimidina e óxido de pirrolidinil diaminopirimidina para aplicação cosmética de depilação e na preparação de medicamentos para o tratamento da alopecia androgenética, alopecia areata, eflúvio telógeno e síndrome dos cabelos anágenos frouxos. Todavia, a invenção limita-se ao uso de somente dois tipos específicos de inibidores da enzima 5-alfa-redutase, diferenciando-se também da presente patente na escolha do sistema micro/nanométrico.

[017]. A patente chinesa CN107496186A refere-se a um método para obter uma composição nanométrica contendo o inibidor da enzima 5-alfa-redutase, kaempferol, para aplicação no campo dos cosméticos. Na invenção, emulsificantes, co-emulsionantes, lipídios líquidos e álcoois poli-hídricos são usados para ter um sistema de dispersão de fase homogênea com termodinâmica estável. Entretanto, a invenção limita-se ao uso de somente um tipo específico de inibidor da enzima 5-alfa-redutase, distinguindo-se também na escolha do sistema micro/nanométrico.

[018]. A patente chinesa CN101559038A divulga partículas lipídicas sólidas contendo finasterida, bem como o método de preparação das mesmas. O problema técnico a ser resolvido pela invenção foi melhorar os problemas de má absorção oral e baixa biodisponibilidade da finasterida através do encapsulamento da finasterida nas partículas lipídicas sólidas. A invenção difere-se da presente patente na escolha do sistema micro/nanométrico e limita-se ao uso de somente um tipo específico de inibidor da enzima 5-alfa-redutase.

[019]. A patente da República da Coreia WO2019245142A1 refere-se a um conjunto nanolipossomo-microbolhas que encapsula um fármaco para tratamento da alopecia, tal como minoxidil e os inibidores da enzima 5-alfa-redutase finasterida, dutasterida ou semelhantes. A invenção diferencia-se da presente patente na escolha do sistema micro/nanométrico e dos inibidores da enzima 5-alfa-redutase.

[020]. A patente da República da Coreia KR101054731B1 refere-se à partículas poliméricas preparadas pela encapsulação do inibidor da enzima 5-alfa-redutase, finasterida, uma substância pouco solúvel, utilizando um polímero anfifílico com propriedades de automontagem. A via descrita para aplicação é externa no couro cabeludo a fim de favorecer o crescimento de cabelo. No entanto, a invenção limita-se ao uso de somente um tipo específico de inibidor da enzima 5-alfa-redutase, diferenciando-se também na escolha do sistema micro/nanométrico.

[021]. As invenções mencionadas não revelam ou reivindicam o escopo de proteção e conceito inventivo apresentado neste documento, e por isso, não devem ser consideradas como documentos limitantes do estado da técnica.

[022]. Ressalta-se que o desenvolvimento e aplicação da invenção aqui proposta possui o parâmetro de novidade, pois até o presente momento nenhum trabalho científico ou técnico compreendido no estado da técnica possui a tecnologia de desenvolvimento, obtenção e aplicação semelhantes. Destaca-se ainda que a tecnologia proposta apresenta também os outros critérios de patenteabilidade, como atividade inventiva e aplicação industrial, requisitos esses necessários para a concessão da patente requerida.

Descrição da abordagem do problema técnico

[023]. As opções de tratamento aprovadas para tratar o hirsutismo, acne e alopecia androgenética são limitadas, pois apresentam efeitos transitórios e resposta terapêutica tardia, além de causar efeitos adversos indesejáveis ao paciente, estes são fatores que dificultam a adesão dos pacientes ao tratamento. A adesão insuficiente leva ao reaparecimento das patologias, insatisfação do paciente e aumento dos custos médicos.

[024]. A via de administração de fármacos mais utilizada para tratar os distúrbios decorrentes do hiperandrogenismo cutâneo é a oral, porém essa pode resultar em dificuldades para que o princípio ativo alcance locais mais específicos. Também, a administração oral de fármacos pode causar efeitos adversos por se distribuírem em todo organismo e não situarem apenas

no local desejado. Por outro lado, os medicamentos convencionais de ação local, muitas vezes, não são capazes de fornecer liberação sustentada do fármaco e, deste modo, podem não conseguir atravessar a barreira anatômica do local da doença. Contudo, a micro/nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos tem alcançado resultados promissores na superação dessas dificuldades.

[025]. A presente invenção busca superar esses problemas, no diz respeito ao uso da micro/nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de inibidores da enzima 5-alfa-redutase. Esta invenção compreende partículas híbridas estímulo-responsivas capazes de encapsular inibidores da enzima 5-alfa-redutase e promover a liberação desses inibidores sob demanda mediante a estímulos específicos, os quais podem estar relacionados às características patológicas da doença ou do tecido alvo, ou a estímulos externos, que também podem ser usados para desencadear ou aumentar a liberação do fármaco nas áreas enfermas.

[026]. As vantagens relacionadas aos sistemas que respondem a estímulos são que eles podem ser estrategicamente projetados e desenvolvidos considerando diferentes perfis patológicos para aumentar a especificidade, a eficácia e a atividade biológica na entrega do princípio ativo. Esses sistemas podem manter a concentração do fármaco dentro da faixa terapêutica desejada com uma única dose e podem também localizar a sua distribuição em uma parte específica do corpo, o que permite reduzir os efeitos adversos associados. Essas propriedades diminuem o nível sistêmico do fármaco, reduzem a necessidade de cuidados de acompanhamento, preservam os princípios ativos que são rapidamente degradados no corpo, aumentam o conforto do paciente e melhoram a adesão terapêutica.

[027]. Esta tecnologia busca utilizar estímulos internos, pois os externos apresentam como desvantagem o uso de equipamentos auxiliares que são a fonte do estímulo, os quais podem incluir custos extras ao procedimento e dificultar a adesão do paciente ao tratamento. Além disso, alguns desses estímulos externos podem ser prejudiciais à pele. A liberação sob demanda desencadeada por estímulos, aproveitando as condições

especiais do canal do folículo piloso, como o gradiente de pH, é uma possibilidade inovadora de entrega folicular inteligente de inibidores da enzima 5-alfa-redutase. Sabe-se que o pH dentro do folículo piloso mostra um aumento da superfície da pele para as áreas mais profundas, onde o pH atinge cerca de 7,5.

[028]. Dependendo do tamanho das partículas, diferentes profundidades e, portanto, diferentes estruturas-alvo dentro do folículo piloso podem ser alcançadas. No entanto, partículas menores que 100 nm ocasionalmente podem permear a pele e/ou a barreira folicular, atingindo tecidos perifoliculares ou vasos sanguíneos, os quais não são os locais-alvo. Diante disso, essa invenção restringiu-se a obter partículas maiores que 100 nm.

[029]. Outra vantagem da presente invenção é também a possibilidade do uso de matérias primas renováveis e a aplicação de condições de síntese brandas e com baixa geração de resíduos, de tal forma que tanto o processo quanto o produto gerado não agredem o meio ambiente. Além de utilizar métodos de síntese simples, eficazes e com perspectiva de escalonamento de processo.

[030]. A tecnologia proposta busca oferecer aos pacientes acometidos com os distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo uma nova modalidade de tratamento que apresente padrões superiores aos tratamentos existentes. Um produto farmacêutico inovador estrategicamente projetado a fim de atender às necessidades e às demandas atuais por terapias com maior eficácia terapêutica, segurança, acessibilidade, adesão terapêutica e satisfação dos pacientes. Além dos aspectos de qualidade e eficácia, esta formulação tem o potencial de ser uma ferramenta terapêutica que contribuirá tanto para o bem-estar físico como para o psicológico, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos.

Descrição detalhada da Invenção

[031]. A presente invenção refere-se à partículas híbridas estímulo-responsivas contendo compostos ativos, mais especificamente,

inibidores da enzima 5-alfa-redutase, de origem natural ou sintética, para aplicações diversas, mas preferencialmente, no tratamento terapêutico dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo. As partículas são de base inorgânica e orgânica, constituídas por composto mineral e polímeros naturais, compreendendo polissacarídeos. O núcleo das partículas é poroso, o qual serve de reservatório dos inibidores. Nas partículas, os polímeros podem compor a estrutura do núcleo, onde as interações mineral/polímero ocorre por ligações químicas, ou os polímeros podem revestir o núcleo poroso formando uma parede polimérica, nesse caso o revestimento do núcleo com a camada polimérica acontece por meio de forças intermoleculares. A formação do núcleo poroso é obtida através das reações de hidrólise e policondensação de derivados do silício, sendo ou não, na presença dos polímeros. Na presença dos polímeros, a síntese é realizada a partir de emulsão O/A preparada por agitação magnética entre um derivado do silício, uma solução aquosa de um polímero (natural ou sintético) e um inibidor da enzima 5-alfa-redutase, podendo conter tensoativos, com concentração de óleo preferencialmente inferior a 70% (v/v), concentração do derivado do silício inferior a 6% (v/v), concentração do polímero na solução aquosa inferior a 2% (m/m), concentração do inibidor inferior a 1% (m/m) e concentração de tensoativos inferior a 2% (m/m). À emulsão formada adiciona-se uma solução aquosa do catalisador da reação, com concentração do catalisador na solução aquosa, preferencialmente, inferior a 30% (v/v). Na ausência dos polímeros, o núcleo poroso é preparado na presença de um catalisador por agitação mecânica de um derivado do silício dissolvido em um solvente com um surfactante em solução aquosa, com concentração desse catalisador na solução aquosa preferencialmente inferior a 30% (v/v), concentração do derivado do silício dissolvido no solvente inferior a 6% (v/v) e concentração de surfactante na solução aquosa inferior a 1% (m/m). Com os núcleos formados, adiciona-os em uma solução contendo o inibidor da enzima 5-alfa-redutase, com concentração do inibidor em solução inferior a 20% (m/m), com o encapsulamento ocorrendo por adsorção. Após o encapsulamento, adiciona os núcleos em uma solução aquosa de um polímero, com concentração desse polímero na solução aquosa

preferencialmente inferior a 1 % (m/m), para revesti-los com uma camada polimérica. As sínteses propostas não se limitam às concentrações acima mencionadas.

[032]. Os exemplos a seguir visam ilustrar a concretização da invenção aqui descrita. Deve-se levar em conta que os exemplos são apenas ilustrativos e não limitam a invenção.

EXEMPLO 1

[033]. Prepara-se uma solução aquosa de quitosana (1% m/m) em ácido acético (2% v/v; pH 3,0). Em seguida, 4,0 mL das soluções são colocados em reatores de temperatura controlada mantidos à 60 °C, aos quais são adicionados 0,03 g da fração acetato de etila (FAE) obtida a partir do extrato bruto da casca do barbatimão e 0,05 mL de polissorbato 80. Após solubilização total, 1,0 mL de tetraetoxissilano é adicionado gota a gota sob agitação contínua. Os sistemas são selados e deixados por 30 min a 60 °C, sob agitação magnética, até a formação de uma dispersão. Estas dispersões são adicionadas gota a gota a 10 mL de óleo mineral com span 60 (2% m/m) e agitadas por 10 min. Às emulsões formadas, são adicionados 1,0 mL da solução aquosa de hidróxido de amônio (28% v/v) dispersa em 2,0 ml de óleo mineral. As emulsões são mantidas numa estufa durante aproximadamente 10 h a 60 °C, para gelificação total. Por fim, a emulsão é lavada repetidamente com álcool isopropílico, centrifugada e seca sob pressão reduzida. As partículas obtidas encapsulam a FAE em seu núcleo poroso, o qual apresenta interação íntima entre a quitosana e a rede de sílica envolvendo ligações covalentes. Os espectros de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e a imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM) das partículas obtidas por esse método estão apresentados na Figura 2. As partículas híbridas de sílica/quitosana contendo FAE obtidas por esse método, denominadas de NSiQFAE (SEG), apresentaram morfologia esférica e polidispersidade em tamanho, a qual é favorável à aplicação proposta, pois o uso de diferentes tamanhos de partículas permite direcioná-las à diferentes estruturas dentro do folículo piloso. O

espectro de FTIR das partículas híbridas mostra vibrações típicas da rede de sílica entre 1224 cm^{-1} - 470 cm^{-1} . Observou-se o aumento na intensidade das bandas em 2960 cm^{-1} , 2925 cm^{-1} e 2850 cm^{-1} correspondentes às vibrações de estiramento dos grupos CH, CH₂, CH₃, respectivamente. Também foi observado este tipo de alteração na banda em 1633 cm^{-1} relacionada às vibrações de estiramento do C=O de amidas e nas bandas em 1467 cm^{-1} e 1379 cm^{-1} que estão relacionadas aos dobramentos de CH₂ e CH₃. Estas alterações constatadas podem ser atribuídas à presença da quitosana e da FAE. A reação de policondensação entre os grupos silanóis da sílica e as hidroxilas da quitosana foi confirmada pelo deslocamento das bandas na faixa de $1100\text{-}700\text{ cm}^{-1}$, pois as vibrações Si-O-C aparecem nessa região. Além disso, o surgimento da banda em 720 cm^{-1} correspondente às vibrações de deformação em tesoura dos grupos metil (-CH₃) e metileno (-CH₂-) nos espectros dessas amostras, indicam que a quitosana foi covalentemente ligada à rede de sílica.

[034]. Para o ensaio de liberação *in vitro* foram escolhidas duas condições de pH, as quais pretendem imitar os dois ambientes: folicular (pH 7,4) e superfície da pele (pH 5,4). Os perfis de liberação de FAE da NSiQFAE (SEG) em soluções tampão em pH 5,4 e 7,4 e na temperatura de 37 °C são apresentados na Figura 7A. No pH 5,4, somente 2,2% de FAE foi liberada da NSiQFAE(SEG) após às 48 horas do ensaio. A quantidade de FAE liberada da NSiQFAE(SEG) foi mais lenta nas primeiras 9 horas quando exposta à solução com pH 7,4, liberando 20,4% de FAE nesse intervalo. Posterior às 9 horas de ensaio, a liberação da FAE tornou-se mais rápida até completar 48 horas do ensaio, com NSiQFAE(SEG) liberando 100% da FAE. Esse resultado mostra que NSiQFAE(SEG) é responsiva ao pH liberando a FAE de forma sustentada e mais eficiente no pH 7,4, que é o pH da parte mais interna do folículo piloso, o local alvo de entrega da FAE.

EXEMPLO 2

[035]. Prepara-se uma solução aquosa de alginato de sódio (1% m/m, pH 3,0). Em seguida, 4,0 mL das soluções são colocados em reatores de

temperatura controlada mantidos à 60 °C, aos quais são adicionados 0,03 gda FAE e 0,05 mL de polissorbato 80. Após solubilização total, 1,0 mL de tetraetoxisilano é adicionado gota a gota sob agitação contínua. Os sistemas são selados e deixados por 30 min a 60 °C, sob agitação magnética, até a formação de uma dispersão. Estas dispersões são adicionadas gota a gota a 10 mL de óleo mineral com span 60 (2% m/m) e agitadas por 10 min. Às emulsões formadas, são adicionados 1,0 mL da solução aquosa de hidróxido de amônio (28% v/v) dispersa em 2,0 ml de óleo mineral. As emulsões são mantidas numa estufa durante aproximadamente 10 h a 60 °C, para gelificação total. Por fim, a emulsão é lavada repetidamente com álcool isopropílico, centrifugada e seca sob pressão reduzida, restando ao final desse processo as partículas secas. As partículas obtidas encapsulam a FAE em seu núcleo poroso, o qual apresenta interação íntima entre o alginato de sódio e a rede de sílica envolvendo ligações covalentes. Os espectros de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e a imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM) das partículas obtidas por esse método estão apresentados na Figura 3. As partículas híbridas de sílica/alginato de sódio contendo FAE obtidas por esse método, denominadas de NSiAlgFAE (SEG), mostraram ser polidispersas e ter forma esférica. O espectro de FTIR das partículas híbridas obtidas por esse método apresenta as mesmas alterações observadas no espectro das partículas híbridas de sílica/quitosana contendo FAE obtidas através do método descrito no EXEMPLO 1.

[036]. Os perfis de liberação de FAE da NSiAlgFAE (SEG) em soluções tampão com pH 5,4 e 7,4 e na temperatura de 37 °C são mostrados na Figura 7B. No pH 5,4, somente 8,3% de FAE foi liberada da NSiAlgFAE (SEG) em 48 horas de ensaio. No pH 7,4, uma liberação lenta ocorreu nas primeiras 9 horas, com NSiAlgFAE (SEG) liberando 11,8 % de FAE nesse intervalo. Após 9 horas de ensaio, a liberação da FAE tornou-se mais rápida até completar as 48 horas do ensaio, com NSiAlgFAE (SEG) liberando 97,9 % de FAE. Com perfil de liberação semelhante à NSiQFAE (SEG), a NSiAlgFAE (SEG) também demonstrou ser responsiva ao pH, liberando a FAE

de forma sustentada e mais eficiente no pH 7,4, o qual é o pH da parte mais interna do folículo piloso, o local alvo de entrega da FAE.

EXEMPLO 3

[037]. 0,0514 g (0,017mol/L) de brometo de cetrimônio são solubilizados em 8,3mL de água deionizada. Após, 1 mL de hidróxido de amônio (28% v/v) são adicionados à solução, atingindo pH 10,0 (Solução A). Noutro balão, são adicionados 0,5 mL (0,27 mol/L) de TEOS em 8,3 mL de etanol (Solução B). Em seguida, a solução B é adicionada gota a gota à solução A, sob agitação magnética constante a 20 °C. Depois, as partículas são cuidadosamente lavadas com água deionizada, separadas por centrifugação e secas sob vácuo. O surfactante é removido por calcinação a 650 °C por três horas. O perfil de adsorção/dessorção de nitrogênio dessaspartículas é apresentado na Figura 4. Observa-se que a isoterma ajusta-se bem com uma isoterma tipo IV e com um laço de histerese H3. A isoterma tipo IV é típica de materiais mesoporosos, com preenchimento em multicamadas, os quais apresentam dessorção numa pressão menor do que a respectiva adsorção. O laço de histerese H3 indica presença de microporos associados à mesoporos e macroporos. O preenchimento dos mesoporos confinados à estrutura ocorreu em P/P_0 entre 0,18–0,3. A amostra também exibiu uma condensação capilar adicional de N_2 em altas pressões relativas ($P/P_0 > 0,90$), que é característica de um alto grau de porosidade textural. A amostra possui uma elevada área superficial de 458,84 m²/g e volume de poros de 0,13 cm³/g. A distribuição do tamanho dos poros apresenta raio entre 2 e 10 nm e o raio médio dos poros é de 1,72 nm (Tabela 1).

[038]. Uma quantidade de 0,02 g de partículas produzidas são adicionada à uma solução etanólica de FAE (10 mg/mL) e mantidas sob agitação magnética por 24 h. A solução resultante é centrifugada e o precipitado é adicionado em uma solução aquosa de quitosana (0,5% m/m, pH 5,0) acidificada com ácido acético. As soluções são deixadas em agitação por 24 h. Depois, as soluções são centrifugadas e os precipitados são lavados com água destilada e secos à vácuo. As partículas obtidas encapsulam a FAE em

seu núcleo poroso de sílica e são revestidas com uma camada polimérica de quitosana, este revestimento ocorre através de forças intermoleculares. Os espectros de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e a imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM) das partículas obtidas por esse método estão apresentados na Figura 4. As partículas híbridas de sílica/quitosana contendo FAE obtidas por esse método, denominadas de NSiQFAE (LbL), têm morfologia esférica e são polidispersas em tamanho. O espectro de FTIR das partículas híbridas mostra vibrações típicas da rede de sílica entre 1224 cm^{-1} - 470 cm^{-1} . O encapsulamento da FAE é evidenciado pelo surgimento da banda em 2982 cm^{-1} relacionada às vibrações de estiramento dos grupos CH_2 e CH_3 , que está presente também no espectro da FAE não encapsulada e ausente nos outros espectros das amostras que não contém FAE. A presença da quitosana é confirmada pela existência no espectro da banda 1555 cm^{-1} referente ao grupo NH_2 . Além disso, a diminuição da intensidade da banda observada em 1628 cm^{-1} correspondente às vibrações de estiramento do grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$) e o deslocamento da banda em 3435 cm^{-1} atribuída ao grupo hidroxila ($-\text{OH}$) em ligações de hidrogênio indicam que a interação entre a quitosana e os grupos hidroxila do silanol acontecem por meio de ligação intermolecular de hidrogênio.

[039]. Os perfis de liberação de FAE da NSiQFAE (LbL) em soluções tampão com pH 5,4 e 7,4 e na temperatura de $37\text{ }^\circ\text{C}$ são mostrados na Figura 8A. Com perfil de liberação lento em meio com pH 5,4, após 154 horas de ensaio de liberação, somente 13,6% de FAE foi liberada de NSiQFAE(LbL). No pH 7,4, uma liberação rápida ocorreu nas primeiras 6 horas, com NSiQFAE(LbL) liberando 27,1% de FAE nesse período. Posteriormente, a liberação da FAE tornou-se mais lenta até completar 154 horas de ensaio, com NSiQFAE(LbL) liberando 37,8% de FAE. Esse resultado indica que a partícula NSiQFAE(LbL) responde ao pH, liberando a FAE de forma sustentada, porém mais lentamente em comparação com as partículas obtidas nos Exemplos 1 e 2. Para NSiQFAE(LbL), a liberação de FAE foi mais eficiente no pH 7,4, que é o pH do ambiente folicular mais interno.

EXEMPLO 4

[040]. 0,0514 g (0,017mol/L) de brometo de cetrimônio são solubilizados em 8,3mL de água deionizada. Após, 1 mL de hidróxido de amônio (28% v/v) são adicionados à solução, atingindo pH 10,0 (Solução A). Noutro balão, são adicionados 0,5 mL (0,27 mol/L) de TEOS em 8,3 mL de etanol (Solução B). Em seguida, a solução B é adicionada gota a gota à solução A, sob agitação magnética constante a 20 °C. Depois, as partículas são cuidadosamente lavadas com água deionizada, separadas por centrifugação e secas sob vácuo. O surfactante é removido por calcinação a 650 °C por três horas. O perfil de adsorção/dessorção de nitrogênio dessas partículas é apresentado na Figura 4 e as propriedades texturais determinadas através da isoterma obtida está resumida na Tabela 1.

[041]. Uma quantidade de 0,02 g de partículas produzidas são adicionada à uma solução etanólica de FAE (10 mg/mL) e mantidas sob agitação magnética por 24 h. A solução resultante é centrifugada e o precipitado é adicionado em uma solução aquosa de alginato de sódio (0,5% m/m, pH 5,0). As soluções são deixadas em agitação por 24 h. Depois, as soluções são centrifugadas e os precipitados são lavados com água destilada e secos à vácuo. As partículas obtidas encapsulam a FAE em seu núcleo poroso de sílica e são revestidas com uma camada polimérica de alginato de sódio, este revestimento ocorre através de forças intermoleculares. Os espectros de Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e a imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM) das partículas obtidas por esse método estão apresentados na Figura 5. As partículas híbridas de sílica/alginato de sódio contendo FAE obtidas por esse método, denominadas de NSiAlgFAE (LbL), apresentaram forma esférica e polidispersidade de tamanho. O espectro de FTIR das partículas híbridas mostra vibrações típicas da rede de sílica entre 1224 cm^{-1} - 470 cm^{-1} . O encapsulamento da FAE é evidenciado pelo surgimento da banda em 2982 cm^{-1} relacionada às vibrações de estiramento dos grupos CH_2 e CH_3 , que está presente também no espectro da FAE não encapsulada e ausente nos outros espectros das amostras que não contém FAE. A presença do alginato de sódio

é atribuída pela redução da intensidade da banda observada em 1628 cm^{-1} relacionada às vibrações de estiramento do grupo carbonila (C=O) e ao deslocamento da banda em 3435 cm^{-1} correspondente ao grupo hidroxila (-OH) em ligações de hidrogênio, sugerindo que a interação entre o alginato de sódio e os grupos hidroxila do silanol ocorreu através de ligação intermolecular de hidrogênio.

[042]. Os perfis de liberação de FAE da NSiAlgFAE (LbL) em soluções tampão com pH 5,4 e 7,4 e na temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ são mostrados na Figura 8B. No pH 5,4, uma liberação rápida ocorreu nas primeiras 6 horas, com NSiAlgFAE(LbL) liberando 48,7% de FAE nesse intervalo. Posteriormente, a liberação da FAE tornou-se mais lenta até completar 154 horas de ensaio, com NSiAlgFAE(LbL) liberando 55,1% de FAE. No pH 7,4, também ocorreu uma liberação rápida nas primeiras 6 horas, com NSiAlgFAE(LbL) liberando 76,1% de FAE nesse período. Após 6 horas de ensaio, a liberação da FAE ficou mais lenta até completar 154 horas de ensaio, com NSiAlgFAE(LbL) liberando 100% de FAE. Com base nesses resultados, pode-se inferir que a partícula NSiAlgFAE(LbL) é responsiva ao pH, liberando a FAE de forma sustentada e mais eficiente no pH 7,4, que é o pH do local alvo de entrega da FAE, o interior do folículo piloso. Em relação à partícula NSiQFAE(LbL), do exemplo 3, a NSiAlgFAE(LbL) apresentou uma maior taxa de liberação de FAE em ambos pH (5,4 e 7,4) dentro do período de 154 horas de ensaio.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[043]. Figura 1. Representação esquemática da atuação das partículas híbridas estímulo-responsivas após sua aplicação na pele. FAE são substâncias inibidoras da enzima 5-alfa-redutase. A seta vermelha indica a direção do aumento do pH no folículo piloso de acordo com a profundidade do mesmo. I mostra as partículas híbridas estímulo-responsivas, II mostra aplicação tópica das formulações contendo as partículas, III mostra as partículas adentrando o folículo piloso, IV mostra o estímulo pH desencadeando a liberação da FAE das partículas dentro dos folículos pilosos,

V mostra a FAE liberada dentro dos folículos pilosos inibindo a enzima 5-alfa-redutase e VI mostra os efeitos terapêuticos. No hirsutismo, com a supressão do crescimento do pelo, na acne, com a supressão da produção de sebo ena alopecia androgenética, com a promoção do crescimento de cabelo.

[044]. Figura 2. Espectros de FTIR (A) e imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão (B) das partículas híbridas obtidas pelo método descrito no exemplo 1. NSi (SEG): partículas de sílica; NSiQ (SEG): partículas híbridas de sílica e quitosana; NSiQFAE (SEG): partículas híbridas de sílica, quitosana e fração acetato de etila obtida a partir do extrato bruto da casca do barbatimão(FAE).

[045]. Figura 3. Espectros de FTIR (A) e imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão (B) das partículas híbridas obtidas pelo método descrito no exemplo 2. NSi (SEG): partículas de sílica; NSiAlg (SEG): partículas híbridas de sílica e alginato de sódio; NSiAlgFAE (SEG): partículas híbridas de sílica, alginato de sódio e fração acetato de etila obtida a partir do extrato bruto da casca do barbatimão(FAE).

[046]. Figura 4. Isotermas de adsorção-dessorção de nitrogênio (A) e distribuição de tamanho de poros (B) das partículas obtidas através do método descrito no exemplo 3 e 4.

[047]. Tabela 1. Propriedades texturais determinadas a partir das isotermas de adsorção-dessorção de nitrogênio das partículas obtidas pelo método descrito no exemplo 3 e 4.

[048]. Figura 5. Espectros de FTIR (A) e imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão (B) das partículas híbridas obtidas pelo método descrito no exemplo 3. NSi (LbL): partículas de sílica; NSiQ (LbL): partículas híbridas de sílica e quitosana; NSiQFAE (LbL): partículas híbridas de sílica,

quitosana e fração acetato de etila obtida a partir do extrato bruto da casca do barbatimão(FAE).

[049]. Figura 6. Espectros de FTIR (A) e imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão (B) das partículas híbridas obtidas pelo método descrito no exemplo 4. NSi (LbL): partículas de sílica; NSiAlg (LbL): partículas híbridas de sílica e alginato de sódio; NSiAlgFAE (LbL): partículas híbridas de sílica, alginato de sódio e fração acetato de etila obtida a partir do extrato bruto da casca do barbatimão(FAE).

[050]. Figura 7. A) Perfil de liberação *in vitro* das partículas híbridas obtidas pelo método descrito no exemplo 1 nos pH 5,4 e 7,4 e na temperatura de 37 °C. B) Perfil de liberação *in vitro* das partículas híbridas obtidas pelo método descrito no exemplo 2 nos pH 5,4 e 7,4 e na temperatura de 37 °C. NSiQFAE (SEG): partículas híbridas de sílica, quitosana e fração acetato de etila obtida a partir do extrato bruto da casca do barbatimão (FAE). NSiAlgFAE (SEG): partículas híbridas de sílica, alginato de sódio e fração acetato de etila obtida a partir do extrato bruto da casca do barbatimão(FAE).

[051]. Figura 8. A) Perfil de liberação *in vitro* das partículas híbridas obtidas pelo método descrito no exemplo 3 nos pH 5,4 e 7,4 e na temperatura de 37 °C. B) Perfil de liberação *in vitro* das partículas híbridas obtidas pelo método descrito no exemplo 4 nos pH 5,4 e 7,4 e na temperatura de 37 °C. NSiQFAE (LbL): partículas híbridas de sílica, quitosana e fração acetato de etila obtida a partir do extrato bruto da casca do barbatimão (FAE). NSiAlgFAE (LbL): partículas híbridas de sílica, alginato de sódio e fração acetato de etila obtida a partir do extrato bruto da casca do barbatimão(FAE).

REIVINDICAÇÕES

1. Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso, caracterizadas por compor-se de sílica (componente inorgânico), de compostos inibidores da enzima 5-alfa-redutase contidos na fração acetato de etila (FAE) obtida a partir do extrato bruto da casca da planta *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão), quitosana ou alginato de sódio (componentes orgânicos poliméricos).

2. Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas por armazenar/encapsular nos núcleos porosos os compostos inibidores da enzima 5-alfa-redutase contidos na fração acetato de etila (FAE) obtida a partir do extrato bruto da casca da planta *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) por interação química ou física, preferencialmente por ligação covalente e forças intermoleculares.

3. Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas por liberação controlada dos compostos inibidores encapsulados mediante variação de pH (5,4 - 7,4).

4. Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas por uso destinado à terapia tópica dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo, preferencialmente para serem incorporadas em veículos semi-sólidos (géis, cremes, pomadas, pastas, loções e etc.) para tratar hirsutismo, alopecia androgenética e acne.

5. Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso, de acordo com

a reivindicação 1, caracterizadas pelo processo de produção compreender as seguintes etapas: I) Formação de dispersão aquosa contendo os polímeros quitosana ou alginato de sódio, derivado de sílica e fração acetato de etila (FAE) obtida a partir do extrato bruto da casca da planta *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão); II) Formação de emulsão pela mistura da dispersão aquosa com óleo mineral ou vegetal, tensoativo e catalisador; III) Lavagem das partículas para remoção de óleo, tensoativo e catalisador; IV) Centrifugação das partículas; V) Secagem das partículas.

6. Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso, de acordo com as reivindicação 1, caracterizadas pelo processo de produção compreender as seguintes etapas: I) Formação de partículas porosas de sílica pela mistura de solução aquosa de surfactante e catalisador com solução etanólica de derivado de sílica; II) Lavagem das partículas; III) Centrifugação das partículas; IV) Remoção do surfactante; V) Encapsulação da fração acetato de etila (FAE) obtida a partir do extrato bruto da casca da planta *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) nas partículas de sílica porosa; VI) Lavagem das partículas encapsuladas; VII) Revestimento das partículas encapsuladas com os polímeros quitosana ou alginato de sódio; VIII) Lavagem das partículas encapsuladas e revestidas; IX) Centrifugação das partículas; X) Secagem das partículas.

7. Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso, de acordo com as reivindicações 5 e 6, caracterizadas pela utilização de derivados de sílica (alcóxidos de silício), tensoativos (polissorbitatos ou ésteres de sorbitanos) e catalisadores (ácido ou básico), naturais ou sintéticos.

8. Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso, de acordo com as reivindicações 5 e 8, caracterizadas pela utilização de macromoléculas,

naturais ou sintéticas, preferencialmente os polímeros quitosana ou alginato de sódio, em sua forma natural ou modificados quimicamente.

9. Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso, de acordo com a reivindicação 5, caracterizadas pelos polímeros compor a estrutura interna do núcleo poroso.

10. Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso, de acordo com a reivindicação 6, caracterizadas pela formação de camada polimérica ao redor do núcleo poroso por auto-organização de polímeros na interface do núcleo/solvente.

DESENHOS

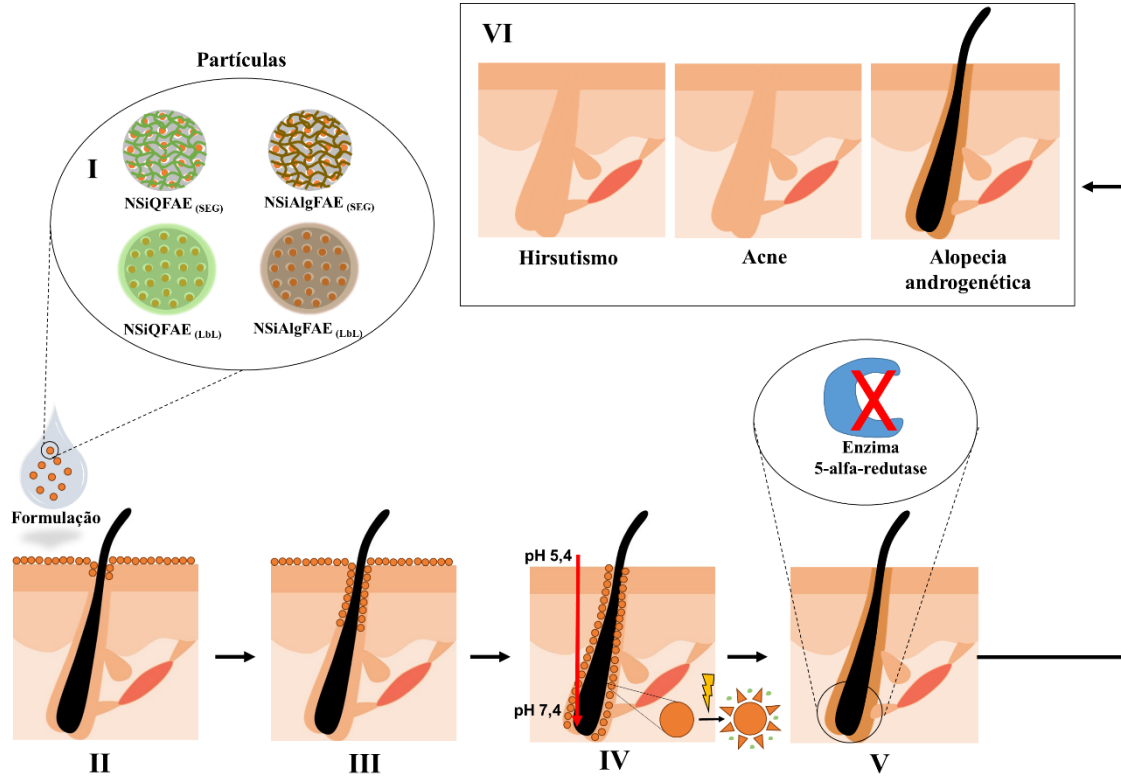


Figura 1.

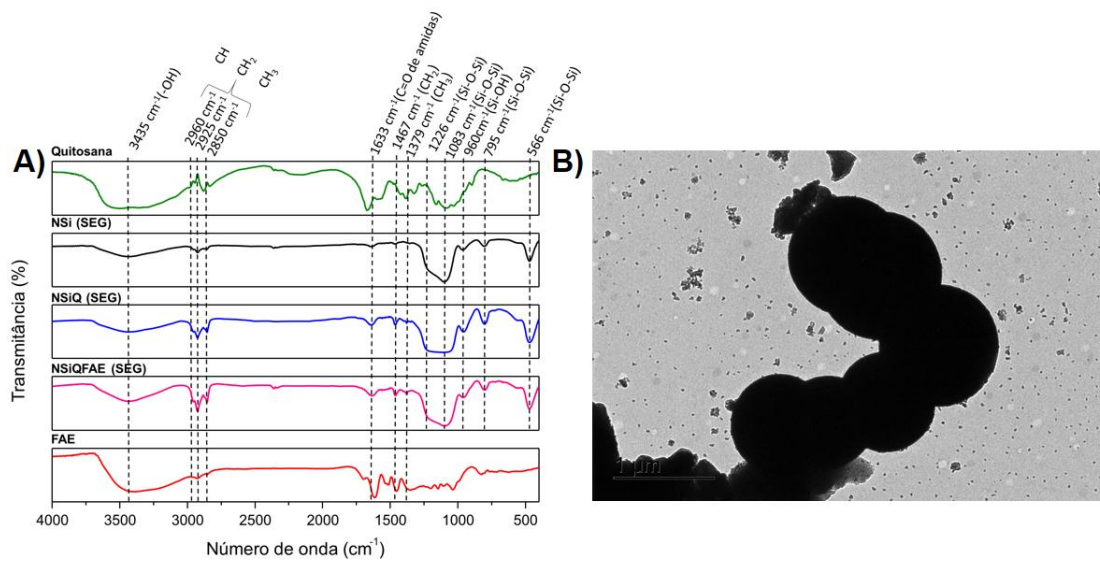


Figura 2.

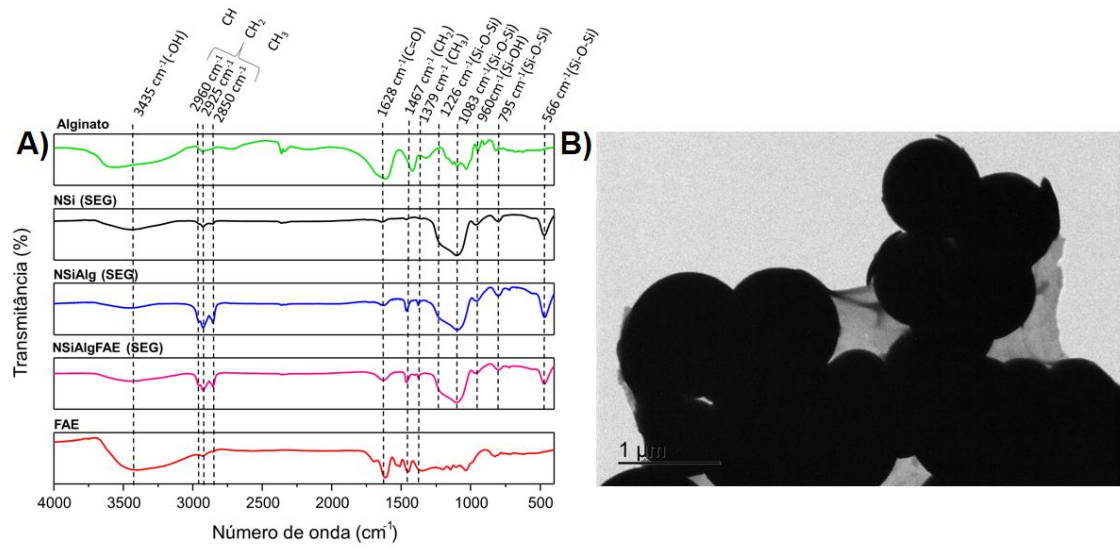


Figura 3.

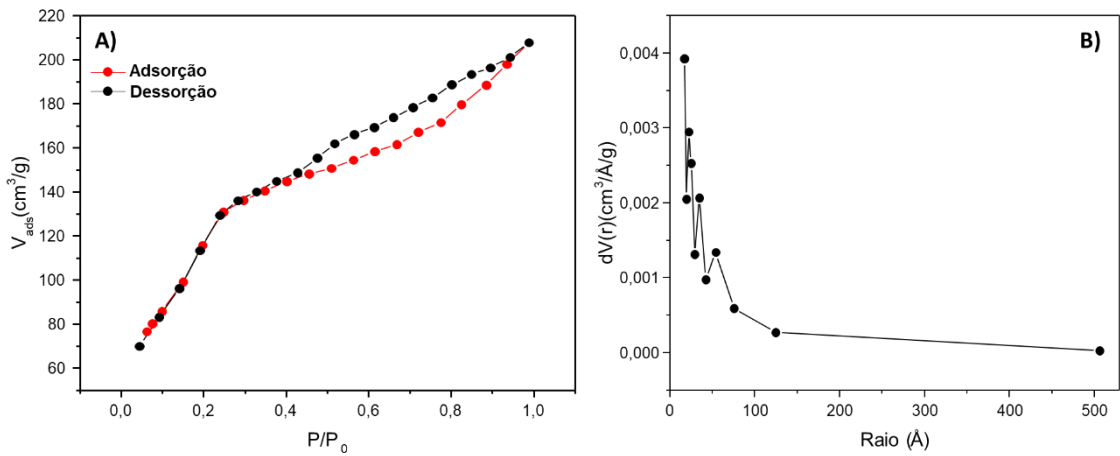


Figura 4.

Amostra	Área BET (m ² /g)	VOLUME BJH (cm ³ /g)	Raio BJH (nm)
NSi(LbL)	458,84	0,13	1,72

Tabela 1.

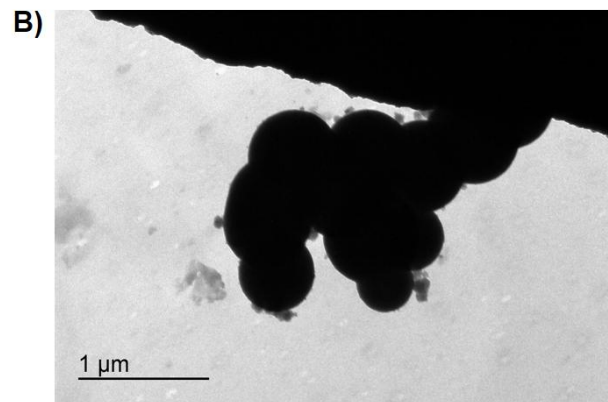
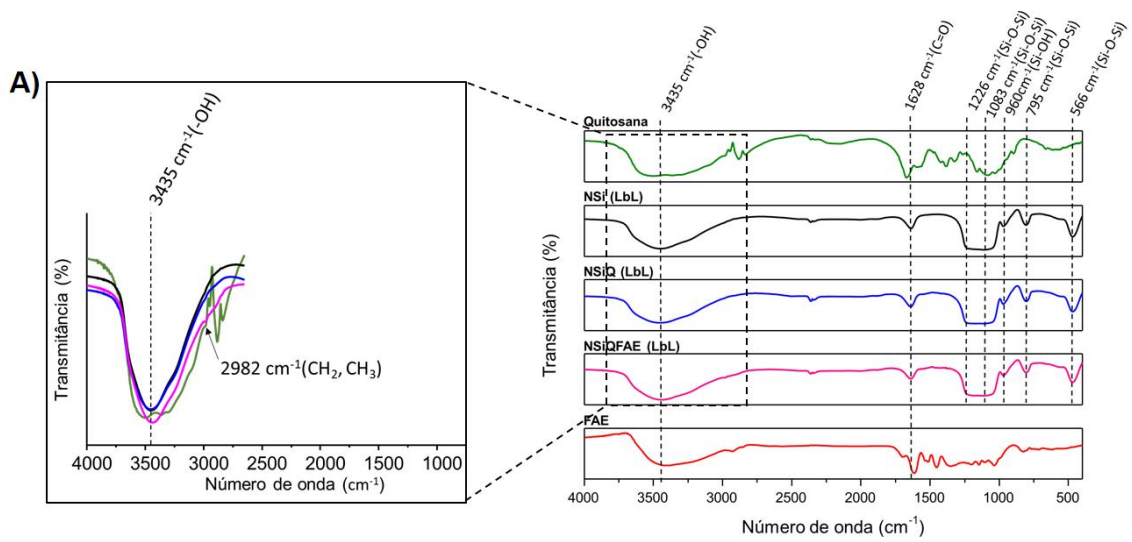


Figura 5.

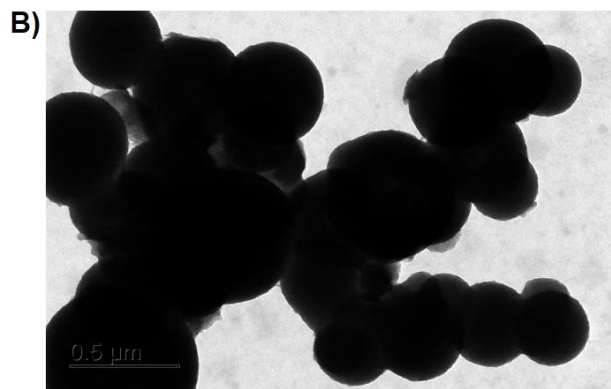
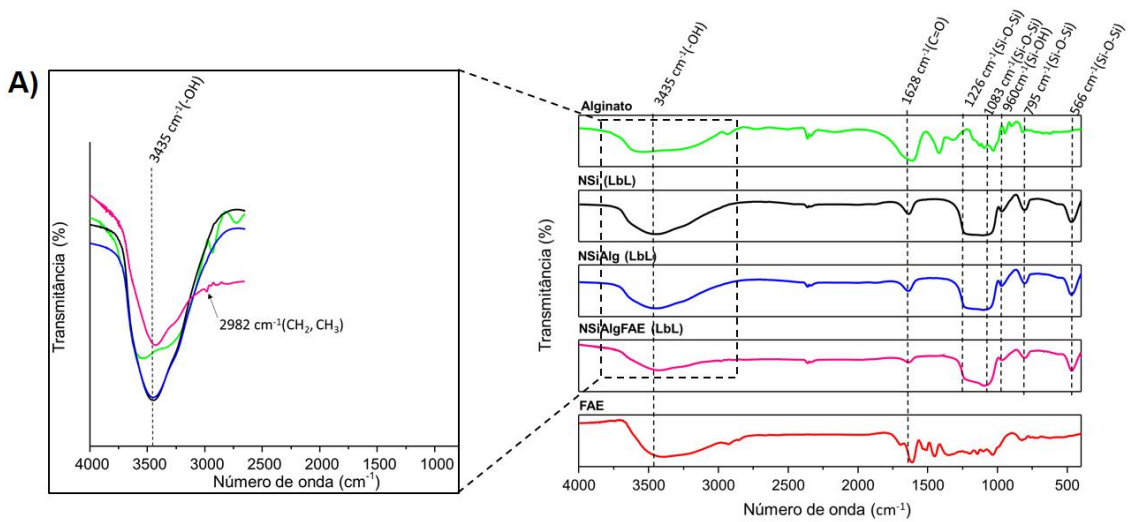


Figura 6.

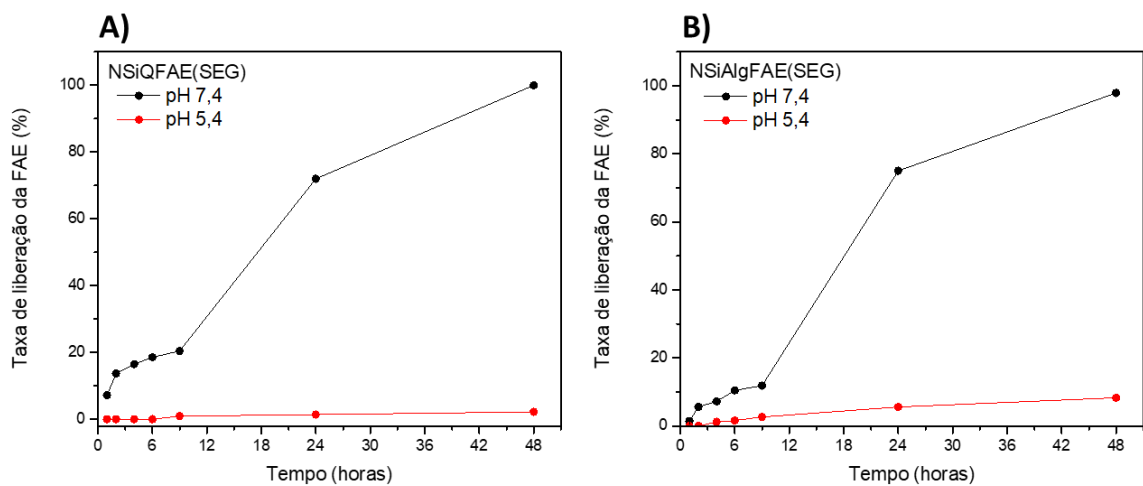


Figura 7.

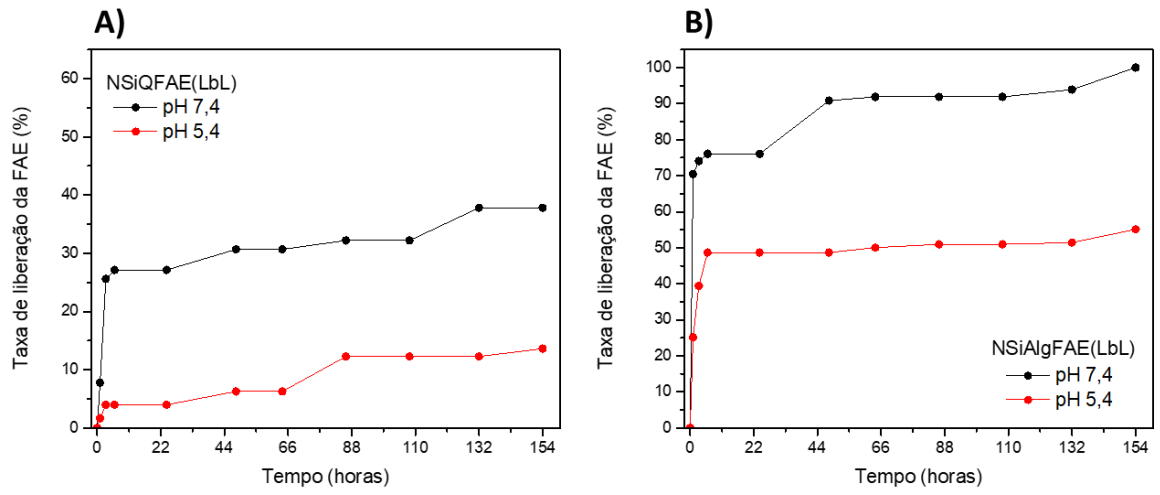


Figura 8.

RESUMO

Partículas híbridas estímulo-responsivas contendo inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo: processo de preparação e uso

A presente invenção refere-se ao desenvolvimento de partículas híbridas estímulo-responsivas, de base orgânica e inorgânica, como sistemas de liberação de inibidores da enzima 5-alfa-redutase para tratamento terapêutico dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo. As partículas híbridas são obtidas a partir de composto mineral e polímeros naturais, como os polissacarídeos. O núcleo das partículas é poroso, o qual serve de reservatório para os compostos inibidores da enzima 5-alfa-redutase. Dois tipos de partículas foram desenvolvidas: no primeiro tipo a porção inorgânica e os polímeros podem compor a estrutura do núcleo e, no segundo tipo, os polímeros servem de revestimento do núcleo inorgânico formando uma parede polimérica externa. Esses polímeros naturais possuem a característica de modificar suas propriedades mediante a variação de pH do meio, promovendo a liberação sob demanda dos ativos presentes nos poros das partículas. Essa estratégia tem o intuito de explorar a variação de pH no ambiente folicular como forma de controlar a liberação dos inibidores. Micro/nanopartículas possuem a tendência de se difundir e se acumular nos folículos pilosos quando administradas na superfície da pele. Além disso, permitem controlar e prolongar a liberação do ativo encapsulado, proteger o ativo da degradação aumentando a sua estabilidade, aumentar a solubilidade dos ativos altamente hidrofóbicos, entregar concentrações mais altas do ativo a estruturas-alvo e aumentar o período de permanência do ativo na pele, garantindo um contato direto com o estrato córneo e apêndices da pele. Assim, esta invenção pode ser categorizada como um produto farmacêutico e/ou farmacologicamente ativo tendo em vista que contém princípios ativos inibidores da enzima 5-alfa-redutase, que é uma enzima responsável por converter o andrógeno testosterona num andrógeno mais potente, a dihidrotestosterona (DHT). A DHT

é o agente desencadeador e agravador dos distúrbios associados ao hiperandrogenismo cutâneo.