

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional



(10) Número de Publicação Internacional
WO 2014/032152 A1

(43) Data de Publicação Internacional
6 de Março de 2014 (06.03.2014)

WIPO | PCT

(51) Classificação Internacional de Patentes :

A61K 9/51 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61P 17/14 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) B82Y 5/00 (2011.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(72) Inventores : **POHLMANN, Adriana Raffin**; Rua Comendador Rodolfo Gomes, 631 - Apto. 503, Menino Deus, CEP: 90150-101 Porto Alegre - RS (BR). **JORNADA, Denise Soledade**; Avenida Lageado, num. 741, Apto. 203, Bairro Petrópolis, CEP: 90460-110 Porto Alegre - RS (BR). **NASCIMENTO, Ludmila Pinheiro Do**; Rua José do Patrocínio, 264 - Apto. 601, Cidade Baixa, CEP: 90050-000 Porto Alegre - RS (BR). **GUTERRES, Sílvia Stanisçuaski**; Rua Comendador Rodolfo Gomes, 631 - Apto. 503, Menino Deus, CEP: 90150-101 Porto Alegre - RS (BR).

(21) Número do Pedido Internacional :

PCT/BR2013/000335

(22) Data do Depósito Internacional :

30 de Agosto de 2013 (30.08.2013)

(25) Língua de Depósito Internacional :

Português

(26) Língua de Publicação :

Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :

BR102012022036-9

31 de Agosto de 2012 (31.08.2012)

BR

(71) Requerentes : **BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA**

LTDA. [BR/BR]; Av. Paulo Ayres, 280, Vila Iasi, CEP: 06767-220 Taboão da Serra - SP (BR). **UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS** [BR/BR]; Av. Paulo Gama, 110, Farroupilha, CEP: 90046-900 Porto Alegre - RS (BR).

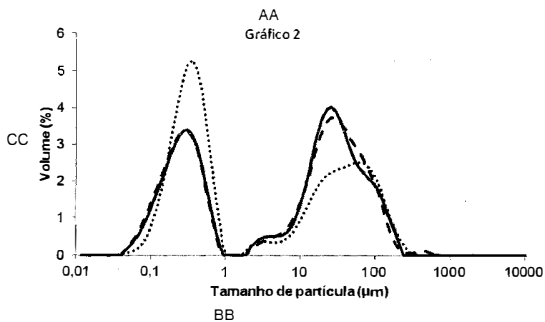
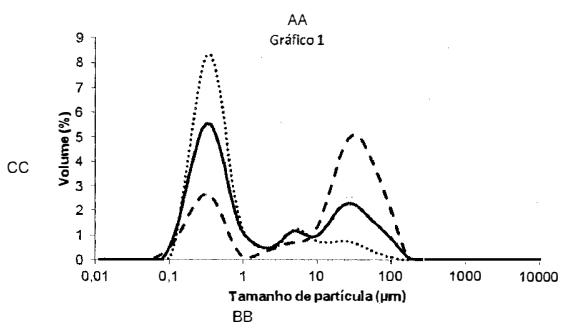
(74) Mandatário : **WEGMANN, Ana Cristina Almeida Müller**; Avenida Almirante Barroso, 52 - 33º andar, Centro, CEP: 20031-000 Rio de Janeiro - RJ (BR).

(81) Estados Designados (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,

(Continua na página seguinte)

(54) Title : POLYMERIC FINASTERIDE AND MINOXIDIL NANOPARTICLES, METHOD FOR PREPARING SAME, AQUEOUS SUSPENSION CONTAINING SAME, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) Título : NANOPARTÍCULA POLIMÉRICA DE FINASTERIDA E MINOXIDIL, PROCESSO DE SUA PREPARAÇÃO, SUSPENSÃO AQUOSA CONTENDO A MESMA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E SEU USO



AA Graph 1
BB Particle size (µm)
CC Volume (%)

(57) Abstract : The present invention relates to a pharmaceutical composition of topical application for the treatment of alopecia, the composition comprising polymeric nanoparticles, preferably nanocapsules, containing two active principles, finasteride and minoxidil, and pharmaceutically acceptable additives and carriers. The invention further includes a method for preparing polymeric finasteride and minoxidil nanoparticles, preferably nanocapsules, suitable for a composition of topical application for the treatment of alopecia, as well as the use of said nanocapsules for preparing a pharmaceutical composition.

(57) Resumo : A presente invenção se refere a uma composição farmacêutica, de veiculação tópica, para o tratamento de alopecia, dita composição compreendendo nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocapsóides, contendo dois princípios ativos, finasterida e minoxidil, aditivos e veículo farmacêuticamente aceitáveis. A invenção ainda inclui um processo de preparação das nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocapsóides de finasterida e minoxidil, apropriadas para uma composição de veiculação tópica para o tratamento de alopecia, bem como o uso de ditos nanocapsóides para preparação de uma composição farmacêutica.

WO 2014/032152 A1



NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) **Estados Designados** (*sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY,

Publicado:

— *com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))*

**NANOPARTÍCULA POLIMÉRICA DE FINASTERIDA E MINOXIDIL, PROCESSO
DE SUA PREPARAÇÃO, SUSPENSÃO AQUOSA CONTENDO A MESMA,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E SEU USO**

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a uma composição farmacêutica, de veiculação tópica, para o tratamento de alopecia, dita composição compreendendo nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocapsoides, como aqui em
10 alguma parte definidos, contendo dois princípios ativos, finasterida e minoxidil, aditivos e veículo farmacêuticamente aceitáveis. A invenção ainda inclui um processo de preparação das nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocapsoides de finasterida e minoxidil, apropriadas para uma
15 composição de veiculação tópica para o tratamento de alopecia, bem como o uso de ditos nanocapsoides para preparação de uma composição farmacêutica.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

20 A queda capilar, também chamada de calvície, pode se manifestar de formas variadas. Ela pode ser irreversível nos casos classificados como alopecias cicatriciais, onde há a destruição do folículo capilar; ou reversível nos casos não-cicatriciais que têm causa variada, podendo ser originária de
25 tratamento farmacológico, de tipo de alimentação, de estresse fisiológico ou psicológico, de infecção fúngica, de quimioterapia ou por herança genética. Devido a isso, diversos tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos (implantes e

aplicações de laser) são utilizados na tentativa de reverter essa situação.

Na terapêutica capilar, para que um fármaco tenha a ação
5 desejada, é necessário que ele atinja o folículo capilar (na epiderme), local onde se encontra a enzima responsável pelo desencadeamento da patologia, sem permear para os capilares sanguíneos que irrigam o folículo piloso (evitando uma ação sistêmica). Assim, para que uma formulação seja efetiva, é
10 necessário que seja capaz de promover a penetração e retenção do fármaco em seu local de ação (DRAKE, L., et al.; "The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia". Journal of the American Academy of Dermatology, 1999, v. 41, n. 4, p. 550-554).

15

A alopecia androgênica é a transformação do folículo capilar maduro (terminal) em um folículo imaturo (*velus*) através de sucessivos ciclos capilares com um encurtamento no tempo da fase anágena. Dessa forma, devido à redução no tempo
20 de crescimento e de desenvolvimento do fio, ele acaba se tornando progressivamente mais curto, mais fino e, muitas vezes, sem coloração (INUI, S.; ITAMI, S.; "Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla". Journal Of Dermatological Science,
25 2011, v. 61, p.1-6). Este é o tipo de alopecia mais comum e que atinge principalmente homens, estando ligada, entre outros fatores, à regulação dos hormônios sexuais. Um maior entendimento da calvície androgênica veio com os estudos de Hamilton (1942) que descreveu o padrão de perda capilar e a

fisiologia a um processo ligado a uma predisposição genética do folículo capilar que ocorre sob a influência dos hormônios andrógenos (TRÜEB, R.M.; "Molecular mechanisms of androgenetic alopecia". *Experimental Gerontology*, 2002, v. 37, n. 8-9, p. 981-990). Contudo, não existe uma correlação entre a alopecia androgênica e os níveis de testosterona, testosterona livre e de testosterona biodisponível. É provável que as bases patogênicas da calvície sejam mediadas através de sinalizações intracelulares no folículo capilar (INUI, S.; ITAMI, S.; "Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla". *Journal Of Dermatological Science*, 2011, v. 61, p.1-6).

Através da ação da enzima 5 α -redutase, a testosterona é convertida em um hormônio mais potente, a diidrotestosterona (DHT). Acredita-se que sua ação seja superior à da testosterona por dois motivos principais: (i) a DHT não pode ser convertida em estrógeno pela aromatase, permanecendo apenas sua atividade puramente androgênica, (ii) estudos *in vitro* demonstram que a DHT liga-se com mais afinidade ao receptor androgênico que a testosterona (LIU, S.; YAMAUCHI, H.; "Different patterns of 5 α -reductase expression, cellular distribution, and testosterone metabolism in human follicular dermal papilla cells". *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 368 p.858-864). A ação desses hormônios andrógenos se dá pela difusão dos mesmos pela membrana celular com a finalidade de se ligar ao receptor androgênico intracelular. Com essa ligação, o complexo hormônio-receptor sofre mudanças conformacionais, ocorrendo, assim, uma ligação

do complexo com o sítio promotor no DNA, desencadeando a produção de RNAs mensageiros que irão transcrever a resposta genética (INUI, S.; ITAMI, S.; "Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla". *Journal Of Dermatological Science*, 2011, v. 61, p.1-6). Na ligação da DHT com o receptor androgênico presente no folículo capilar, a resposta desenvolvida é a diminuição da fase anágena do ciclo de crescimento capilar e, dessa forma, o fio de cabelo passa precocemente para a fase telógena (ELLIS, J. A.; HARRAP, S. B.; "The genetics of androgenetic alopecia". *Clinics in Dermatology*, 2001, v. 19, p. 149-154).

A alopecia androgênica apresenta um padrão na queda capilar, o que facilita o seu diagnóstico e facilmente a diferencia dos demais tipos. Como padrão tem-se inicialmente a perda dos fios na parte frontal ou no vértex apenas, podendo expandir-se para as demais regiões. O grau da alopecia pode ser determinado através da escala de Hamilton-Norwood. Essa escala aponta três tipos de padrão de perda capilar: padrão vértex (onde a perda dos fios se inicia na parte posterior), padrão anterior (onde a perda dos fios se inicia na parte frontal) e o padrão normal (iniciando a perda tanto pela parte frontal quanto pela parte posterior), sendo todos os padrões divididos em sete estágios de perda dos fios (SINCLAIR, R.D.; "Male androgenetic alopecia". *The Journal of Men's Health & Gender*, 2004, v. 1, n. 4, p. 319-327).

Atualmente, o tratamento da alopecia pode ser tanto tópico quanto sistêmico. Entre os medicamentos aprovados pela ANVISA (Brasil), podem ser citados: (i) como sistêmico, o medicamento composto de finasterida (1 mg) de uso oral, comercializado sob o nome de marca Propecia®, que atua como bloqueadora do hormônio DHT; e (ii) como tópicos: (a) o medicamento a base de minoxidil, comercializado sob o nome de marca Regain®/Rogain® na forma de mousse a 2% (para mulheres) e a 5% (para homens) e (b) o medicamento baseado em alfaestradiol, comercializado sob o nome de marca Avicis®, na forma de solução a 0,025%.

Os princípios ativos (finasterida e minoxidil) apresentam diversas dificuldades de estabilidade, biodisponibilidade e de formulação que são resultantes de suas propriedades físico-químicas e biológicas/fisiológicas. Para resolver ou reduzir as características negativas dos princípios ativos, pesquisou-se alternativas para "proteger contra sua degradação" ou para "aumentar a sua solubilidade".

O desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos tem sido alvo de aperfeiçoamentos que visam à melhoria na eficácia terapêutica e segurança no uso, através da alteração de aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Dentre os sistemas coloidais de liberação de fármacos, destacam-se as nanopartículas poliméricas e lipossomas (Avnesh Kumari, Sudesh Kumar Yadav, Subhash C. Yadav, Biodegradable polymeric nanoparticles based drugdelivery systems, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Volume 75, Issue 1, 1 January 2010, Pages 1-18; Vladimir P. Torchilin, RECENT ADVANCES WITH

LIPOSOMES AS PHARMACEUTICAL CARRIERS, NATURE REVIEWS, VOLUME 4, FEBRUARY 2005, p. 145). Devido às suas potencialidades terapêuticas e à maior estabilidade durante o armazenamento e no contato com os fluidos biológicos, as nanopartículas poliméricas, constituídas por polímeros biodegradáveis, têm atraído maior atenção dos pesquisadores quando comparadas aos lipossomas (SCHAFFAZICK, S. H., et al.; "Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para a administração de fármacos". Química Nova, 2003, v. 26, n. 5, p. 726-737).

As nanopartículas poliméricas são sistemas coloidais carreadores de fármacos que apresentam diâmetros entre 10 e 1000 nm, sendo divididas, conforme suas arquiteturas supramoleculares, em vesiculares ou matriciais. Nanocápsulas (vesiculares) apresentam um núcleo oleoso envolvido por uma matriz polimérica, podendo o fármaco estar disperso no núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Nanoesferas (matriciais) não apresentam o núcleo oleoso, apenas a estrutura polimérica, assim o fármaco pode estar retido ou adsorvido na matriz polimérica. As nanopartículas constituídas de polímero biodegradável têm sido preferidas por apresentarem maior potencialidade terapêutica, alta estabilidade nos fluidos biológicos e durante o armazenamento (SCHAFFAZICK, S. H., et al.; "Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para a administração de fármacos". Química Nova, 2003, v. 26, n. 5, p. 726-737).

Para a preparação desses sistemas nanoparticulados, podem ser empregados diferentes processos físico-químicos, tais como: (i) deposição interfacial de polímeros pré-formados, (b) *salting-out*, e a (c) emulsificação-difusão. Entre as principais técnicas para preparação de nanocápsulas destaca-se a deposição interfacial de polímeros pré-formados, proposta por Fessi e colaboradores em 1989 (FESSI, H.; *et al.*; "Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement". *International Journal of Pharmaceutics*, 1989, v. 55, n. 1, p. R1-R4), na qual o polímero é dissolvido em solvente orgânico juntamente com o componente oleoso, o tensoativo lipofílico e o fármaco ou ativo a encapsular. Esta fase orgânica/oleosa é injetada, sob agitação moderada, sobre uma fase aquosa, a qual é composta de água e tensoativo hidrofílico. Esta mistura origina, de forma espontânea, as nanocápsulas, com diâmetros médios situados entre 200 e 500 nm. Finalmente, o solvente orgânico e o excesso de água são removidos.

A maioria dos produtos de uso tópico disponíveis para o tratamento da alopecia consiste de uma formulação com os princípios ativos dissolvidos em uma solução hidroalcoólica. Entretanto, devido à baixa permeabilidade de alguns fármacos através da camada de queratina, somente uma fração da dose aplicada atinge o local de ação, penetrando nos poros capilares e folículos (TSUJIMOTO, H., *et al.*; "Evaluation of the permeability of hair growing ingredient encapsulated PLGA nanospheres to hair follicles and their hair growing effects". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, v. 17, p.

4771-4777). Como resultado, o crescimento capilar com o uso destes produtos não supera as expectativas dos consumidores, levando à falta de adesão ao tratamento. Estudos recentes confirmaram a hipótese de que nanopartículas podem penetrar eficientemente nos folículos pilosos (LADEMANN, J., et al.; "Nanoparticles - An efficient carrier for drug delivery into the hair follicles". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, v. 66, n. 2, p. 159-164) alcançando estruturas funcionais profundas onde permanecem estocadas por alguns dias. No caso de substâncias não-particuladas, tais efeitos a longo prazo não foram observados nos folículos pilosos ou no estrato córneo. A princípio, o estrato córneo não possui a característica de reservatório de substâncias topicamente aplicadas já que tais substâncias permanecem localizadas na superfície da pele ou nas camadas celulares superiores (que são continuamente removidas por descamação). Portanto, os folículos pilosos tornam-se, em longo prazo, os únicos reservatórios para substâncias não-particuladas de uso tópico. Estas observações mostram que os folículos pilosos são importantes alvos para liberação de fármacos, uma vez que estão rodeados por uma estreita rede de capilares sanguíneos e células dendríticas (células de Langerhans).

Por exemplo, o efeito de nanoesferas de poli(lactideo-co-glicolideo) (PLGA) contendo três diferentes ativos (Hinokitiol, ácido glicirretínico e 6-benzilaminopurina) para crescimento capilar foi avaliado *in vivo* (TSUJIMOTO, H., et al.; "Evaluation of the permeability of hair growing ingredient encapsulated PLGA nanospheres to hair follicles and

their hair growing effects". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, v. 17, p. 4771-4777). Analisando a intensidade de fluorescência destes princípios ativos em biópsias de couro cabeludo humano, os autores verificaram que as nanoesferas exerceram um efeito de permeabilidade nos poros 2 a 2,5 vezes maior quando comparadas ao grupo controle dos mesmos ingredientes ativos em uma solução tampão (PBS). Também foi possível visualizar um aumento na atividade capilar, cujo ciclo passou da fase de repouso para a fase de crescimento, sugerindo que nanoesferas de PLGA podem ser promissores

carreadores de fármacos nos folículos pilosos.

Até o presente momento, poucos trabalhos da literatura relatam a veiculação da finasterida em sistemas nanoparticulados. No documento US20060204588, de titularidade de Elan Pharma International Limited, é descrita uma composição farmacêutica contendo finasterida nanoparticulada (possuindo tamanho médio inferior a 2000nm) e pelo menos um estabilizante de superfície; que pode estar adsorvido ou associado com a superfície do princípio ativo. Quanto ao método de preparação da formulação nanoparticulada de finasterida, este compreende em dispersar a finasterida em um meio de dispersão líquido, e mecanicamente reduzir o tamanho da partícula.

25

O pedido de patente US20110117045, de titularidade de Fujifilm Corporation, trata de um produto à base de nanopartículas de proteína contendo um ingrediente ativo para o tratamento capilar; o produto é composto por nanopartículas

produzidas a partir de proteínas (como caseína, colágeno, gelatina, albumina, entre outros) estando também presente um ingrediente ativo que promove o crescimento capilar, sendo incluída a finasterida e minoxidil como um desses ingredientes
5 ativos.

No documento WO2005000258, de titularidade de Amorepacific Corporation, são descritas nanopartículas poliméricas automontadas compreendendo um polímero anfifílico e um
10 ingrediente fisiologicamente ativo; sendo que o polímero anfifílico compreende policaprolactona como bloco hidrofóbico e polietilenoglicol como bloco hidrofílico, e o dito ingrediente fisiologicamente ativo está compreendido pelo polímero anfifílico. O ingrediente fisiologicamente ativo pode
15 ser a finasterida (como especificado na reivindicação 10; ver também exemplos 45-47) ou o minoxidil (ver página 8, linhas 8-18). A motivação do aperfeiçoamento reivindicado, ou seja, o emprego de um polímero anfifílico na formação de nanopartículas contendo um ingrediente ativo foi a de reduzir
20 a instabilidade coloidal causadora da precipitação ou floculação que ocorre quando é utilizado um polímero hidrofóbico na preparação das nanopartículas.

No entanto, é desejável o emprego de um homopolímero que é
25 tecnicamente menos complexo, e mais simples de se obter do que um copolímero que na verdade é uma estrutura em blocos de polímeros em que a proporção das partes hidrofílica e lipofílica é difícil de controlar, acarretando, assim,

dificuldades posteriores na formação de nanopartículas, especialmente de nanocápsulas.

Além disso, o uso de copolímeros em bloco que são
5 preparados em proporção 1:1 das porções hidrofílicas e lipofílicas acarreta a falta de flexibilidade no equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) o que pode limitar a qualidade nanotecnológica da formulação. A possibilidade de variação da
10 concentração do estabilizante (tensoativo hidrofílico ou emulsionante) é uma vantagem na preparação de nanopartículas. Os homopolímeros lipofílicos podem ser formulados como nanopartículas empregando-se estabilizantes em proporções variadas na formulação, propiciando uma otimização da estabilidade física dos coloides nanotecnológicos.

15

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção objetiva proporcionar uma composição farmacêutica eficaz no tratamento tópico de alopecia, dita
composição compreendendo nanopartículas poliméricas,
20 preferencialmente nanocapsóides, contendo finasterida e minoxidil, veículo farmacêuticamente aceitável; e opcionalmente aditivos. A invenção também inclui o processo de preparação das nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocapsóides de finasterida e minoxidil, que integram dita
25 composição farmacêutica.

Uma primeira concretização da invenção diz respeito a uma composição farmacêutica de uso tópico compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de nanopartículas

poliméricas, preferencialmente nanocapsóides, contendo finasterida e minoxidil, estavelmente dispersos em um veículo farmacêuticamente aceitável; e opcionalmente contendo aditivos.

5

Em uma segunda concretização, as ditas nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocapsóides, são formadas por meio da preparação das fases orgânica e aquosa, em que:

- a Fase orgânica compreende: (a) um polímero hidrofóbico,
10 (b) um óleo fixo, (c) pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, (d) um solvente, (e) um co-solvente e (f) finasterida; e

- a Fase aquosa compreende: (a) pelo menos um tensoativo hidrofílico, (b) minoxidil, e (c) água.

15 Em uma terceira concretização, a invenção compreende o uso de nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocapsóides, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da alopecia.

20 O processo de preparação da composição da invenção compreende dois estágios. O primeiro estágio, referente à preparação das nanopartículas poliméricas, preferencialmente os nanocapsóides, da invenção compreende as etapas de: (i) preparação da fase orgânica pela dissolução do polímero
25 hidrofóbico e da finasterida, um óleo fixo, pelo menos um tensoativo de baixo EHL, em um solvente orgânico e um co-solvente; (ii) preparação da fase aquosa pela dissolução de minoxidil, de pelo menos um tensoativo hidrofílico, preferencialmente neutro, em água; (iii) injeção da fase

orgânica na fase aquosa para permitir a formação da emulsão primária de nanopartículas na interface das duas fases, sendo a mistura mantida sob agitação por um tempo suficiente para o encapsulamento adequado dos ingredientes ativos; (iv) remoção
5 de pelo menos um solvente orgânico e recuperação da fase aquosa contendo os nanocapsóides.

Após a preparação das nanopartículas, elas são suspensas em um veículo apropriado, opcionalmente, contendo aditivos,
10 tais como, dispersantes, hidratantes, agentes emolientes, espessantes, sequestrantes, conservantes, antioxidantes, fragrâncias e semelhantes.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

15 A Figura 1 mostra a comparação entre o perfil granulométrico dos nanocapsóides de finasterida 0,20% e minoxidil 0,20% (n=3) [Gráfico 1] e o das nanocápsulas de finasterida 0,25% (n=3) [Gráfico 2].

20 A Figura 2 mostra uma microscopia eletrônica de transmissão dos nanocapsóides de finasterida 0,1%.

A Figura 3 mostra fotografias dos animais com 1 dia (foto 1), 15 dias (foto 2) e 23 dias (foto 3) de tratamento para os
25 grupos tratados com: (A) Nanocápsulas de finasterida 0,25%), (B) Nanocapsóides de finasterida 0,20% e minoxidil 0,20% e (C) Pilexil®.

A Figura 4 ilustra a análise histopatológica da pele retirada do dorso dos animais após 23 dias de tratamento com (A) Nanocapsóides de finasterida 0,20% e minoxidil 0,20% e (B) Pilexil®.

5

A Figura 5 mostra o número médio de folículos maduros por campo histológico analisado (n=12) para os animais tratados com: (A) Nanocápsulas de finasterida 0,25%), (B) Nanocapsóides de finasterida 0,20% e minoxidil 0,20% e (C) Pilexil®.

10

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica eficaz no tratamento tópico de alopecia, dita composição compreendendo sistemas nanoparticulados, preferencialmente nanocapsóides contendo finasterida e minoxidil, veículos farmacêuticamente aceitáveis; e opcionalmente contendo aditivos.

O termo nanocapsóide, como aqui usado, significa nanocápsulas poliméricas preparadas por um processo de nanoencapsulação em que é empregado, na fase orgânica, um solvente e um co-solvente.

A invenção também inclui um processo de preparação das nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocapsóides de finasterida e minoxidil, que integram dita composição.

A finasterida é um azo-esteróide sintético com potente ação antagonista seletiva sobre a enzima 5 α -redutase do tipo

2. A finasterida age pela ligação irreversível à enzima, impedindo a conversão da testosterona ao seu metabólito ativo, a diidrotestosterona (DHT). O uso da finasterida foi inicialmente aprovado para a redução de tamanho da próstata com obstrução urinária associada (hiperplasia benigna de próstata), visto que a DHT em homens, apesar de ser responsável pelo desenvolvimento da próstata, pode estar envolvida no desenvolvimento de hiperplasia. Contudo, observou-se que os pacientes que faziam uso desse fármaco também apresentavam uma reversão do quadro de alopecia. Por esta razão, estudos começaram a ser desenvolvidos para investigar o potencial da finasterida no tratamento da calvície (SINCLAIR, R. D.; "Male androgenetic alopecia: part II". The Journal of Men's Health & Gender, 2005, v. 2, n. 1, p. 38-44). Um estudo realizado por Kaufman e colaboradores (2008), com 1553 homens entre 18 e 41 anos, avaliou a ação da finasterida na dose de 1 mg por dia frente a um placebo, durante cinco anos. Como resultado o tratamento com finasterida levou a um decréscimo na probabilidade da perda visível de cabelo, comparado com o aumento da probabilidade da perda visível de cabelos nos pacientes tratados com placebo. Nesse estudo, ao final de 5 anos, 75% dos pacientes tratados com placebo desenvolveram calvície e apenas 10% dos pacientes tratados com finasterida desenvolveram a patologia. Uma revisão sobre a segurança e eficácia da utilização da finasterida para tratamento da alopecia androgênica em mulheres mostrou, como conclusão, que esse fármaco pode ser utilizado de forma segura e eficaz nos casos em que o tratamento tópico com minoxidil não é efetivo (STOUT, S. M.;

STUMPF, J. L.; "Finasteride Treatment of Hair Loss in Women". The Annals of Pharmacotherapy, 2010, v. 44, n. 6, p.1090-1097).

5 O minoxidil foi introduzido na terapêutica em 1965 para o tratamento da hipertensão, entretanto, foi observado que o minoxidil administrado oralmente causava hipertricose. A partir desta evidência e estudos subsequentes, o minoxidil foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para
10 tratamento da alopecia androgênica em homens (na concentração de 5%) e mulheres (na concentração de 2%). Entretanto, embora a solução tópica de minoxidil apresente comprovada segurança e efetividade, efeitos adversos ao seu uso podem ocorrer. FRIEDMAN e colaboradores (2002) relataram casos de alergia de
15 contato, que incluíam prurido, eritema e ressecamento do couro cabeludo. Alguns pacientes apresentaram sensibilidade ao minoxidil, mas principalmente ao propilenoglicol, componente presente na solução tópica como co-solvente e promotor de absorção (FRIEDMAN, E. S.; et al;. "Allergic contact
20 dermatitis to topical minoxidil solution: Etiology and treatment". Journal of American Academy of Dermatology, 2002, v. 46, n. 2, p. 309-312).

A presente invenção evita as desvantagens e efeitos
25 adversos associados com a administração sistêmica de finasterida e tópica do minoxidil ao propor uma composição de aplicação tópica de finasterida e minoxidil para o tratamento de alopecia com redução dos efeitos colaterais causados por esses dois princípios ativos.

A invenção se baseia na preparação de nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocapsóides, de finasterida e minoxidil, por meio de um método de deposição interfacial de polímero pré-formado, no qual é primeiramente feita a
5 dissolução da finasterida, de um polímero hidrofóbico, de um óleo fixo e de pelo menos um tensoativo de baixo EHL (Equilíbrio Hidrófilo Lipófilo), em um solvente orgânico e um co-solvente, para formar a fase orgânica; e dissolução do
10 minoxidil e de pelo menos um tensoativo hidrofílico, preferencialmente neutro, em água, para formar a fase aquosa.

Embora nanopartículas, termo que inclui nanoesferas, nanocápsulas e nanocapsóides, possam ser vantajosamente produzidas pela presente invenção, preferencialmente, a
15 invenção é particularmente dirigida para a preparação de nanocapsóides realizada, preferencialmente, pelo método de deposição interfacial. No entanto, deve ficar claro que outros métodos podem ser usados para a produção das nanocápsulas da invenção.

20

As ditas nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocapsóides, são formadas a partir das fases orgânica e aquosa, sendo que:

- a Fase orgânica compreende: (a) um polímero hidrofóbico,
25 (b) um óleo fixo, (c) pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, (d) um solvente, (e) um co-solvente e (f) finasterida; e

- a Fase aquosa compreende: (a) pelo menos um tensoativo hidrofílico, (b) minoxidil, e (c) água.

O dito polímero utilizado para encapsular a finasterida é um polímero hidrofóbico selecionado do grupo consistindo de polímeros vinílicos, poliésteres, poliamidas, poliuretanas e policarbonatos. Preferencialmente, o polímero hidrofóbico empregado é um polímero biodegradável do grupo dos poliésteres tendo ponto de fusão menor que 120°C. Mais preferencialmente, o polímero hidrofóbico biodegradável do grupo dos poliésteres é um poli(lactídeo), um poli(glicolídeo), copolímeros de poli(lactideo-co-glicolideo), uma policaprolactona, um copolímero de policaprolactona com um poliéster, com uma poliamida, com uma poliuretana ou com um polímero vinílico, e mais preferencialmente ainda, é a poli(ϵ -caprolactona).

O dito óleo fixo utilizado na fase orgânica da preparação das nanopartículas poliméricas da invenção é selecionado do grupo consistindo de óleo de canola, óleo de soja, óleo de oliva, triglicerídeos de cadeia média; sendo preferencialmente utilizados os triglicerídeos de cadeia média. Dentre os triglicerídios de cadeia média selecionado do grupo de triglicerídeo dos ácidos cáprico e caprílico, dicaprilocaprato de propilenoglicol, macrogolglicerídeos de oleíla, lauroila e linoleoila. Mais preferencialmente ainda, o uso como óleo fixo, dos triglicerídios de cadeia média, o triglicerídeo dos ácidos cáprico e caprílico.

25

O dito tensoativo lipofílico empregado na fase orgânica de preparação das nanopartículas poliméricas da invenção é um tensoativo de baixo EHL, preferivelmente com um valor na faixa de 3 a 6, sendo líquidos ou sólidos, preferencialmente sólido,

selecionado do grupo consistindo de monoestearato de sorbitano, diestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, macrogolglicerídeos caprilocaproílico, lauratos de propileno glicol, caprilatos de propileno glicol, 5 monoestearato de glicerila, oleatos de poliglicerila, ou suas misturas. Preferivelmente, o tensoativo lipofílico utilizado na fase orgânica da invenção é o monoestearato de sorbitano.

O solvente utilizado na fase orgânica de preparação das 10 nanopartículas poliméricas da presente invenção é um solvente orgânico selecionado do grupo consistindo de acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dioxano, acetonitrila, metiletilcetona, ou outro solvente que apresente propriedades físico-químicas de interação 15 intermolecular com a água. Em uma concretização preferida da invenção o solvente orgânico é preferencialmente a acetona.

O dito co-solvente utilizado na fase orgânica de preparação das nanopartículas poliméricas da presente invenção 20 é selecionado do grupo consistindo de metanol, etanol, propanol, e isopropanol, ou outro álcool, mono-, di-, tri-, ou polihidroxiado, glicerol, sorbitol, polietilenoglicol, manitol, propilenoglicol. Em uma concretização preferida da invenção o co-solvente é preferencialmente o etanol. O uso de 25 etanol na fase orgânica como co-solvente, propicia a formação de nanocapsoides com qualidade nanotecnológica inesperada, uma vez que o polímero poli(ϵ -caprolactona) é insolúvel em metanol ou etanol. No entanto, para se ter granulometria nanoscópica,

os componentes da fase orgânica devem ser solúveis e empregados abaixo da concentração de saturação.

A fase aquosa contém pelo menos um tensoativo hidrofílico para a preparação das nanopartículas da invenção sendo de preferência um emulsionante como polímeros polioxigenados, ou um tensoativo iônico, como lecitina, ou um tensoativo neutro selecionado do grupo consistindo de polissorbato 20, 60 ou 80, estearato de macrogol, cetoestearil éter de macrogol, lauril éter de macrogol, oleil éter de macrogol, oleato de macrogol, polioxil óleo de mamona, polioxil óleo de mamona hidrogenado, ou suas misturas. De preferência é empregado o polissorbato, e mais preferencialmente ainda é escolhido o polissorbato 80, para a fase aquosa da preparação das nanopartículas da invenção.

A suspensão aquosa de nanopartículas poliméricas compreende:

- na fase orgânica: (a) de 0,001% a 80,0% (p/p) de finasterida, (b) de 0,01% a 30,0% (p/p) de um polímero hidrofóbico, (c) de 0,01% a 50,0% (p/p) de um óleo fixo, (d) de 0,01% a 50,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, preferencialmente sólido, (e) de 10% a 80% (p/p) de solvente orgânico, e (f) de 0,001% a 50% (p/p) de um co-solvente; e

- na fase aquosa (a) de 0,001% a 80,0% (p/p) de minoxidil, (b) de 0,05% a 20,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo hidrofílico, (c) de 10% a 90% (p/p) de água.

Em uma formulação preferencial da suspensão aquosa, as nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocapsóides, compreendem:

- na fase orgânica: (a) de 0,005% a 50,0% (p/p) de finasterida; (b) de 0,05% a 20,0% (p/p) de um polímero hidrofóbico, preferencialmente poli(ϵ -caprolactona); (c) de 0,05% a 20,0% (p/p) de um óleo fixo, preferencialmente triglicerídios de cadeia média; (d) de 0,05% a 20,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo lipofílico, preferencialmente o monoestearato de sorbitano; (e) de 10% a 80% (p/p) de um solvente orgânico, preferencialmente a acetona; e (f) de 0,001% a 50% (p/p) de um co-solvente, preferencialmente o etanol; e

- na fase aquosa: (a) de 0,005% a 50,0% (p/p) de minoxidil; (b) de 0,05% a 20,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo hidrofílico, preferencialmente o polissorbato; e (c) de 10% a 90% (p/p) de água.

A composição farmacêutica para o tratamento de alopecia contém: (A) os nanocapsóides da presente invenção, compreendendo (a) de 0,01% a 2,5% (p/p) de finasterida; (b) de 0,01% a 10,0% (p/p) de minoxidil; (c) de 0,1% a 10,0% (p/p) de um polímero hidrofóbico, preferencialmente a poli(ϵ -caprolactona); (d) de 0,1% a 5,0% (p/p) de um óleo fixo, preferencialmente triglicerídeos de cadeia média; (e) de 0,1% a 5,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, preferencialmente o monoestearato de sorbitano; (f) de 0,001% a 10% (p/p) de um tensoativo hidrofílico, preferencialmente o polissorbato 80; e (B) um veículo

farmaceuticamente aceitável, sendo que as quantidades dos componentes dos nanocapsóides estão em percentagem da formulação final e os ditos nanocapsóides estão dispersos no dito veículo farmaceuticamente aceitável.

5

Uma composição farmacêutica preferencial para tratamento de alopecia da presente invenção compreende de 0,01 a 1,0% (p/p) de finasterida e 0,01 a 2,0% (p/p) de minoxidil, na forma de nanopartículas poliméricas, preferencialmente na
10 forma de nanocapsóides, dispersos em um veículo farmaceuticamente aceitável.

A composição farmacêutica para o tratamento da alopecia contém, opcionalmente, aditivos tais como dispersantes,
15 tensoativos, agentes hidratantes, agentes emolientes, espessantes, sequestrantes, conservantes, antioxidantes, fragrâncias e semelhantes.

A seguir são apresentadas concretizações específicas da
20 invenção. No entanto, deve ser entendido que tais exemplos são providos somente para finalidade ilustrativa e que várias modificações ou mudanças, à luz das concretizações aqui reveladas, serão sugestivas aos especialistas na técnica e devem estar incluídas dentro do espírito e alcance desta
25 descrição e escopo das reivindicações que a acompanham.

EXEMPLO 1: Preparação dos nanocapsóides da invenção contendo 0,20% de finasterida e 0,20% de minoxidil

EXEMPLO 1.1: Preparação dos nanocapsóides de finasterida e minoxidil

5 As suspensões de nanocapsóides de finasterida foram preparadas a partir de uma solução orgânica de uma mistura de acetona e etanol contendo poli(ϵ -caprolactona), triglicerídeo de cadeia media (Triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico), monoestearato de sorbitano e a finasterida empregando-se a
10 composição descrita na Tabela 1.

Tabela 1: Composição das suspensões de nanocapsóides de poli(ϵ -caprolactona) contendo 0,20% de finasterida e 0,20% de minoxidil baseado na formulação final

15

Fase orgânica	Quantidade
<i>Triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico</i>	3,30 ml
Monoestearato de sorbitano	770 mg
Poli(ϵ -caprolactona)	1000 mg
Acetona	200 ml
Etanol	50 ml
Finasterida	200 mg
Fase aquosa	Quantidade
Polissorbato 80	770 mg
Minoxidil	200 mg
Água destilada	500 ml

O polímero (Poli(ϵ -caprolactona)) foi solubilizado na fase orgânica juntamente com a finasterida, os triglicerídeos de ácido caprílico e cáprico e o tensoativo de baixo EHL (monoestearato de sorbitano), sob aquecimento moderado entre 5 20°C e 40°C, preferencialmente a 40°C, empregando acetona como solvente e etanol como co-solvente. O tensoativo neutro (polissorbato) e o minoxidil foram dissolvidos em água para formar a fase aquosa. Após a solubilização de todos os componentes da fase oleosa e da fase aquosa, a fase oleosa foi 10 injetada, com auxílio de um funil, sobre a fase aquosa.

Após a formação da emulsão primária de nanocapsóides da invenção, a mesma foi mantida sob agitação moderada durante 10 minutos e, então, concentrada a um volume final de 100 mL, em 15 evaporador rotatório sob pressão reduzida em banho termostaticado no balão de evaporação entre 10°C e 80°C, preferencialmente entre 30°C e 45°C para eliminação do solvente e co-solvente orgânicos e do excesso de água, para ajuste da concentração final de finasterida e minoxidil.

20

EXEMPLO 1.2: Caracterização da formulação

A. Determinação de pH

A determinação de pH foi realizada em potenciômetro calibrado com solução tampão pH 4,0 e 7,0, diretamente nas 25 suspensões, através da média de três repetições.

B. Determinação do diâmetro de partícula e índice de polidispersão por espalhamento múltiplo de luz

Para a determinação do diâmetro e do índice de polidispersão das nanopartículas em suspensão através de espalhamento de luz dinâmico utilizou-se o equipamento Zetasizer® nano-ZS modelo ZEN 3600, Malvern, EUA. Para tanto as amostras foram diluídas, em água MilliQ® (filtrada em filtro 0,45 µm, Millipore Millex-HP) 500 vezes à temperatura ambiente e os resultados determinados através da média de três repetições.

C. Determinação da distribuição de tamanho de partícula por difratometria de laser

Para avaliar se existe a presença concomitante de população micrométrica foram realizadas análises de tamanho de partículas por difração de laser (Mastersizer 2000, Malvern, UK). As análises foram efetuadas por adição de uma amostra da formulação no acessório de dispersão contendo cerca de 100 mL de água destilada. O montante adicionado foi àquele suficiente para atingir uma obscuração entre 0,02 e 0,10. Para evitar interferências o sinal de fundo (da água) foi medido antes da adição da amostra.

D. Potencial zeta

O potencial zeta das suspensões de nanopartículas foi determinado através da metodologia de eletroforese no equipamento Zetasizer® nano-ZS modelo ZEN 3600 (Malvern, EUA). A determinação foi realizada a partir de diluições de 500 vezes em solução de NaCl 10 mM (filtrada em filtro 0,45 µm,

Millipore Millex-HP), e os resultados foram obtidos através da média de três determinações.

E. Viscosidade

A viscosidade das suspensões foi medida utilizando um viscosímetro vibracional (SV-10, A & D Company, Japão). Para
5 isso, a viscosidade foi medida diretamente nas suspensões, durante 30 segundos com coleta de dados a cada 5 segundos, a uma temperatura de $25 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$.

10 F. Doseamento de Finasterida na formulação

Para o doseamento de finasterida, a suspensão de nanopartículas poliméricas foi tratada com acetonitrila em ultrasson (por 30 minutos) ocasionando a extração do fármaco da formulação. O doseamento do fármaco foi então realizado
15 através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

A análise foi realizada em cromatógrafo Perkin Elmer Series 200, utilizando-se detector ultravioleta visível (com λ de 210 nm para a finasterida), coluna LiChrospher 100 RP-18
20 ($5\mu\text{m}$, $250 \times 4 \text{ mm}$), pré-coluna do mesmo material ($5 \mu\text{m}$) e fase móvel isocrática de acetonitrila:água (75:25), fluxo de $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e volume de injeção de $100 \mu\text{L}$.

G. Doseamento de Minoxidil na formulação

25 O doseamento do minoxidil foi realizado em espectrofotômetro. Para tanto a suspensão de nanopartículas poliméricas foi tratada com metanol em ultrasson (por 30 minutos) ocasionando a extração do fármaco da formulação. Logo após as amostras foram lidas em espectrofotômetro, em

comprimento de onda de 248 nm, utilizando-se como feixe referência uma formulação de nanocapsóides brancos (preparada da mesma forma, sem a presença dos fármacos).

5 H. Verificação da presença de cristais

Para verificar a eventual presença simultânea de cristais (fármaco disperso na fase aquosa) foi realizada, inicialmente, a quantificação de fármaco por CLAE de uma formulação recém-preparada. Após, essa formulação foi dividida em duas
10 amostras: a primeira foi deixada em repouso e a segunda foi agitada antes do doseamento, o qual foi novamente realizado após 30 dias. Da amostra mantida em repouso foi coletada apenas uma alíquota do sobrenadante (evitando qualquer movimentação), da outra, foi coletada uma alíquota (referente
15 à 20% do sobrenadante) após agitação em vórtex por 15 segundos.

I. Ensaio *in vivo* para determinação da capacidade de recuperação capilar

20 A técnica utilizada foi uma modificação da descrita por Matias e colaboradores (1989), aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Para os experimentos foram utilizados camundongos fêmeas,
25 híbridos B6CBAF1, provenientes do biotério da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI). Os animais ficaram sob condições convencionais de temperatura e umidade relativa durante o experimento, com ciclo claro e escuro de 12 horas cada. Todos os animais receberam injeções subcutâneas de testosterona 1%,

dispersa em uma mistura de polissorbato 80 em água (100 mg.mL⁻¹), na dose de 1 mg por dia. Foram aplicadas 5 injeções por semana durante 4 semanas.

5 Na primeira semana os animais receberam apenas as injeções de testosterona. No primeiro dia da segunda semana de experimento, todos os animais tiveram o dorso depilado com creme depilatório Veet®, para a total remoção dos pelos. Após a depilação, mantiveram-se as injeções diárias de
10 testosterona, sendo acrescida no tratamento uma aplicação tópica diária de formulação, conforme o grupo de tratamento (placebo, tratamento, controles). Para os grupos tratamento foi utilizada a formulação otimizada contendo nanocapsóides da presente invenção, a qual foi comparada com os resultados da
15 formulação de finasterida a 0,25% revelada em pedido de patente co-pendente da mesma Depositante do presente pedido de patente. Ainda foram testadas a formulação para tratamento tópico da alopecia androgênica, disponível no mercado sob o nome de marca Pilexil® (extrato de *Serenoa serrulata* 22,0 %,
20 Valeant).

Para acompanhamento do crescimento dos pelos, foram tiradas fotografias nos dias 1, 15, e 23. No 24° dia os animais foram sacrificados por deslocamento da cervical. Uma
25 amostra da pele do dorso de 4 animais de cada grupo foi removida e avaliada microscopicamente. Para isso as lâminas foram enviadas para o Laboratório Zanol, onde foram preparadas e coradas com hematoxilina-eosina. Procedeu-se então à análise em microscópio de luz (Zeiss - Primo Star acoplado à câmera

fotográfica Canon Power Shot, PC1250) para determinar a fase de crescimento na qual os pelos se encontravam (MATIAS, J. R., et al.; "Animal models of androgen-dependent disorders of the pilosebaceous apparatus. 1. The androchronogenetic alopecia (AGA) mouse as a model for male-pattern baldness. Archives of Dermatological Research, v. 281, p. 247-253, 1989).

Para quantificar os dados obtidos por histologia, procedeu-se a contagem dos folículos maduros (com pigmentação e inseridos no tecido adiposo) de cada uma das lâminas histológicas de cada grupo. Para tanto, foram analisadas 4 lâminas por grupo, sendo que a contagem foi realizada com base em 3 focos diferentes da mesma lâmina, totalizando 12 campos analisados por grupo. Para comparação entre os grupos procedeu-se análise estatística por ANOVA ($\alpha=0,05$).

J. Ensaio in vivo para determinação da capacidade de recuperação capilar

As análises foram realizadas em microscópio eletrônico de transmissão (Jeol, JEM 1200 Ex11, Centro de Microscopia Eletrônica - UFRGS), operando a 80 kV. As suspensões diluídas foram depositadas em filmes de suporte de carbono em grids, negativamente corados com solução de acetato de uranila (2% m/v) e observados em magnitude de 250.000 vezes.

25

EXEMPLO 1.3: Caracterização físico-química da formulação de nanocapsóides contendo 0,20% de finasterida e 0,20% de minoxidil

A Tabela 2 apresenta os valores de diâmetro (por espalhamento múltiplo de luz), índice de polidispersão, potencial zeta, pH e viscosidade para a formulação de nanocapsóides contendo a associação de finasterida e minoxidil da invenção.

Tabela 2. Caracterização físico-química da formulação de nanocapsóides contendo a associação de finasterida e minoxidil (0,20% de finasterida e 0,20% de minoxidil) da invenção, comparada com a caracterização da formulação de finasterida 0,25% (como revelada em pedido co-pendente da mesma depositante do presente pedido de patente)

Análise	Formulação 0,20% finasterida e 0,20% de minoxidil	Formulação 0,25% de finasterida
Diâmetro médio (nm)	255 ± 2	221 ± 3
Índice de polidispersão	0,22 ± 0,02	0,14 ± 0,03
Potencial zeta (mV)	-11,7 ± 1,2	-14,9 ± 2,7
pH	6,4 ± 0,1	4,6 ± 0,1
Viscosidade (mPa.s)	1,25 ± 0,19	1,21 ± 0,07

Esta formulação contendo dois ingredientes ativos, finasterida e minoxidil, apresentou características físico-químicas próximas às da formulação contendo somente finasterida (nanocápsulas de poli(ϵ -caprolactona) contendo 0,25% do ingrediente ativo), como, por exemplo, o diâmetro e o potencial zeta. No entanto, o pH se apresentou mais próximo do

valor neutro, provavelmente devido à presença do minoxidil em solução na fase aquosa externa.

A Figura 1 apresenta uma comparação entre o perfil granulométrico dos nanocapsóides de finasterida e minoxidil (0,20% de finasterida e 0,20% de minoxidil) da invenção e o das nanocápsulas de finasterida (0,25% de finasterida). Conforme observado, os nanocapsóides da invenção contendo a associação apresentam a população micrométrica ligeiramente diminuída em relação à nanométrica. Para facilitar essa visualização os perfis da triplicata de lote de cada formulação foram apresentados separadamente na Figura 1.

Para uma melhor avaliação das características morfológicas da formulação foi procedida à análise de microscopia eletrônica de transmissão como mostrado na Figura 2.

EXEMPLO 1.4: Ensaio para determinação da capacidade de recuperação capilar de nanocapsóides de finasterida e minoxidil da invenção

A melhoria na eficácia na capacidade de recuperação capilar pelo emprego da formulação de nanocapsóides contendo a associação dos fármacos finasterida e minoxidil da invenção foi averiguada por meio de um ensaio *in vivo* com esta formulação e comparando os resultados com o emprego da formulação de nanocápsulas contendo 0,25% de finasterida e com o emprego de uma formulação disponível no mercado, tendo indicação de ação antiandrogênica para tratamento de alopecia:

Pilexil® (Valeant), tendo como ativo o extrato de *Serenoa serrulata*.

Para a realização do ensaio, os animais da linhagem
5 B6CBAF1 foram tratados por uma semana com injeções subcutâneas
de testosterona e, na segunda semana, tiveram o dorso depilado
para o tratamento e determinação, assim, da capacidade de
recuperação capilar das formulações testadas. A Figura 3
apresenta essa comparação de tratamentos, através das fotos
10 dos animais mais representativos de cada grupo nos dias 1, 15
e 23; tratados com: (A) formulação de nanocápsulas contendo
0,25% de finasterida, como revelada no pedido co-pendente da
mesma Depositante do presente pedido; (B) formulação da
invenção contendo nanocapsóides compreendendo 0,20% de
15 finasterida e 0,20% de minoxidil; e (C) Pilexil®.

Conforme observado, a formulação da presente invenção
apresentou um resultado visual bastante superior ao do produto
do mercado para tratamento de alopecia androgênica (Pilexil®).

20

Quando comparada com a formulação de nanocápsulas contendo
0,25% de finasterida, o resultado foi ligeiramente superior.
Esse resultado pode ser mais bem constatado quando todos os
animais dos grupos foram analisados em conjunto. Pode-se
25 observar um recobrimento mais completo de pelos em todos os
animais do grupo tratado com a formulação da presente
invenção. Por sua vez, no grupo tratado com a formulação da
nanocápsulas contendo 0,25% de finasterida, alguns animais

ainda apresentaram algumas áreas sem recobrimento total pela nova pelagem.

A análise histopatológica, ilustrada na Figura 4, e a
5 contagem de células, ilustrada na Figura 5, a partir das
imagens das lâminas mostraram diferenças significativas entre
os grupos (ANOVA, $\alpha = 0,05$).

A formulação de nanocapsóides com associação dos fármacos
10 finasterida e minoxidil da presente invenção apresentou um
número de folículos por campo significativamente superior ao
da formulação de Pilexil®, sendo similar ao apresentado pela
formulação de nanocápsulas contendo 0,25% de finasterida
(ANOVA, $\alpha = 0,05$).

15 Embora os resultados visuais, através das fotografias de
acompanhamento de crescimento dos pelos empregando a
formulação de nanocapsóides contendo finasterida e minoxidil
da presente invenção, tenham se demonstrado ligeiramente
20 superiores em comparação aos apresentados com o emprego da
formulação de nanocápsulas contendo 0,25% de finasterida, os
resultados da contagem de células apontaram similaridade entre
estas duas formulações. Com isso, pode-se concluir que a
adição do minoxidil auxilia na aceleração do crescimento dos
25 pelos (renascimento), sem favorecer, contudo a evolução
(maturação) dos mesmos. Ou seja, o minoxidil acelera o
crescimento dos pelos, mas não reverte o quadro de involução
capilar que ocorre na alopecia androgênica, reversão esta que
é propiciada pela finasterida.

EXEMPLO 2: Composições farmacêuticas compreendendo os nanocapsóides de finasterida e minoxidil**Exemplo 2.A - Formulação na forma de solução tópica**

São preparados nanocapsóides de finasterida e minoxidil
5 como descrito no Exemplo 1.1. A solução tópica é preparada resultando na formulação da Tabela 3.

Tabela 3: Formulação na forma de solução tópica contendo a suspensão de nanocapsóides contendo 0,025% de finasterida e 0,20% de minoxidil

10

Componentes	Percentagem
Triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico	3,23
Monoestearato de sorbitano	0,77
Poli(ϵ -caprolactona)	1,00
Finasterida	0,025
Polissorbato 80	0,77
Minoxidil	0,20
Água destilada	94,005

Exemplo 2.B - Formulação na forma de gel tópico

São preparados nanocapsóides de finasterida e minoxidil
15 como descrito para o Exemplo 1.1.

As suspensões de nanocapsóides, preparadas como descrito no Exemplo 2.A, foram espessadas com 0,2 % de Carbopol 940®. Trietanolamina q.s. foi adicionada até obtenção de viscosidade

adequada para aplicação tópica. O gel resultante tem a formulação apresentada na Tabela 4.

Tabela 4: Formulação na forma de gel tópico contendo a suspensão de nanocapsóides contendo 0,05% de finasterida e 0,25% de minoxidil

Componentes	Porcentagem
Triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico	3,23
Monoestearato de sorbitano	0,77
Poli(ϵ -caprolactona)	1,00
Finasterida	0,05
Polissorbato 80	0,77
Carbopol 940	0,20
Água destilada	93,73
Trietanolamina	q.s.

EXEMPLO 2.C: Formulação na forma de loção tópica

10 Inicialmente é preparada a fase 1 conforme descrito no Exemplo 2.A, empregando a composição da fase 1 da Tabela 5. Separadamente, fundir os componentes da fase 2 em banho de água a 50 °C e retirar do aquecimento após fusão. Adicionar a fase 3 na fase 1 e dispersar sob agitação magnética constante.

15 Adicionar esta mistura das fases 1 e 3 sobre a fase 2 fundida e resfriada a 40 °C sob agitação mecânica moderada para evitar incorporação de ar.

Tabela 5: Formulação na forma de loção tópica contendo a suspensão de nanocapsóides contendo 0,1 % de finasterida e 0,3 % de minoxidil

Componentes fase 1	Porcentagem (%)
Triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico	3,23
Monoestearato de sorbitano	0,77
Poli(ε-caprolactona)	1,00
Finasterida	0,10
Polissorbato 80	0,77
Minoxidil	0,30
Água destilada	89,53
Componentes fase 2	Porcentagem (%)
Gordura de coco	2,0
propilparabeno	0,2
Metilparabeno	0,1
Componentes fase 3	Porcentagem (%)
Salcare SC91 (INCI: Poliacrilamida, e Isoparafina C13-14, e Laureth-7)	2,0

5

Todas as publicações e pedidos de patente mencionados na presente descrição são indicativos do nível daqueles especialistas na técnica à qual a invenção se refere. Todas as publicações e pedidos de patente são aqui incorporados a título de referência na mesma extensão como se cada publicação individual ou cada pedido de patente fosse especificamente e

10

individualmente indicado para ser incorporado a título de referência.

Apesar de certas concretizações terem sido descritas, elas
5 foram apresentadas como um modo exemplificativo somente, e não
há intenção de limitar o escopo da invenção. De fato, as novas
concretizações aqui descritas podem ser concretizadas em uma
variedade de outras formas; mais que isso, várias omissões,
substituições e mudanças na forma das concretizações aqui
10 descritas podem ser feitas sem se afastar do espírito da
invenção. As reivindicações que acompanham esta descrição e
suas equivalentes são consideradas como cobrindo tais formas
ou modificações na medida em que elas podem estar dentro do
escopo e espírito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Nanopartícula polimérica caracterizada por compreender os princípios ativos finasterida e minoxidil, sendo que dita nanopartícula é formada a partir da preparação de uma fase orgânica e uma fase aquosa, em que:
- (a) a Fase orgânica compreende: (i) um polímero hidrofóbico, (ii) um óleo fixo, (iii) pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, (iv) um solvente orgânico, (v) um co-solvente e (vi) finasterida; e
- (ii) a Fase aquosa compreende: (vii) pelo menos um tensoativo hidrofílico, (viii) minoxidil, e (ix) água.
2. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de estar na forma de nanocapsóide.
3. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito polímero hidrofóbico ser selecionado do grupo consistindo de polímeros vinílicos, poliésteres, poliamidas, poliuretanas e policarbonatos.
4. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de dito polímero hidrofóbico ser um polímero biodegradável do grupo dos poliésteres tendo ponto de fusão menor que 120°C.

5. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de dito polímero biodegradável do grupo dos poliésteres tendo ponto de fusão menor que 120°C ser selecionado do grupo consistindo de poli(lactídeo), poli(glicolídeo), copolímeros de poli(lactideo-co-glicolideo), policaprolactona, e copolímero de policaprolactona com um poliéster, com uma poliamida, com uma poliuretana ou com um polímero vinílico.
6. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de dita policaprolactona ser a poli(ϵ -caprolactona).
7. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito óleo fixo ser selecionado do grupo consistindo de óleo de canola, óleo de soja, óleo de oliva, triglicerídeos de cadeia média, e suas misturas.
8. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de ditos triglicerídios de cadeia média serem selecionados do grupo consistindo de triglicerídeo dos ácidos cáprico e caprílico, dicaprilocaprato de propilenoglicol, macrogolglicerídeos de oleíla, lauroila, linoleoila e suas misturas.
9. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito tensoativo lipofílico de baixo

EHL tem um valor na faixa de 3 a 6 e é selecionado do grupo consistindo de monoestearato de sorbitano, diestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, macrogolglicerídeos caprilocaproílico, lauratos de propileno glicol, caprilatos de propileno glicol, monoestearato de glicerila, oleatos de poliglicerila, e suas misturas.

10. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de dito tensoativo lipofílico de baixo EHL ser o monoestearato de sorbitano.

11. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito solvente orgânico ser um solvente que apresenta propriedades físico-químicas de interação intermolecular com a água e é selecionado do grupo que inclui acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dioxano, acetonitrila, metiletilcetona, e suas misturas.

12. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de dito solvente orgânico ser acetona.

13. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito co-solvente ser selecionado do grupo consistindo de metanol, etanol, propanol, e isopropanol, ou outro álcool, mono-, di-, tri-, ou polihidroxiado, glicerol, sorbitol, polietilenoglicol, manitol, e propilenoglicol.

14. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de dito co-solvente ser o etanol.

15. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito tensoativo hidrofílico ser selecionado do grupo consistindo de polímeros polioxigenados, tensoativo iônico e tensoativo neutro.

16. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de dito tensoativo hidrofílico ser um tensoativo neutro selecionado do grupo consistindo de polissorbato 20, 60 ou 80, estearato de macrogol, cetostearyl éter de macrogol, lauril éter de macrogol, oleil éter de macrogol, oleato de macrogol, polioxil óleo de mamona, polioxil óleo de mamona hidrogenado, e suas misturas.

17. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de dito tensoativo hidrofílico neutro ser o polissorbato 80.

18. Suspensão aquosa de nanopartículas poliméricas como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, dita suspensão sendo caracterizada pelo fato de compreender:

(i) uma fase orgânica contendo: (a) de 0,001% a 80,0% (p/p) de finasterida, (b) de 0,01% a 30,0% (p/p) de um polímero hidrofóbico, (c) de 0,01% a 50,0% (p/p)

de um óleo fixo, (d) de 0,01% a 50,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, (e) de 10% a 80% (p/p) de solvente orgânico, e (f) de 0,001% a 50% (p/p) de um co-solvente; e

- 5 (ii) uma fase aquosa contendo (g) de 0,001% a 80,0% (p/p) de minoxidil, (h) de 0,05% a 20,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo hidrofílico e (i) de 10% a 90% (p/p) de água.

10 19. Suspensão aquosa de nanopartículas poliméricas de acordo com a reivindicação 18, dita suspensão sendo caracterizada pelo fato de compreender:

- (i) uma fase orgânica contendo: (a) de 0,005% a 50,0% (p/p) de finasterida; (b) de 0,05% a 20,0% (p/p) de poli(ϵ -caprolactona); (c) de 0,05% a 20,0% (p/p) de triglicerídios de cadeia média; (d) de 0,05% a 20,0% (p/p) de monoestearato de sorbitano; (e) de 10% a 80% (p/p) de acetona; e (f) de 0,001% a 50% (p/p) de etanol; e
- 15
- 20 (ii) uma fase aquosa contendo: (g) de 0,005% a 50,0% (p/p) de minoxidil; (h) de 0,05% a 20,0% (p/p) de polissorbato 80; e (i) de 10% a 90% (p/p) de água.

20. Composição farmacêutica para o tratamento de alopecia
25 caracterizada por compreender:

- (A) nanocapsóides como definidos em qualquer das reivindicações 1 a 17, ditos nanocapsóides

compreendendo (a) de 0,01% a 2,5% (p/p) de finasterida; (b) de 0,01% a 10,0% (p/p) de minoxidil; (c) de 0,1% a 10,0% (p/p) de um polímero hidrofóbico; (d) de 0,1% a 5,0% (p/p) de um óleo fixo; (e) de 0,1% a 5,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL; (f) de 0,001% a 10% (p/p) de um tensoativo hidrofílico; e

(B) um veículo farmacêuticamente aceitável, sendo que as quantidades dos componentes dos nanocapsóides estão em percentagem da formulação final e os ditos nanocapsóides estão dispersos no dito veículo farmacêuticamente aceitável.

21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de: dito polímero hidrofóbico ser a poli(ϵ -caprolactona), dito óleo fixo ser triglicerídios de cadeia média, dito tensoativo lipofílico de baixo EHL ser monoestearato de sorbitano e dito tensoativo hidrofílico ser polissorbato 80.

22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizada pelo fato de compreender nanocapsóides dispersos em um veículo farmacêuticamente aceitável contendo de 0,01 a 1,0% (p/p) de finasterida e de 0,01 a 2,0% (p/p) de minoxidil.

23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de ser de administração tópica e de estar na forma de solução, de gel ou de loção.

5 24. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 20, 21, 22 ou 23, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente aditivos selecionados de dispersantes, tensoativos, agentes hidratantes, agentes emolientes, espessantes, sequestrantes, conservantes, antioxidantes,
10 fragrâncias e semelhantes.

25. Processo de preparação de nanopartículas poliméricas definidas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, dito processo sendo caracterizado pelo fato de compreender
15 as etapas de:

- (i) preparação de uma fase orgânica pela dissolução do polímero hidrofóbico e da finasterida, um óleo fixo, pelo menos um tensoativo de baixo EHL, em um solvente orgânico e um co-solvente;
- 20 (ii) preparação da fase aquosa pela dissolução de minoxidil, de pelo menos um tensoativo hidrofílico preferencialmente neutro, em água;
- (iii) injeção da fase orgânica na fase aquosa para permitir a formação da emulsão primária de nanopartículas na
25 interface das duas fases, sendo a mistura mantida sob agitação por um tempo suficiente para o encapsulamento adequado dos ingredientes ativos;

(iv) remoção de pelo menos um solvente orgânico e recuperação da fase aquosa contendo os nanocapsóides.

26. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que dito polímero hidrofóbico ser selecionado do grupo consistindo de polímeros vinílicos, poliésteres, poliamidas, poliuretanas e policarbonatos.

27. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que dito poliéster tem ponto de fusão menor que 120°C ser selecionado do grupo consistindo de poli(lactídeo), poli(glicolídeo), copolímeros de poli(lactideo-co-glicolideo), policaprolactona, e copolímero de policaprolactona com um poliéster, com uma poliamida, com uma poliuretana ou com um polímero vinílico.

28. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que os nanocapsóides de finasterida e minoxidil são obtidos pelo método de deposição interfacial de polímero pré-formado, sendo que em uma primeira etapa é feita a dissolução da finasterida, do polímero hidrofóbico, do óleo fixo e do pelo menos um tensoativo de baixo EHL em uma mistura do solvente orgânico e do co-solvente para formar a fase orgânica; e em uma segunda etapa é feita a dissolução do minoxidil e do pelo menos um tensoativo hidrofílico em água para formar a fase aquosa.

29. Uso dos nanocapsóides como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 17 caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da alopecia.

Figura 1

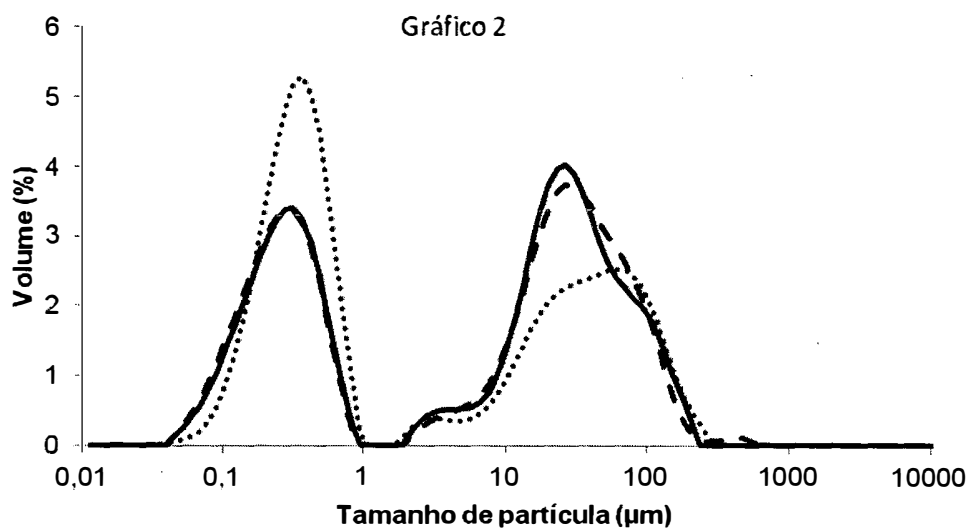
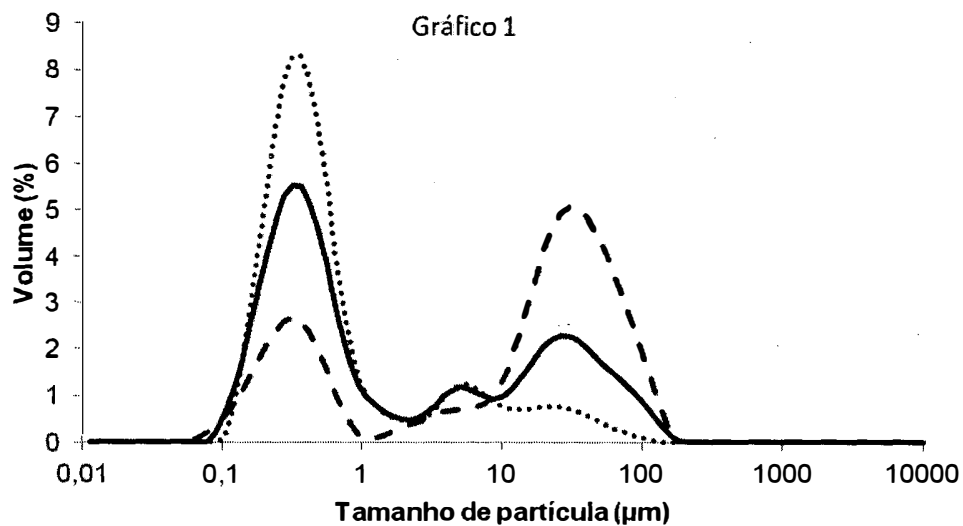


Figura 2

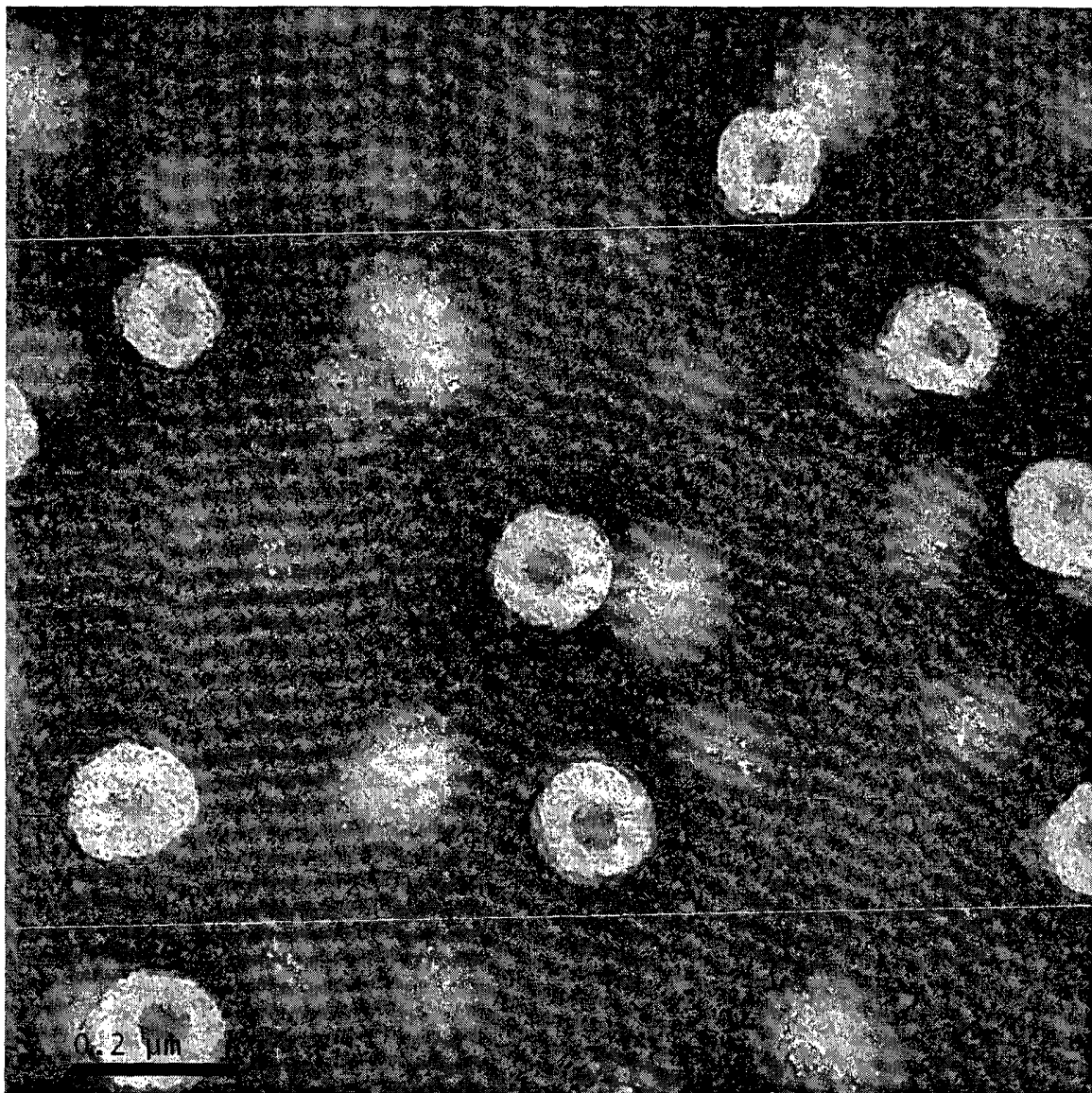


Figura 3

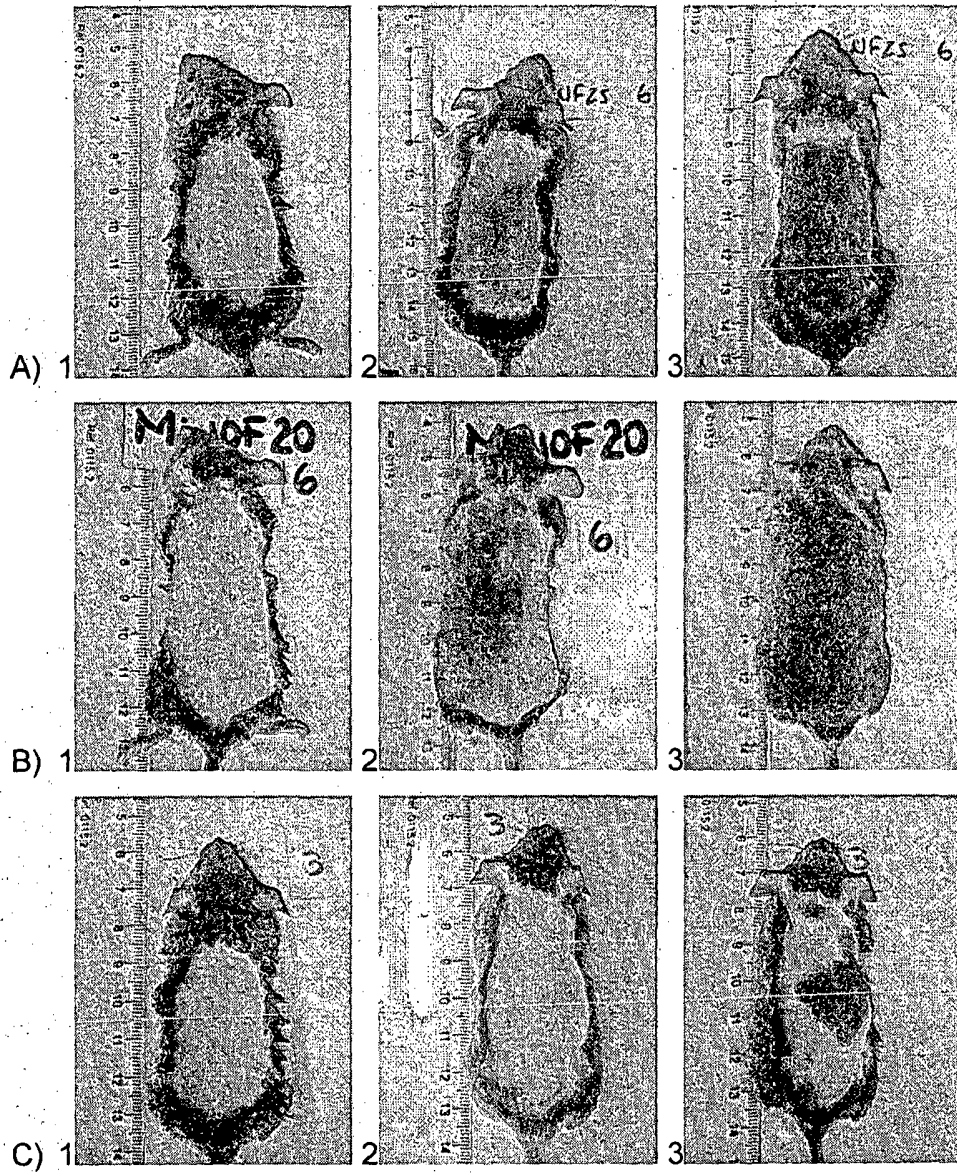


Figura 4

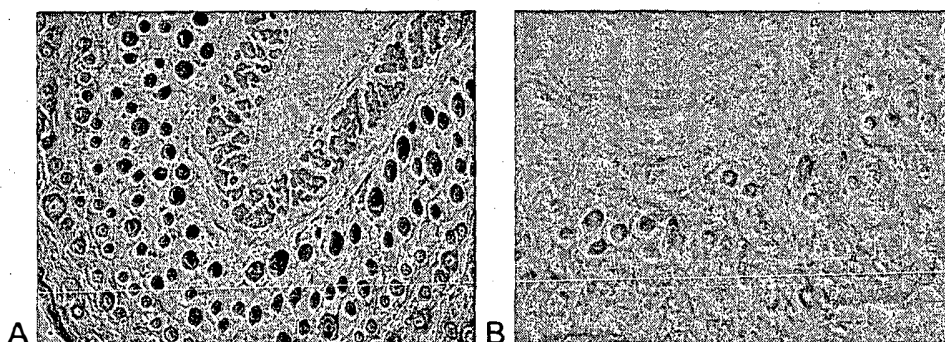
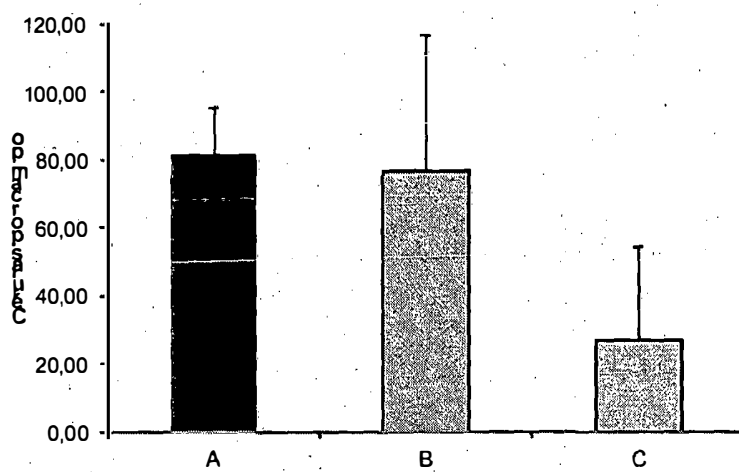


Figura 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2013/000335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/51 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/10 (2006.01), A61K31/58 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), A61P17/14 (2006.01), B82Y5/00 (2011.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K9, A61K31, A61P17, B82Y		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Banco de Patentes Brasileiro (SINPI), Science Direct, Google		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Espacenet, WPI, Index Chemicus, Chemical Abstracts		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005000258 A1 (YANG HYE JIN [KR]) 06 January 2005 (2005-01-06) The whole document	1 a 29
Y	Jongwon Shim, Hyung Seok Kang, Won-Seok Park, Sang-Hun Han, Junoh Kim, Ih-Seop Chang, Transdermal delivery of mixnoxidil with block copolymer nanoparticles Journal of Controlled Release 97 (2004) 477-484. The whole document	1 a 29
Y	Sílvia S. Guterres, Marta P. Alves and Adriana R. Pohlmann, Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications, Drug Target Insights 2007: 2 147-157. The whole document	1 a 29
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 04/11/2013		Date of mailing of the international search report 22/11/2013
Name and mailing address of the ISA/		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BR2013/000335

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 201111,7045 A1 (FUJIFILM CORP [JP]) 19 May 2011 (2011-05-19) The whole document	1 a 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2013/000335

WO 2005000258 A1	2005-01-06	CN 1812764 A	2006-08-02
		CN 100539988 C	2009-09-16
		JP 2007520576 A	2007-07-26
		JP 4939936 B2	2012-05-30
		KR 20050087567 A	2005-08-31
		KR 100551989 B1	2006-02-20
		KR 20050054012 A	2005-06-10
		KR 100967113 B1	2010-07-05
		KR 20050119442 A	2005-12-21
		KR 101054728 B1	2011-08-05
		KR 20050119444 A	2005-12-21
		KR 101054731 B1	2011-08-05
-----	-----	-----	-----
US 2011117045 A1	2011-05-19	JP 2008201767 A	2008-09-04
		US 8303942 B2	2012-11-06
		US 2008175807 A1	2008-07-24
-----	-----	-----	-----

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional N°

PCT/BR2013/000335

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

A61K9/51 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/10 (2006.01), A61K31/58 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), A61P17/14 (2006.01), B82Y5/00 (2011.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

A61K9, A61K31, A61P17, B82Y

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Banco de Patentes Brasileiro (SINPI), Science Direct, Google

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

Espacenet, WPI, Index Chemicus, Chemical Abstracts

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
Y	WO 2005000258 A1 (YANG HYE JIN [KR]) 06 janeiro 2005 (2005-01-06) Todo o documento	1 a 29
Y	Jongwon Shim, Hyung Seok Kang, Won-Seok Park, Sang-Hun Han, Junoh Kim, Ih-Seop Chang, Transdermal delivery of mixnoxidil with block copolymer nanoparticles Journal of Controlled Release 97 (2004) 477-484. Todo o documento	1 a 29
Y	Silvia S. Guterres, Marta P. Alves and Adriana R. Pohlmann, Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications, Drug Target Insights 2007: 2 147-157. Todo o documento	1 a 29

 Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.
 "E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional
 "L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial
 "O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.
 "P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não confita como depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

04/11/2013

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

221113

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA
 PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 Rua Sao Bento nº 1, 17º andar
 cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ
 +55 21 3037-3663

N° de fax:

Funcionário autorizado

Luiz Eduardo Kaercher

N° de telefone:

+55 21 3037-3493/3742

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional N°

PCT/BR2013/000335

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
A	US 2011117045 A1 (FUJIFILM CORP [JP]) 19 maio 2011 (2011-05-19) Todo o documento. -----	1 a 29

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Informação relativa a membros da família de patentes

Depósito internacional Nº

PCT/BR2013/000335

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
WO 2005000258 A1	2005-01-06	CN 1812764 A	2006-08-02
		CN 100539988 C	2009-09-16
		JP 2007520576 A	2007-07-26
		JP 4939936 B2	2012-05-30
		KR 20050087567 A	2005-08-31
		KR 100551989 B1	2006-02-20
		KR 20050054012 A	2005-06-10
		KR 100967113 B1	2010-07-05
		KR 20050119442 A	2005-12-21
		KR 101054728 B1	2011-08-05
		KR 20050119444 A	2005-12-21
KR 101054731 B1	2011-08-05		
US 2011117045 A1	2011-05-19	JP 2008201767 A	2008-09-04
		US 8303942 B2	2012-11-06
		US 2008175807 A1	2008-07-24