

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

**(21) BR 10 2012 022034-2 A2**

(22) Data de Depósito: 31/08/2012  
(43) Data da Publicação: 19/08/2014  
(RPI 2276)



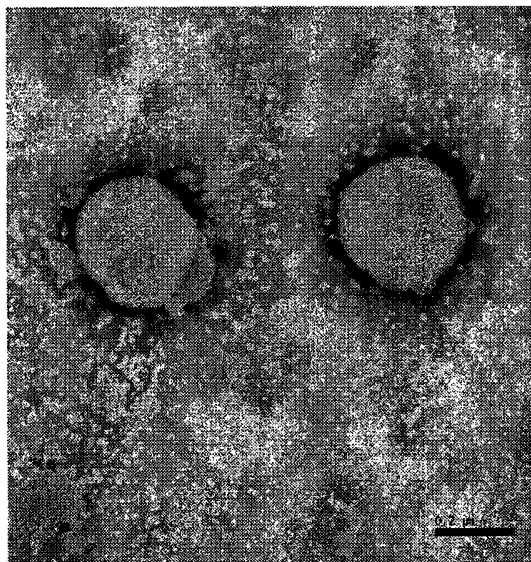
**(51) Int.Cl.:**  
A61K 31/56  
A61K 9/51  
A61P 17/14

**(54) Título:** NANOPARTÍCULA POLIMÉRICA DE FINASTERIDA, SUSPENSÃO AQUOSA CONTENDO A MESMA, COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE ALOPECIA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE DITA COMPOSIÇÃO, E SEU USO

**(73) Titular(es):** Biolab Sanus Farmacêutica Ltda., Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

**(72) Inventor(es):** Adriana Raffin Pohlmann, Denise Soledade Jornada, Silvia Stanisquaski Guterres

**(57) Resumo:** NANOPARTÍCULA POLIMÉRICA DE FINASTERIDA, SUSPENSÃO AQUOSA CONTENDO A MESMA, COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE ALOPECIA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE DITA COMPOSIÇÃO, E SEU USO A presente invenção objetiva proporcionar uma composição farmacêutica para o tratamento da alopecia, dita composição compreendendo nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocápsulas, contendo finasterida, aditivos e veículo farmacêuticamente aceitáveis, bem como uso das nanopartículas para preparar dita composição para o tratamento da alopecia. A invenção ainda inclui um processo de preparação de nanocápsulas de finasterida apropriadas para uma composição de veiculação tópica para o tratamento de alopecia.



**NANOPARTÍCULA POLIMÉRICA DE FINASTERIDA, SUSPENSÃO AQUOSA  
CONTENDO A MESMA, COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE ALOPECIA,  
PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE DITA COMPOSIÇÃO, 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 nanocápsulas, contendo  
10 finasterida, aditivos e veículo farmacêuticamente aceitáveis, bem como uso das nanopartículas para preparar dita composição para o tratamento da alopecia. A invenção ainda inclui um processo de preparação de nanocápsulas de finasterida apropriadas para uma composição de veiculação tópica para o  
15 tratamento de alopecia

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A queda capilar, também chamada de calvície, pode se manifestar de formas variadas. Ela pode ser irreversível nos  
20 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 tratamento farmacológico, de tipo de alimentação, de estresse fisiológico ou psicológico, de infecção fúngica, de  
25 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 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 5 sanguíneos que irrigam o folículo piloso (evitando uma ação sistêmica). Assim, para que uma formulação seja efetiva, é 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 10 in men with androgenetic alopecia". Journal of the American Academy of Dermatology, 1999, v. 41, n. 4, p. 550-554).

A alopecia androgênica é a transformação do folículo capilar maduro (terminal) em um folículo imaturo (*velus*) 15 através de sucessivos ciclos capilares com um encurtamento no tempo da fase anágena. Dessa forma, devido à redução no tempo 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 20 androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla". Journal Of Dermatological Science, 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 25 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).

10

Através da ação da enzima 5 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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).

10

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).

25

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  
5 (b) o medicamento baseado em alfaestradiol, comercializado sob o nome de marca Avicis®, na forma de solução a 0,025%.

O princípio ativo (finasterida) apresenta diversas dificuldades de estabilidade, biodisponibilidade e de  
10 formulação que são resultantes de sua propriedade físico-química e biológica/fisiológica. Para resolver ou reduzir as características negativas do princípio ativo, pesquisou-se alternativas para "proteger contra sua degradação" ou para "aumentar a sua solubilidade".

15

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.  
20 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  
25 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, 5 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 10 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.

15 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 20 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. 25 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  
5 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  
10 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  
15 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  
20 (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  
25 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 5  
carreadores de fármacos nos folículos pilosos.

Até o presente momento, poucos trabalhos da literatura relatam a veiculação da finasterida em sistemas 10  
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 15  
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.

20

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 25  
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 ativos.

No documento WO2005000258, de titularidade de Amorepacific Corporation, são descritas nanopartículas poliméricas auto-montadas compreendendo um polímero anfifílico e um ingrediente fisiologicamente ativo; sendo que o polímero anfifílico  
5 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 ser a finasterida (como especificado na reivindicação 10; ver também  
10 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 a instabilidade coloidal causadora da precipitação ou floculação que ocorre  
15 quando é utilizado um polímero hidrofóbico na preparação das nanopartículas.

No entanto, é desejável o emprego de um homopolímero que é tecnicamente menos complexo, e mais simples de se obter do que  
20 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.

25

Além disso, o uso de copolímeros em bloco que são 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 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.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção objetiva proporcionar uma composição farmacêutica para o tratamento tópico da alopecia, dita composição compreendendo nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocápsulas, contendo finasterida, aditivos e veículo farmacêuticamente aceitáveis. A invenção ainda inclui um processo de preparação de nanocápsulas de finasterida apropriadas para uma composição de veiculação tópica para o tratamento de alopecia.

Uma primeira concretização da invenção diz respeito a uma composição farmacêutica de uso tópico compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocápsulas de finasterida, estavelmente dispersas em um veículo farmacêuticamente aceitável; e opcionalmente contendo aditivos.

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

- a Fase orgânica compreende: (a) um polímero hidrofóbico, (b) um óleo ou a mistura de óleos, (c) pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, (d) um solvente, e (e) finasterida; e

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

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

O processo de preparação da composição da invenção compreende dois estágios. O primeiro estágio, referente à preparação das nanopartículas poliméricas, preferencialmente as nanocápsulas, da invenção compreende as etapas de: (i) preparação da fase orgânica pela dissolução do polímero hidrofóbico e da finasterida, um óleo ou a mistura de óleos, pelo menos um tensoativo de baixo EHL, em um solvente orgânico; (ii) preparação da fase aquosa pela mistura, de pelo menos um tensoativo hidrofílico, preferencialmente neutro, em água; (iii) injeção da fase orgânica na fase aquosa para permitir a formação instantânea de nanoestruturas pela difusão da fase orgânica no meio, sendo a mistura mantida sob agitação por um tempo suficiente para que tal difusão propicie o encapsulamento adequado da finasterida; (iv) remoção do solvente orgânico para permitir a recuperação da fase aquosa contendo as nanocápsulas.

Após a preparação das nanocápsulas, elas são suspensas em um veículo apropriado, opcionalmente, contendo aditivos, tais como, dispersantes, hidratantes, agentes emolientes, espessantes, sequestrantes, conservantes, antioxidantes, 5 fragrâncias e semelhantes.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 mostra microscopia eletrônica de transmissão das nanocápsulas contendo finasterida (NF25). A barra preta no 10 canto direito da imagem representa 0,2 micrômetros.

A Figura 2 mostra concentrações de finasterida ao longo de 30 dias determinadas em alíquotas das nanocápsulas em repouso (em cinza) e em alíquota que foi agitada (em preto) antes de 15 proceder à coleta (ambas de um mesmo lote).

A Figura 3 mostra fotografias dos animais no primeiro dia (coluna 1), após 15 dias (coluna 2) e 23 dias (coluna 3) de tratamento para os grupos tratados com: NF25 (A); NEF25 (B); 20 suspensão do fármaco em água (C) e água (D).

A Figura 4 mostra a análise histopatológica dos grupos: NF25 (A), NEF25 (B), C2+ (C) e C- (D).

25 A Figura 5 mostra o número de folículos maduros por campo histológico analisado (n=12) para os tratamentos C- (água), C2+ (fármaco livre), NEF25 (nanoemulsão) e NF25 (nanocápsulas).

A Figura 6 mostra a distribuição do tamanho de partícula (difratometria de laser) por volume para a formulação NPXF05.

A Figura 7 mostra a Análise da percentagem de fármaco remanescente no sobrenadante das formulações (triplicata de lotes) NF25 (A) e NPXF05 (B), deixadas em repouso por 30 dias.

A Figura 8 mostra a Fotografia dos animais no dia 0 (foto 1) e com 15 dias (foto 2) e 23 dias (foto 3) de tratamento para os grupos tratados com NF25 (A) e NPXF05 (B).

A Figura 9 mostra a análise histopatológica da pele retirada do dorso dos animais após 23 dias de tratamento com: NPXF05 (A) e NF25 (B).

15

A Figura 10 mostra o número médio de folículos maduros por campo histológico analisado para os animais tratados com a formulação NF25 (A) e com a formulação NPXF05 (B).

20

#### 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 nanocápsulas de finasterida, veículos farmacêuticamente aceitáveis; e opcionalmente contendo aditivos.

25

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

5 A finasterida é um azo-esteróide sintético com potente ação antagonista seletiva sobre a enzima  $5\alpha$ -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  
10 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,  
15 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  
20 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  
25 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  
5 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).

10

A presente invenção evita as desvantagens e efeitos  
adversos associados com a administração sistêmica de  
finasterida, ao propor uma composição farmacêutica de  
aplicação tópica de finasterida para o tratamento de alopecia.

15

A invenção se baseia na preparação de nanocápsulas de  
finasterida, por meio de um método de deposição interfacial de  
polímero pré-formado, no qual é primeiramente feita a  
dissolução da finasterida, de um polímero hidrofóbico, de pelo  
20 menos um óleo ou a mistura de óleos, e de pelo menos um  
tensoativo de baixo EHL (Equilíbrio Hidrófilo Lipófilo), em um  
solvente orgânico, para formar a fase orgânica; e a mistura de  
pelo menos um tensoativo hidrofílico, preferencialmente  
neutro, em água, para formar a fase aquosa.

25

A invenção é particularmente dirigida para a preparação de  
nanopartículas poliméricas realizada, preferencialmente, pelo  
método de auto-organização de nanocápsulas a partir de  
soluções com conseqüente deposição interfacial de polímero,

devido à sua insolubilidade tanto na fase interna quanto na fase externa das dispersões coloidais. No entanto, deve ficar claro que outros métodos podem ser usados para a produção das nanocápsulas da invenção.

5

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

- a Fase orgânica compreende: (a) um polímero hidrofóbico,
- 10 (b) um óleo ou a mistura de óleos, (c) pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, (d) um solvente, e (e) finasterida; e
- a Fase aquosa compreende: (a) pelo menos um tensoativo hidrofílico, e (b) água.

15 O dito polímero utilizado para encapsular a finasterida é um polímero hidrofóbico selecionado do grupo consistindo de polímeros vinílicos, poliésteres, poliamidas, poliuretanas, polímeros acrílicos e policarbonatos. Preferencialmente, o polímero hidrofóbico empregado é um polímero biodegradável do

20 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

25 poliéster, com uma poliamida, com uma poliuretana ou com um polímero vinílico, e mais preferencialmente ainda, é a poli( $\epsilon$ -caprolactona).

O óleo ou a mistura de óleos utilizado na fase orgânica da preparação das nanocápsulas da invenção é selecionado do grupo consistindo de triglicerídeos de cadeia média, óleo de canola, óleo de soja, óleo de oliva, óleo de arroz, óleo de semente de uva, óleo de peixe, óleo de linhaça, e óleos essenciais.

São preferencialmente utilizados os triglicerídeos de cadeia média; onde, dentre os triglicerídeos de cadeia média, são selecionados aqueles do grupo de triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico, dicaprilocaprato de propilenoglicol, macroglicerídeos de oleíla, lauroila, linoleoila e suas misturas. Dentre os óleos essenciais são selecionados aqueles do grupo de linalol, farnesol e suas misturas.

Em uma primeira concretização da invenção, são preferencialmente utilizados os triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico.

E, em uma segunda concretização da presente invenção, é preferencialmente utilizada a mistura de triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico e de Unistab® S-69. O Unistab® S-69 é uma mistura de linalol e farnesol, mistura de óleos essenciais disponível no mercado.

A segunda concretização da invenção visa aumentar a encapsulação da finasterida por meio da adição de um novo óleo na composição do núcleo lipídico da formulação, no qual a sua solubilidade seja maior que no triglicerídeo caprílico e cáprico. Para tanto, foi empregada, como preferencial, uma

mistura comercial, Unistab S-69®, composta por farnesol e linalol, na qual a solubilidade da finasterida é de aproximadamente 90 mg/mL (doseamento feito por CLAE). O farnesol é um álcool sesquiterpênico e o linalol um álcool  
5 terpênico, ambos são encontrados em diversos óleos essenciais, são insolúveis em água, mas miscíveis em outros óleos e solventes orgânicos como a acetona e o etanol. Por ser volátil, o Unistab S-69® foi misturado aos triglicerídeos na proporção de 2,3:1 (v/v) (Unistab S-69®:triglicerídeos).  
10 Embora essa proporção, considerando a saturação da finasterida no Unistab S-69®, pudesse ser empregada na preparação de uma formulação com concentração de fármaco de até 2,0 mg/mL, devido à volatilidade do Unistab S-69® e consequente perda do óleo por arraste de vapor durante o processo de evaporação de  
15 solvente por pressão reduzida, foi preparada uma formulação com concentração de finasterida de 0,5 mg/mL, de forma a assegurar a característica nanométrica do sistema. Essa formulação composta de um novo núcleo lipídico constitui a segunda concretização da invenção.

20

O dito tensoativo lipofílico empregado na fase orgânica de preparação das nanopartículas poliméricas da invenção é um tensoativo de baixo EHL, preferencialmente com um valor na faixa de 3 a 6, sendo líquidos ou sólidos, preferencialmente  
25 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, monoestearato de glicerila, oleatos de poliglicerila, ou suas

misturas. Preferencialmente, o tensoativo lipofílico utilizado na fase orgânica da invenção é o monoestearato de sorbitano.

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

15

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 seguir são apresentadas concretizações específicas da 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  
5 reveladas, serão sugestivas aos especialistas na técnica e devem estar incluídas dentro do espírito e alcance desta descrição e escopo das reivindicações que a acompanham.

A suspensão aquosa de nanopartículas poliméricas  
10 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 ou uma  
15 mistura de óleos, (d) de 0,01% a 50,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, preferencialmente sólido, e (e) de 10% a 80% (p/p) de um solvente orgânico; e

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

20 Em uma primeira formulação preferencial da suspensão aquosa, as nanopartículas poliméricas, preferencialmente nanocápsulas, 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  
25 hidrofóbico, preferencialmente poli( $\epsilon$ -caprolactona); (c) de 0,05% a 20,0% (p/p) de um óleo, 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 (e) de 10% a 80% (p/p) de um solvente orgânico, preferencialmente a acetona; e

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

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

- 10 - 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( $\epsilon$ -caprolactona); (c) de 0,05% a 20,0% (p/p) de uma mistura de óleos, preferencialmente a mistura de triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico, com
- 15 linalol e farnesol (Unistab® S-69); (d) de 0,05% a 20,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo lipofílico, preferencialmente o monoestearato de sorbitano; e (e) de 10% a 80% (p/p) de um solvente orgânico, preferencialmente a acetona; e

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

A composição farmacêutica para o tratamento de alopecia contém: (A) as nanocápsulas da presente invenção,

- 25 compreendendo: (a) de 0,01% a 2,5% (p/p) de finasterida; (b) de 0,1% a 10,0% (p/p) de um polímero hidrofóbico, preferencialmente a poli( $\epsilon$ -caprolactona); (c) de 0,1% a 5,0% (p/p) de um óleo e/ou uma mistura de óleos, preferencialmente triglicerídeos de cadeia média e/ou da mistura de

triglicerídeos de cadeia média com Unistab® S-69; (d) de 0,1% a 5,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, preferencialmente o monoestearato de sorbitano; (e) de 0,001% a 10% (p/p) de um tensoativo hidrofílico, preferencialmente o polissorbato 80; e (B) um veículo farmacologicamente aceitável, sendo que as quantidades dos componentes das nanocápsulas estão em percentagem da formulação final e as ditas nanocápsulas estão dispersos no dito veículo farmacologicamente aceitável.

10

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

15

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

20

A seguir são apresentadas concretizações específicas da 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 descrição e escopo das reivindicações que a acompanham.

25



**EXEMPLO 1: Nanocápsulas da invenção contendo 0,25% de finasterida - primeira concretização da invenção**

**EXEMPLO 1.1: Preparação das nanocápsulas de finasterida de acordo com uma primeira concretização da invenção (NF25)**

5 As suspensões de nanocápsulas de finasterida foram preparadas a partir de uma fase orgânica e de uma fase aquosa, empregando-se a composição descrita na Tabela 1.

**Tabela 1.** Composição das suspensões de nanocápsulas de poli( $\epsilon$ -caprolactona) contendo 0,25% de finasterida, preparadas de  
10 acordo com a primeira concretização da invenção [NF25]

<b>Fase orgânica</b>	<b>Quantidade</b>
Triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico	3,30 mL
Monoestearato de sorbitano	770 mg
Poli( $\epsilon$ -caprolactona)	1000 mg
Acetona	250 mL
Finasterida	250 mg
<b>Fase aquosa</b>	<b>Quantidade</b>
Polissorbato 80	770 mg
Água destilada	500 mL

15 O polímero (Poli( $\epsilon$ -caprolactona)) foi solubilizado na fase orgânica juntamente com a finasterida, os triglicerídeos de ácido cáprico e caprílico e o tensoativo de baixo EHL (monoestearato de sorbitano), sob aquecimento moderado entre

20°C e 40°C, preferencialmente a 40°C, empregando acetona como solvente. O tensoativo neutro (polissorbato 80) foi dissolvido em água para formar a fase aquosa. Após a solubilização de todos os componentes da fase orgânica e da fase aquosa, a fase orgânica foi injetada, com auxílio de um funil, sobre a fase aquosa.

Após a formação da emulsão primária de nanocápsulas da invenção, a mesma foi mantida sob agitação moderada durante 10 minutos e, então, concentrada a um volume final de 100 mL, em 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 do excesso de água, para ajuste da concentração final de finasterida. Essa formulação foi chamada de NF25.

**EXEMPLO 1.2:** Preparação de nanoemulsão de finasterida (NEF25)

Para fins de comparação, também foi preparada uma formulação de nanoemulsão de finasterida a uma concentração de 0,25%. O método de preparação foi idêntico ao das nanocápsulas de finasterida (NF25), excluindo-se, contudo, o polímero (Poli( $\epsilon$ -caprolactona)). A Tabela 2 apresenta a composição dessa formulação, que foi denominada NEF25.

**Tabela 2.** Composição de nanoemulsão contendo 0,25% de finasterida (NEF25)

Fase orgânica	Quantidade
Triglicerídeos de ácidos	3,30 mL

cáprico e caprílico	
Monoestearato de sorbitano	770 mg
Acetona	250 mL
Finasterida	250 mg
<b>Fase aquosa</b>	<b>Quantidade</b>
Polissorbato 80	770 mg
Água destilada	500 mL

**EXEMPLO 1.3:** Caracterização físico-química das nanocápsulas de finasterida 0,25% de acordo com a primeira concretização da invenção

5 A. Determinação do pH

A determinação de pH foi realizada em potenciômetro calibrado com solução tampão pH 4,0 e 7,0, diretamente nas suspensões.

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

Para a determinação do diâmetro e da polidispersão das nanopartículas em suspensão através de espalhamento de luz dinâmico utilizou-se o equipamento Zetasizer® nano-ZS modelo  
 15 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 na formulação de nanopartículas foram realizadas análises através de difração de laser (Mastersizer 5 2000, Malvern, UK), técnica capaz de medir partículas numa ampla faixa de diâmetros (0,02 a 2000  $\mu\text{m}$ ). As análises foram realizadas por adição de uma amostra da formulação no acessório de dispersão contendo cerca de 100 mL de água 10 destilada. O montante adicionado foi aquele suficiente para atingir uma obscuração entre 0,02 e 0,10. Para evitar interferências o sinal de fundo foi medido antes da análise.

D. Potencial zeta

15 O potencial zeta das suspensões de nanocápsulas foi determinado através da metodologia de eletroforese empregando o 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 20  $\mu\text{m}$ , Millipore Millex-HP) e os resultados foram obtidos através da média de três determinações.

E. Viscosidade

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

**Resultados:**

A tabela abaixo (Tabela 3) apresenta os valores obtidos de pH, diâmetro, índice de polidispersão, potencial zeta e viscosidade da formulação de nanocápsulas de finasterida (NF25), da primeira concretização da invenção. As formulações (triplicata de lotes) mostraram-se macroscopicamente homogêneas, com um aspecto leitoso e, quando diluídas, apresentaram um tom azulado (efeito Tyndall), evidenciando a presença de pelo menos uma população nanoparticulada.

10

**Tabela 3.** pH, diâmetro médio, índice de polidispersão, potencial zeta e viscosidade das formulações de nanocápsulas de finasterida (NF25).

Parâmetros	NF25
pH	4,6 ± 0,1
Diâmetro médio (nm)	222 ± 3
Índice de polidispersão	0,14 ± 0,03
Potencial zeta (mV)	- 14,6 ± 0,6
Viscosidade (mPa.s)	1,21 ± 0,07
Concentração de finasterida (%)	0,25

15

O pH da suspensão de nanocápsulas contendo finasterida (NF25) situou-se em torno de 4,5. Adicionalmente, essa faixa de pH é adequada para a administração cutânea segundo a literatura (SZNITOWSKA et al., 2001).

As suspensões apresentaram diâmetro de aproximadamente 220 nm com um índice de polidispersão de 0,14. Até o presente momento, um dos poucos relatos da literatura de sistemas particulados para aplicação tópica folicular contendo 5 finasterida refere-se a formulações microparticuladas de lipossomas e nisossomas que apresentam tamanho de partícula de 1,9 e 4,4  $\mu\text{m}$ , respectivamente (TABBAKHIAN et al., 2006). Assim, as formulações contendo finasterida (NF25) desenvolvidas na presente invenção, apresentam diâmetro 10 reduzido (em escala nanométrica) e estreita distribuição das partículas, conforme demonstrado através do baixo índice de polidispersão ( $< 0,2$ ).

O potencial zeta médio (para a triplicata de formulações) 15 foi de aproximadamente -14 mV. Esses valores são decorrentes do revestimento das partículas pelo tensoativo polissorbato 80 utilizado na fase aquosa da formulação, o qual evita a coalescência do sistema através de impedimento estéreo.

#### 20 **EXEMPLO 1.4:** Microscopia eletrônica de transmissão

Para uma melhor avaliação das características morfológicas das suspensões das nanocápsulas de finasterida foi procedida à análise de microscopia eletrônica de transmissão

25 A análise foi realizada 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 (Figura 1).

**EXEMPLO 1.5:** Estudo da estabilidade das nanocápsulas de finasterida da primeira concretização da invenção

Para a determinação da estabilidade das nanocápsulas de finasterida (NF25), foram avaliados:

A. Doseamento da finasterida nas nanocápsulas

As suspensões de nanocápsulas foram tratadas com acetonitrila em ultrasson (por 30 minutos) ocasionando a dissolução dos componentes da formulação. O doseamento da finasterida foi realizado através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

15

As análises foram realizadas em cromatógrafo Perkin Elmer Series 200, utilizando-se detector ultravioleta visível 210 nm, coluna LiChrospher 100 RP-18 (5 $\mu$ m, 250 x 4 mm), pré-coluna do mesmo material (5  $\mu$ m) e fase móvel isocrática de acetonitrila: água (75:25), fluxo de 1 mL/min e volume de injeção de 100  $\mu$ L.

B. Verificação da presença de cristais

Quando a concentração de um fármaco excede sua solubilidade no óleo, utilizado como núcleo das nanocápsulas, pode ocorrer formação simultânea de nanocristais, os quais podem apresentar o mesmo raio hidrodinâmico das nanocápsulas formadas, gerando assim uma distribuição de tamanho estreita, que não se diferencia em relação à das nanocápsulas.

Adicionalmente, ao longo do tempo, esses cristais podem sofrer um aumento de tamanho, precipitando.

Dessa forma, o acompanhamento da estabilidade da  
5 formulação e a identificação da eventual presença simultânea  
de nanocristais foram realizados através da quantificação da  
finasterida nas suspensões empregando duas técnicas. Cada lote  
foi fracionado em duas amostras: uma foi deixada em repouso e  
a outra foi deixada livre até a análise, momento em que sofreu  
10 agitação. Para análise foi retirada uma alíquota (nos tempos 0  
e 30 dias) do sobrenadante da amostra em repouso e uma  
alíquota da amostra livre (após agitação em vórtex, 15  
segundos), para que fosse possível diferenciar a presença de  
cristais precipitados, através da diminuição do teor de  
15 fármaco na amostra em repouso, e uma possível degradação do  
fármaco, através da alíquota da amostra agitada (avaliada por  
CLAE).

#### **Resultados:**

20 Para verificar a estabilidade da formulação de  
nanocápsulas, três lotes foram avaliados no dia 0 e após 30  
dias de armazenamento (40°C e umidade relativa de 75%) quanto  
ao diâmetro, índice de polidispersão, potencial zeta e  
doseamento da finasterida, para caracterizar o comportamento  
25 desses sistemas. Os resultados estão apresentados na tabela 4.

**Tabela 4.** Resultados de estabilidade da formulação  
de nanocápsulas de finasterida (NF25) preparadas de acordo com



a primeira concretização da invenção nos tempos 0 e 30 dias (armazenamento a 40°C e umidade relativa de 75%)

Dias	Diâmetro (nm)	Índice de polidispersão	Potencial zeta (mV)	Doseamento (mg/mL)
0	222 ± 3	0,14 ± 0,03	-14,9 ± 3,0	2,3 ± 0,3
30	243 ± 5	0,16 ± 0,03	-14,1 ± 1,3	2,6 ± 0,2

5 Durante os 30 dias de armazenamento, não foram observadas alterações significativas nos valores de diâmetro, índice de polidispersão ou potencial zeta. Quanto ao doseamento, a concentração de fármaco apresentada no dia 30 foi igual à concentração inicialmente utilizada. Ou seja, as nanocápsulas  
 10 apresentaram concentração de finasterida similar à utilizada na preparação (0,25%), não apresentando alteração no formato ou aparecimento de picos de degradação adicionais no cromatograma resultante da análise por CLAE. Ressaltando que nesse experimento as determinações das concentrações de  
 15 finasterida em função do tempo de armazenamento, foram realizadas em alíquotas de suspensões posteriores a sua agitação. A Figura 2 apresenta os resultados dessa verificação.

20 Para a amostra que foi agitada antes do doseamento, pode-se verificar que não houve a diminuição do teor de finasterida ao longo dos 30 dias de armazenamento demonstrando que não há degradação nestas condições de armazenamento.

**EXEMPLO 1.6:** Ensaio *in vivo* para determinação da capacidade de recuperação capilar

Para os experimentos foram utilizados camundongos-fêmeas, híbridos B6CBAF1, provenientes do biotério da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI). A linhagem de camundongos B6CBAF1 provém do cruzamento entre a fêmea da linhagem C57BL e o macho da linhagem CBA. O híbrido B6CBAF1 apresenta uma mutação gênica que leva o animal a desenvolver um quadro patológico de calvície androgênica, quando esse recebe suplementações diárias de testosterona ou de diidrotestosterona. O quadro de alopecia androgênica ocorre de forma espontânea, sendo perceptível através do afinamento dos pelos dorsais. A redução dos pelos de forma difusa pode ser atingida de forma rotineira pela administração de 0,1 mL de uma suspensão com concentração mínima de 1% de testosterona ou de diidrotestosterona por via subcutânea (MATIAS et al., 1989; SUNDBERG et al., 1999). Desta forma, os animais da linhagem B6CBAF1 foram selecionados para o estudo empregando-se esta posologia para indução da alopecia.

20

Os animais ficaram sob condições convencionais de temperatura e umidade relativa durante todo 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), na dose de 1 mg/dia.

25

Na primeira semana, os animais receberam apenas as injeções de testosterona subcutâneas de testosterona (1). No

primeiro dia da segunda semana de experimento, todos os animais tiveram o dorso depilado com creme depilatório Veet®, para a total remoção dos pêlos. Após a depilação, mantiveram-se as aplicações diárias de injeções de testosterona, sendo  
5 acrescida no tratamento uma aplicação tópica diária de formulação, conforme o grupo de tratamento (placebo, tratamento, controles). Os grupos foram tratados com as seguintes formulações: água (controle-negativo), suspensão de finasterida em água e polissorbato 80 (controle-positivo 1),  
10 nanoemulsão de finasterida (NEF25 - controle-positivo 2) e nanocápsulas de finasterida (NF25).

Para esse teste optou-se pelo uso de dois controles positivos. Um constituído pelo fármaco em uma dispersão  
15 grosseira (em água com polissorbato 80 a 0,77%), com aglomerados de diâmetro médio ( $D[4,3]$ ) de 3,2  $\mu\text{m}$  e Span de 1,481 e outro pela formulação de nanoemulsão (NEF25), com diâmetro da população nanométrica de 276 nm e Span 1,523 (com a presença de uma pequena população micrométrica com diâmetro  
20 médio de 12,8  $\mu\text{m}$ ). A comparação com a formulação nanoemulsionada objetivou verificar se as nanocápsulas possuem efeito devido a sua constituição (invólucro polimérico) ou se a ação se dá apenas pela nanoencapsulação (de parte) do fármaco. Para acompanhamento do crescimento dos pêlos,  
25 fotografias foram tiradas nos dias 1, 15, e 23.

### **Resultados:**

Conforme pode ser observado na Figura 3, o tratamento com nanocápsulas de finasterida (NF25) mostrou aceleração do

crescimento de pelos, que cobriram em quase sua totalidade o dorso dos animais após os 23 dias. Os demais tratamentos recuperaram apenas pequenas áreas de pelo, sendo que o tratamento com água apresentou apenas um início de crescimento. Os resultados ainda demonstraram a superioridade da formulação com nanocápsulas de finasterida (NF25), frente à formulação nanoemulsionada (NEF25).

**EXEMPLO 1.7: Análise histopatológica**

No 24º dia, após o ensaio *in vivo* para determinação da capacidade de recuperação capilar, os animais foram sacrificados por deslocamento da cervical, para ser realizado a análise histopatológica dos animais. Uma pequena porção de pele foi retirada do dorso dos animais (representativos de cada grupo) e foi submetida à análise histopatológica, a fim de visualizar o estágio de crescimento dos pelos de cada grupo.

Para isso, as lâminas foram preparadas e coradas com hematoxilina eosina. Procedeu-se então a análise (Microscópio de luz Zeiss - Primo Star acoplado à câmera fotográfica Canon Power Shot, PC1250) para determinar a fase de crescimento na qual os pêlos se encontravam.

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 ( $\alpha=0,05$ ). A Figura 4 apresenta os resultados da análise histopatológica dos grupos.

5

A análise histológica corrobora a eficácia do tratamento com as nanocápsulas de finasterida (NF25). Na Figura 4, em A (tratamento com NF25), pode-se observar a presença abundante de folículos terminais (maduros/desenvolvidos) devido a forte presença de melanina (representada pela parte escura no centro do folículo), assim como a sua base desenvolvida junto ao tecido adiposo (inserção profunda na pele), o que representa um folículo terminal em desenvolvimento. Esta interpretação encontra sustentação na literatura científica (MEIDAN et al., 15 2005; VOGT et al., 2006; OTBERG et al., 2007).

Por sua vez, para NEF25 e para C2+, observa-se a presença diminuída de folículos com pouca pigmentação (ou ausente), localizados em maior quantidade próximos à derme, o que caracteriza uma involução dos folículos terminais para folículos velus (sem pigmentação e desenvolvidos nas camadas mais superficiais da derme). Esta interpretação apresenta sustentação na literatura científica (SINCLAIR et al., 2003; MEIDAN et al., 2005; VOGT et al., 2006; OTBERG et al., 2007).

25

Adicionalmente, com base na observação das lâminas, foi procedida a contagem dos folículos maduros por campo analisado. A Figura 5 apresenta os resultados baseados na

média do número de folículos por campo (n = 12 campos) por grupo avaliado.

Conforme se pode observar na Figura 5, não houve 5 diferenças significativas entre os grupos água, livre e Nanoemulsão de finasterida (NEF25), os quais apresentaram  $11 \pm 15$ ,  $4 \pm 8$  e  $18 \pm 13$  células por campo, respectivamente. Por sua vez, a formulação de nanocápsulas de finasterida (NF25) apresentou  $82 \pm 14$  células por campo, sendo significativamente 10 superior (ANOVA,  $\alpha$  0,05) às demais. Esses resultados demonstram que a formulação de nanocápsulas de finasterida (NF25), por via tópica, aceleram o crescimento capilar e o desenvolvimento do folículo com predisposição para a calvície androgênica, visto que a formulação de nanoemulsão de 15 finasterida (NEF25) não apresentou resultados satisfatórios.

**EXEMPLO 2: Nanocápsulas da invenção contendo 0,05% de finasterida - segunda concretização da invenção**

**EXEMPLO 2.1: Preparação das nanocápsulas de finasterida de acordo com uma segunda concretização da invenção (NPXF05)** 20

As suspensões de nanocápsulas de finasterida foram preparadas a partir de uma fase orgânica e de uma fase aquosa, empregando-se a composição descrita na Tabela 5.

25 **Tabela 5.** Composição das suspensões de nanocápsulas de poli( $\epsilon$ -caprolactona) contendo 0,05% de finasterida, preparadas de acordo com a segunda concretização da invenção [NPXF05]

<b>Fase orgânica</b>	<b>Quantidade</b>
Triglicerídeos de ácidos	1,00 mL

cáprico e caprílico	
Unistab S-69 <sup>®</sup>	2,30 mL
Monoestearato de sorbitano	770 mg
Poli( $\epsilon$ -caprolactona)	1000 mg
Acetona	250 ml
Finasterida	50 mg
<b>Fase aquosa</b>	<b>Quantidade</b>
Polissorbato 80	770 mg
Água destilada	500 mL

O polímero (Poli( $\epsilon$ -caprolactona)) foi solubilizado na fase orgânica juntamente com a finasterida, os triglicerídeos de cadeia média, o Unistab S-69<sup>®</sup> 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. O tensoativo neutro (polissorbato 80) foi dissolvido em água para formar a fase aquosa. Após a solubilização de todos os componentes da fase orgânica e da fase aquosa, a fase 10 orgânica foi injetada, com auxílio de um funil, sobre a fase aquosa.

Após a formação da emulsão primária de nanocápsulas da invenção, a mesma foi mantida sob agitação moderada durante 10 15 minutos e, então, concentrada a um volume final de 100 mL, em evaporador rotatório sob pressão reduzida em banho termostático no balão de evaporação entre 10 °C e 80°C, preferencialmente entre 30 °C e 45 °C para eliminação do

solvente e do excesso de água, para ajuste da concentração final de finasterida. Essa formulação foi chamada de NPXF05.

**EXEMPLO 2.2:** Caracterização físico-química das nanocápsulas de finasterida 0,05% de acordo com a segunda concretização da invenção (NPXF05)

A. Determinação de pH

A determinação de pH foi realizada em potenciômetro calibrado com solução tampão pH 4,0 e 7,0, diretamente nas suspensões.

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

Para a determinação do diâmetro e da 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 na formulação de nanopartículas foram realizadas análises através de difração de laser (Mastersizer 2000, Malvern, UK), técnica capaz de medir partículas numa ampla faixa de diâmetros (0,02 a 2000 µm). As análises foram realizadas 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 foi medido antes da análise.

5

#### D. Potencial zeta

O potencial zeta das suspensões de nanocápsulas foi determinado através da metodologia de eletroforese empregando o equipamento Zetasizer® nano-ZS modelo ZEN 3600 (Malvern, 10 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.

15

#### E. Viscosidade

A viscosidade das suspensões foi medida utilizando um viscosímetro vibracional (SV-10, A & D Company, Japão). Para 20 isso, a viscosidade foi medida diretamente nas suspensões, durante 30 segundos com coleta de dados a cada 5 segundos, a uma temperatura de  $25 \pm 1,0^\circ\text{C}$ .

### **Resultados:**

A formulação de nanocápsulas preparadas de acordo com a segunda concretização da invenção mostrou-se macroscopicamente 25 homogênea, com o odor típico do Unistab S-69®. A tabela abaixo (Tabela 6) apresenta os valores obtidos de pH, diâmetro, índice de polidispersão, potencial zeta e viscosidade da formulação de nanocápsulas de finasterida (NPXF05), da segunda concretização da invenção. Para fins de comparação foram

apresentados conjuntamente os resultados das formulações de NPXF05 e NF25.

**Tabela 6.** Comparação dos resultados da caracterização físico-química das formulações da segunda concretização da invenção, e da primeira concretização da invenção.

Parâmetros	NPXF25 (Segunda concretização da invenção)	NF25 (Primeira concretização da invenção)
pH	6,3 ± 0,1	4,6 ± 0,1
Diâmetro médio (nm)	189 ± 9	222 ± 3
Índice de polidispersão	0,10 ± 0,05	0,14 ± 0,03
Potencial zeta (mV)	- 9,3 ± 0,7	-14,6 ± 0,6
Viscosidade (mPa.s)	1,03 ± 0,02	1,21 ± 0,07
Concentração de finasterida (%)	0,05	0,25

A partir da análise físico-química pode-se observar que, embora modificadas, as formulações apresentaram características semelhantes. Contudo, a análise de diâmetro por difratometria de laser demonstrou que as formulações preparadas com a mistura de Unistab S-69® e triglicerídeo caprílico e cáprico (NPXF05), contendo finasterida 0,05%, apresentaram apenas populações nanométricas (Figura 6).

**EXEMPLO 2.3:** Estudo da estabilidade das nanocápsulas de finasterida da segunda concretização da invenção

Para a determinação da estabilidade das nanocápsulas de finasterida (NPXF05), foram avaliados:

5 A. Doseamento da finasterida nas nanocápsulas

As suspensões de nanocápsulas foram tratadas com acetonitrila em ultrasson (por 30 minutos) ocasionando a dissolução dos componentes da formulação. O doseamento da finasterida foi realizado através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

10

As análises foram realizadas em cromatógrafo Perkin Elmer Series 200, utilizando-se detector ultravioleta visível 210 nm, coluna LiChrospher 100 RP-18 (5µm, 250 x 4 mm), pré-coluna do mesmo material (5 µm) e fase móvel isocrática de acetonitrila: água (75:25), fluxo de 1 mL/min e volume de injeção de 100 µL.

15

B. Verificação da presença de cristais

20 Para verificar a presença de fármaco disperso na fase externa, foi realizada a quantificação da finasterida por CLAE de uma formulação recém-preparada. A formulação foi dividida em duas amostras, a primeira foi deixada em repouso, a segunda foi agitada antes do doseamento, realizado após 30 dias da sua

25 preparação. Da amostra mantida em repouso foi coletada apenas uma alíquota do sobrenadante (evitando qualquer movimentação); da outra amostra, foi coletada uma alíquota (referente a 20% do sobrenadante) após agitação em vórtex por 15 segundos.

**Resultados:**

Adicionalmente, foi realizada a avaliação da sedimentação de cristais (através do doseamento por CLAE do sobrenadante) de uma triplicata de formulações NPXF25 mantida em repouso por um período de 30 dias. Os resultados foram comparados com os da formulação NF25 e estão apresentados na Figura 7.

Conforme observado, a adição do Unistab S-69® ao triglicerídeo dos ácidos caprílico e cáprico possibilitou um maior encapsulamento de finasterida sem a perda das características nanotecnológicas do sistema. Conforme observado, não houve um decaimento expressivo na concentração do ativo para a formulação NPXF05, sendo esse de apenas  $4,1 \pm 0,4\%$  em relação ao inicial.

15

**EXEMPLO 2.4: Ensaio *in vivo* para determinação da capacidade de recuperação capilar**

Para os experimentos foram utilizados camundongos fêmeas, híbridos B6CBAF1, provenientes do biotério da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI). Os animais ficaram em 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 ( $100 \text{ mg.mL}^{-1}$ ), na dose de 1 mg/dia. Foram aplicadas 5 injeções por semana durante 4 semanas.

25

Novamente foi procedido o ensaio de aceleração do crescimento capilar, sendo dessa vez testada à formulação de

nanocápsulas de finasterida (NPXF05). 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 pêlos. Após a depilação, mantiveram-se as injeções diárias de testosterona, sendo acrescida no tratamento uma aplicação tópica diária de formulação, conforme o grupo de tratamento (placebo, tratamento, controles). Os grupos-teste foram as formulações de nanocápsulas de finasterida 0,05% (NPXF05) preparadas de acordo com a segunda concretização da invenção, as quais foram comparadas com os resultados da formulação contendo nanocápsulas de finasterida 0,25% (NF25) preparadas de acordo com a primeira concretização da invenção.

15

Para acompanhamento do crescimento dos pêlos, fotografias foram tiradas nos dias 0, 15, e 23.

**Resultado:** Conforme pode ser observada na Figura 8 a formulação de nanocápsulas de finasterida 0,05% (NPXF05) preparada com a associação de Unistab S-69® e triglicerídeo dos ácidos caprílico e cáprico apresentou um crescimento maior do que as formulações de nanocápsulas de finasterida 0,25% (NF25). Quando analisadas as fotografias do 15º dia, observa-se que os animais tratados com a formulação de nanocápsulas de finasterida 0,05% (NPXF05) apresentam um crescimento superior.

**EXEMPLO 2.5:** Análise histopatológica

No 24<sup>o</sup> dia, após o ensaio *in vivo* para determinação da capacidade de recuperação capilar, os animais foram sacrificados por deslocamento da cervical, para ser realizado a análise histopatológica dos animais. Uma pequena porção de pele foi retirada do dorso dos animais (representativos de cada grupo) e foi submetida à análise histopatológica, a fim de visualizar o estágio de crescimento dos pelos de cada grupo.

10

Para isso, as lâminas foram preparadas e coradas com hematoxilina eosina. Procedeu-se então a análise (Microscópio de luz Zeiss - Primo Star acoplado à câmera fotográfica Canon Power Shot, PC1250) para determinar a fase de crescimento na qual os pêlos se encontravam.

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 ( $\alpha=0,05$ ).

25

A Figura 9 apresenta os resultados da análise histopatológica dos grupos. Conforme pode ser observada na Figura 9 a formulação de nanocápsulas preparadas com a associação de Unistab S-69® e triglicerídeo dos ácidos

caprílico e cáprico (NPXF05) apresentaram um crescimento maior do que as formulações de nanocápsulas de finasterida (NF25). Quando analisadas as fotografias do 15º dia, observa-se que os animais tratados com a formulação NPXF05 já apresentam um  
5 crescimento superior às demais.

A Figura 10 apresenta o número médio de folículos maduros por campos histológicos analisados. Essas análises revelaram que, a formulação NPXF05 apresentou um crescimento acelerado e  
10 aparentemente superior ao da formulação NF25, apesar de apresentar número menor de folículos maduros por campo histológico analisado.

**EXEMPLO 3: Composições farmacêuticas compreendendo**  
15 **Nanocápsulas de finasterida**

**Exemplo 3.A - Formulação na forma de solução tópica**

São preparadas nanocápsulas de finasterida como descrito nos exemplos 1.1 e 2.1. As soluções tópicas são preparadas resultando nas formulações da Tabela 7.

20

**Tabela 7:** Formulações na forma de solução tópica contendo as suspensões de nanocápsulas contendo 0,25% de finasterida (NF25 - primeira concretização), e contendo 0,05% de finasterida (NPXF05 - segunda concretização)

<b>Componentes</b>	<b>NF25 Percentagem (%,p/v)</b>	<b>NPXF05 Percentagem (%,p/v)</b>
Triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico	3,12	0,95

Unistab® S-69	---	2,00
Monoestearato de sorbitano	0,77	0,77
Poli(ε-caprolactona)	1,00	1,00
Finasterida	0,25	0,05
Polissorbato 80	0,77	0,77
Água destilada	q.s.p. 100	q.s.p. 100

**Exemplo 3.B** - Formulação na forma de gel tópico

São preparadas nanocápsulas de finasterida como descrito nos exemplos 1.1 e 2.1.

5

As suspensões de nanocápsulas, preparadas como descrito no Exemplo 3.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  
10 formulação apresentada na Tabela 8.

**Tabela 8:** Formulações na forma de gel tópico contendo as suspensões de nanocápsulas contendo 0,25% de finasterida (NF25 - primeira concretização), e contendo 0,05% de finasterida  
15 (NPXF05 - segunda concretização)

Componentes	NF25 Percentagem (%)	NPXF05 Percentagem (%)
Triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico	3,12	0,95
Unistab® S-69	---	2,00



Monoestearato de sorbitano	0,77	0,77
Poli( $\epsilon$ -caprolactona)	1,00	1,00
Finasterida	0,25	0,05
Polissorbato 80	0,77	0,77
Carbopol 940	0,20	0,20
Água destilada	q.s.p. 100	q.s.p. 100
Trietanolamina	q.s.	q.s.

**EXEMPLO 3.C: Formulação na forma de loção tópica**

Inicialmente é preparada a fase 1 conforme descrito no Exemplo 3.A, empregando a composição da fase 1 da Tabela 9. 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. 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 9:** Formulação na forma de loção tópica contendo a suspensões de nanocápsulas contendo 0,25% de finasterida e contendo 0,1 % de finasterida

15

Componentes Fase 1	NF25 Percentagem (%)	NPXF05 Percentagem (%)
Triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico	3,12	0,95

Unistab® S-69	---	2,00
Monoestearato de sorbitano	0,77	0,77
Poli(ε-caprolactona)	1,00	1,00
Finasterida	0,25	0,10
Polissorbato 80	0,77	0,77
Água destilada	q.s.p. 100	q.s.p. 100
<b>Componentes Fase 2</b>	<b>Percentagem</b>	<b>Percentagem</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
Gordura de coco	2,0	2,0
Propilparabeno	0,2	0,2
Metilparabeno	0,1	0,1
<b>Componentes Fase 3</b>	<b>Percentagem</b>	<b>Percentagem</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
Salcare SC91 (INCI: Poliacrilamida, e Isoparafina C13-14, e Laureth-7)	2,0	2,0

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 individualmente indicado para ser incorporado a título de referência.

Apesar de certas concretizações terem sido descritas, elas 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  
5 variedade de outras formas; mais que isso, várias omissões, substituições e mudanças na forma das concretizações aqui 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  
10 ou modificações na medida em que elas podem estar dentro do escopo e espírito da invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1. Nanopartícula polimérica caracterizada por compreender o princípio ativo finasterida, sendo que dita nanopartícula é formada a partir da preparação de uma fase orgânica e uma fase  
5 aquosa, em que:
- (a) a Fase orgânica compreende: (i) um polímero hidrofóbico, (ii) um óleo ou uma mistura de óleos, (iii) pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, (iv) um solvente orgânico, e (v) finasterida; e
  - 10 (ii) a Fase aquosa compreende: (vi) pelo menos um tensoativo hidrofílico, e (vii) água.
2. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de estar na forma de nanocápsula.
- 15
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, polímeros acrílicos e  
20 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  
25 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 um poli(lactídeo), um  
5 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.
- 10 6. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de dita policaprolactona ser a poli( $\epsilon$ -caprolactona).
7. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 1,  
15 caracterizada pelo fato de dito óleo ser selecionado do grupo consistindo de triglicerídeos de cadeia média, óleo de canola, óleo de soja, óleo de oliva, óleo de arroz, óleo de semente de uva, óleo de peixe, óleo de linhaça, óleos essenciais, e mistura de dois ou mais destes.
- 20 8. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de ditos triglicerídios de cadeia média serem selecionados do grupo de triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico, dicaprilocaprato de propilenoglicol,  
25 macrogolglicerídeos de oleíla, lauroila, linoleoila e suas misturas.

9. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de ditos óleos essenciais serem selecionados do grupo de linalol, farnesol e suas misturas.

5 10. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato do dito óleo ser o triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico.

11. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 7,  
10 caracterizada pelo fato do dito da mistura de óleos ser triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico, e a mistura linalol e farnesol.

12. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 1,  
15 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 caprilcaproílico, lauratos de propileno glicol, caprilatos de  
20 propileno glicol, monoestearato de glicerila, oleatos de poliglicerila, e suas misturas.

13. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 12,  
caracterizada pelo fato de dito tensoativo lipofílico de baixo  
25 EHL ser o monoestearato de sorbitano.

14. 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 consistindo de acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dioxano, carbonato de propileno, éter dietílico, organohalogenados, acetato de etila, tetrahidrofurano, acetonitrila, metiletilcetona, e suas misturas.

10

15. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de dito solvente orgânico ser acetona.

16. 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.

17. Nanopartícula polimérica de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de dito tensoativo hidrofílico ser 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, e suas misturas.

25

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

5 19. Suspensão aquosa de nanopartículas poliméricas como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, 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  
10 um polímero hidrofóbico, (c) de 0,01% a 50,0% (p/p) de um óleo ou uma mistura de óleos, (d) de 0,01% a 50,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo lipofílico de baixo EHL, preferencialmente sólido, e (e) de 10% a 80% (p/p) de um solvente orgânico; e
- 15 (ii) uma fase aquosa contendo (f) de 0,05% a 20,0% (p/p) de pelo menos um tensoativo hidrofílico, e (g) de 10% a 90% (p/p) de água.

20 20. Suspensão aquosa de nanopartículas poliméricas de acordo com a reivindicação 19, 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  
25 poli( $\epsilon$ -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 (e) de 10% a 80% (p/p) de acetona; e



- (ii) uma fase aquosa contendo: (f) de 0,05% a 20,0% (p/p) de polissorbato; e (g) de 10% a 90% (p/p) de água.

21. Suspensão aquosa de nanopartículas poliméricas de acordo com a reivindicação 19, 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( $\epsilon$ -caprolactona); (c) de 0,05% a 20,0% (p/p) de uma mistura de óleos compreendendo triglicerídeos dos ácidos cáprico e caprílico, com linalol e farnesol (Unistab® S-69); (d) de 0,05% a 20,0% (p/p) de monoestearato de sorbitano; e (e) de 10% a 80% (p/p) de acetona; e
- (ii) uma fase aquosa contendo: (f) de 0,05% a 20,0% (p/p) de polissorbato; e (g) de 10% a 90% (p/p) de água.

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

- (A) nanopartículas poliméricas como definidas em qualquer das reivindicações 1 a 18, ditas nanocápsulas compreendendo (a) de 0,01% a 2,5% (p/p) de finasterida; (b) de 0,1% a 10,0% (p/p) de um polímero hidrofóbico, preferencialmente a poli( $\epsilon$ -caprolactona); (c) de 0,1% a 5,0% (p/p) de um óleo e/ou uma mistura de óleos, preferencialmente triglicerídeos de cadeia média e/ou da mistura de triglicerídeos de cadeia média com Unistab® S-69; (d) de 0,1% a 5,0% (p/p) de pelo menos

um tensoativo lipofílico de baixo EHL, preferencialmente o monoestearato de sorbitano; (e) de 0,001% a 10% (p/p) de um tensoativo hidrofílico, preferencialmente o polissorbato 80; e

- 5 (B) um veículo farmacêuticamente aceitável, sendo que as quantidades dos componentes das nanocápsulas estão em percentagem da formulação final e as ditas nanocápsulas estão dispersas no dito veículo farmacêuticamente aceitável.

10

23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizada pelo fato de compreender nanocápsulas dispersas em um veículo farmacêuticamente aceitável contendo de 0,01 a 1,0% (p/p) de finasterida.

15

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

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

26. Processo de preparação de nanopartículas poliméricas definidas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, dito processo sendo caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

- 5 (i) preparação de uma fase orgânica pela dissolução do polímero hidrofóbico e da finasterida, um óleo fixo ou uma mistura de óleos, pelo menos um tensoativo de baixo EHL, em um solvente orgânico;
- (ii) preparação da fase aquosa pela mistura de pelo menos  
10 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  
15 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 as nanocápsulas.

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

25

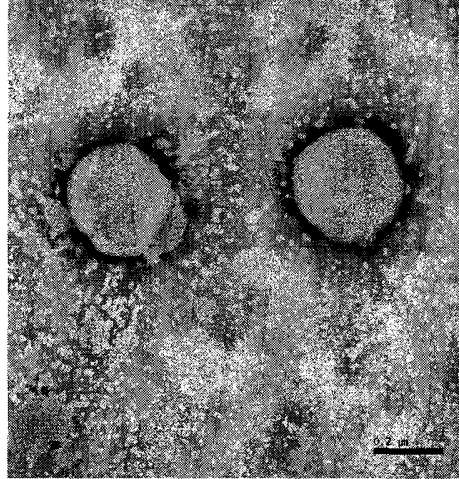
28. Processo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que dito poliéster tem ponto de fusão menor que

120°C ser selecionado do grupo consistindo de um poli(lactídeo), um poli(glicolídeo), copolímeros de poli(lactideo-co-glicolideo), uma policaprolactona, um copolímero de policaprolactona com um poliéster, com uma  
5 poliamida, com uma poliuretana ou com um polímero vinílico.

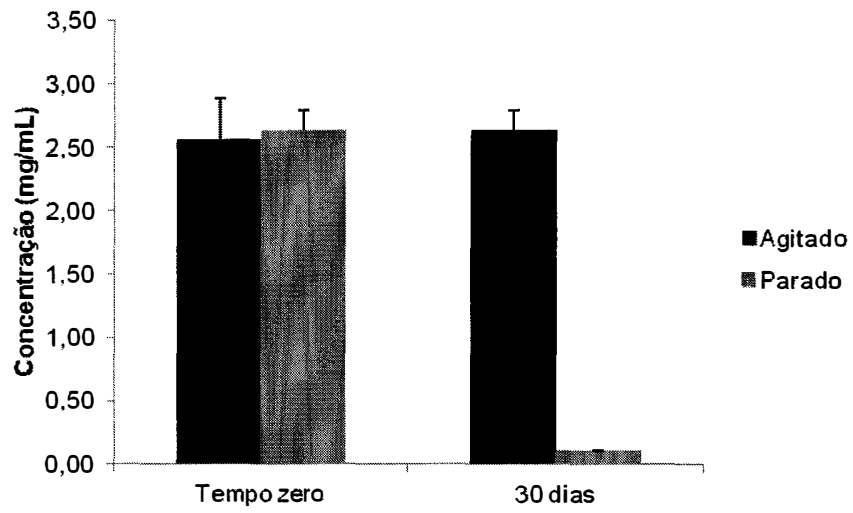
29. Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que as nanocápsulas de finasterida são obtidas pelo método de deposição interfacial de polímero pré-formado,  
10 sendo que em uma primeira etapa é feita a dissolução da finasterida, do polímero hidrofóbico, do óleo fixo ou a mistura de óleos e de pelo menos um tensoativo de baixo EHL em um solvente orgânico para formar a fase orgânica; e em uma segunda etapa é feita a mistura de pelo menos um tensoativo  
15 hidrofílico em água para formar a fase aquosa.

30. Uso das nanocápsulas como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da  
20 alopecia.

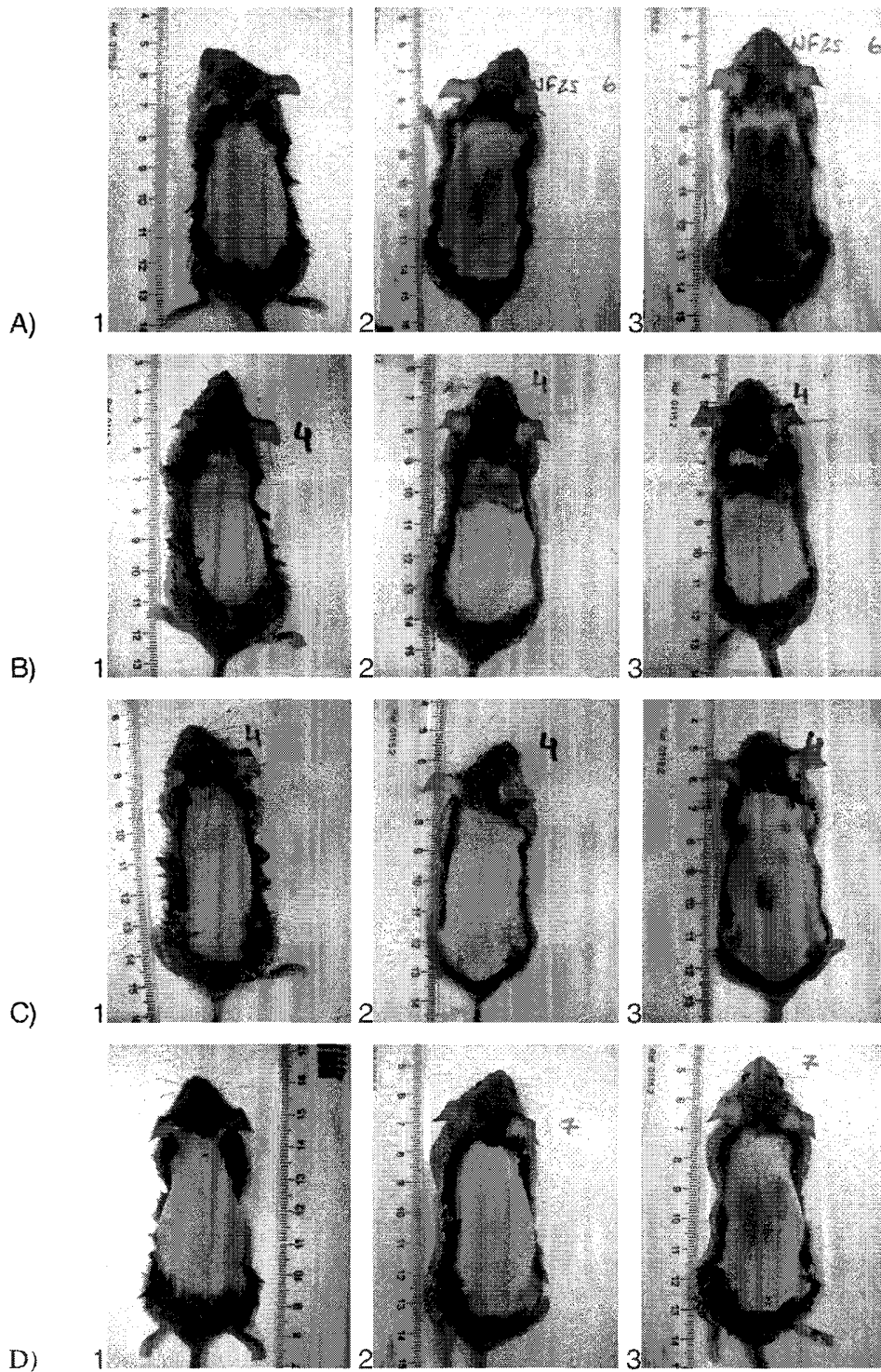
**Figura 1**



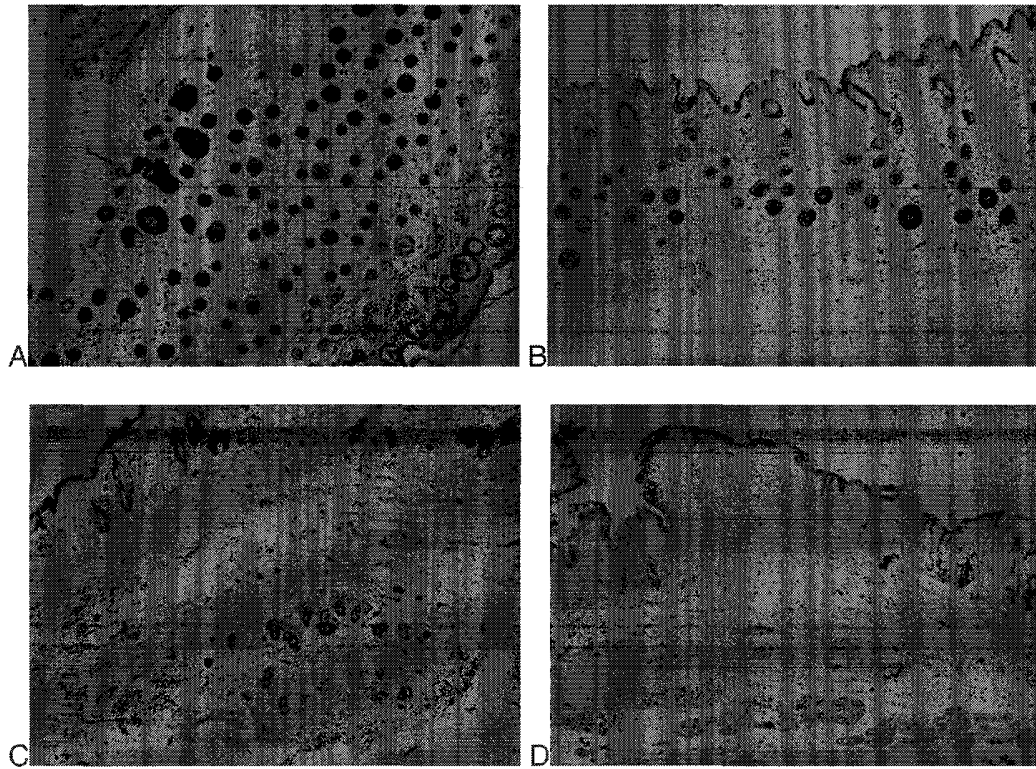
**Figura 2**



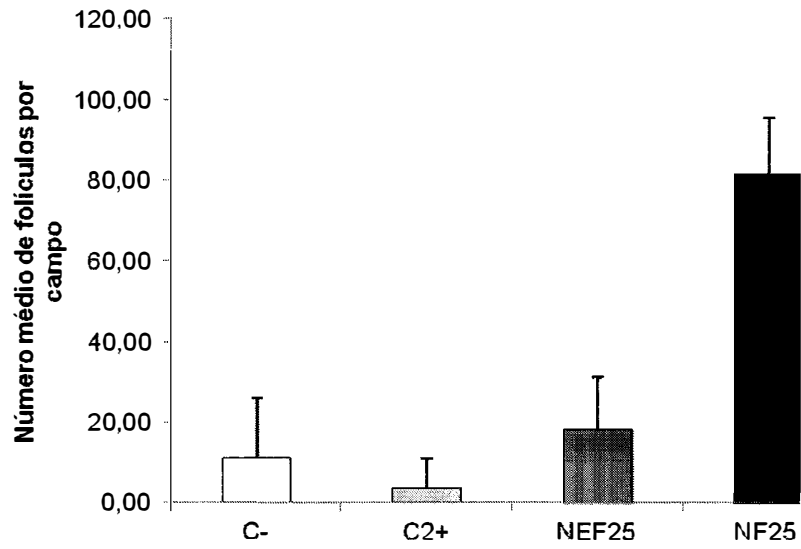
**Figura 3**



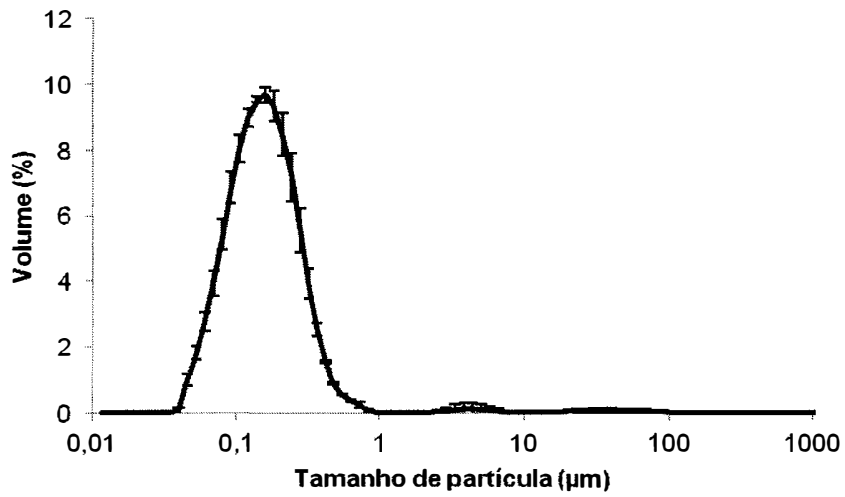
**Figura 4**



**Figura 5**

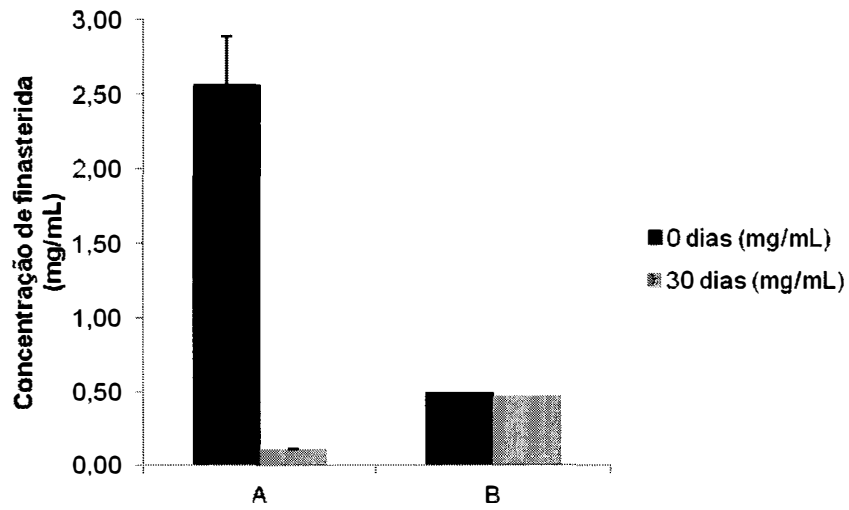


**Figura 6**

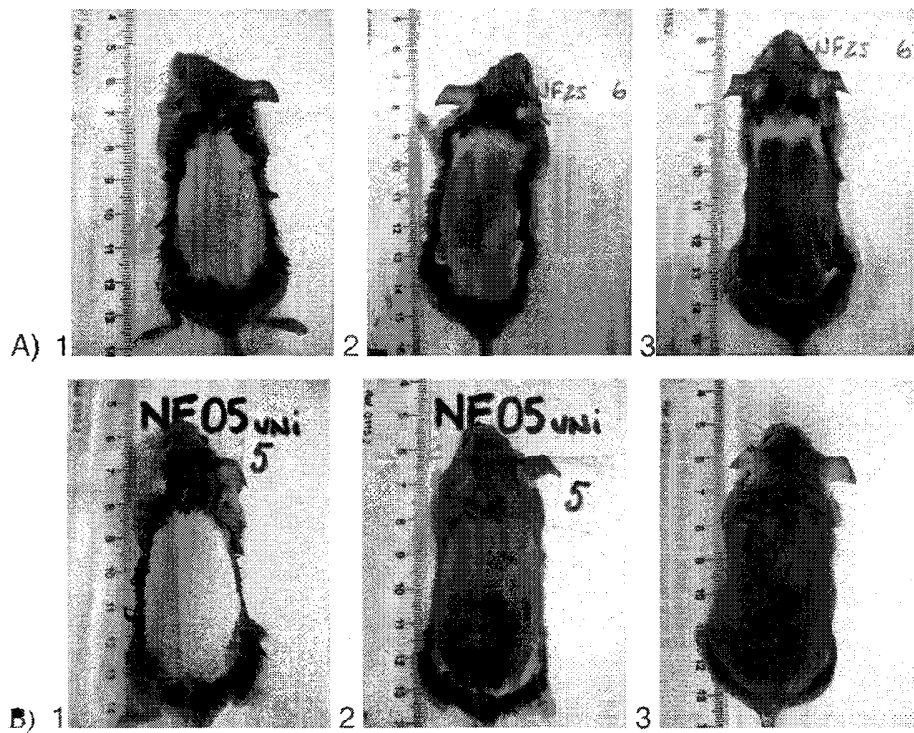




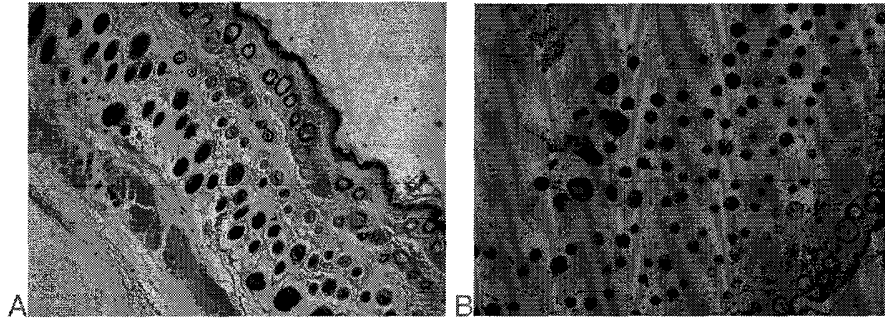
**Figura 7**



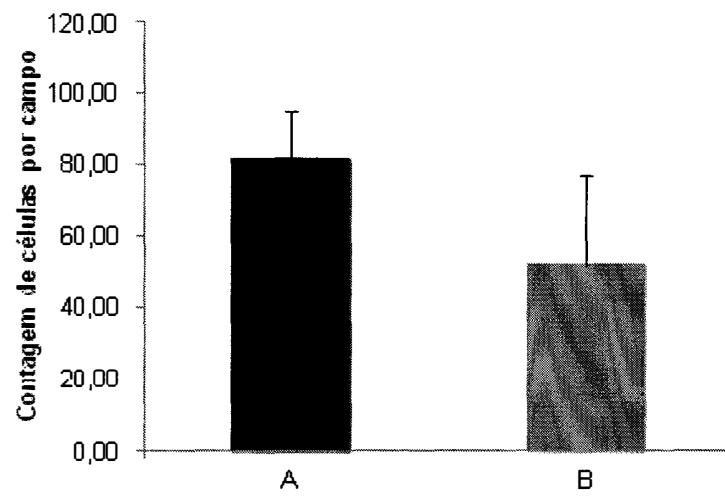
**Figura 8**



**Figura 9**



**Figura 10**



**RESUMO**

**NANOPARTÍCULA POLIMÉRICA DE FINASTERIDA, SUSPENSÃO AQUOSA  
CONTENDO A MESMA, COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE ALOPECIA,  
5 PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE DITA COMPOSIÇÃO, E SEU USO**

A presente invenção objetiva proporcionar uma composição farmacêutica para o tratamento da alopecia, dita composição compreendendo nanopartículas poliméricas, preferencialmente  
10 nanocápsulas, contendo finasterida, aditivos e veículo farmacêuticamente aceitáveis, bem como uso das nanopartículas para preparar dita composição para o tratamento da alopecia. A invenção ainda inclui um processo de preparação de  
15 nanocápsulas de finasterida apropriadas para uma composição de veiculação tópica para o tratamento de alopecia.