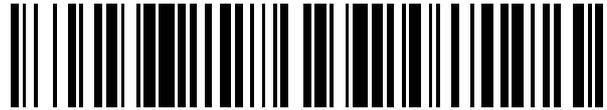


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 513**

21 Número de solicitud: 201930415

51 Int. Cl.:

**A61K 47/40** (2006.01)  
**A61Q 7/00** (2006.01)  
**A61K 8/18** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**10.05.2019**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**09.06.2020**

71 Solicitantes:

**ASÍN LLORCA, Manuel (100.0%)**  
**AVDA. DR. RAMON Y CAJAL, 8 ESC.1 8ª**  
**03003 ALICANTE ES**

72 Inventor/es:

**ASÍN LLORCA, Manuel**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

54 Título: **COMPOSICIÓN PARA AUMENTAR LA SOLUBILIDAD DE COMPUESTOS**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una composición que comprende al menos una ciclodextrina, benzoato sódico, y sorbato potásico. La presente invención se refiere también al uso de dicha composición como excipiente y a un procedimiento para la preparación de la misma.

**ES 2 765 513 A1**

**DESCRIPCIÓN**

COMPOSICIÓN PARA AUMENTAR LA SOLUBILIDAD DE COMPUESTOS

**Campo de la invención**

La presente invención se encuadra en el campo general de la galénica y en particular, se refiere a una composición para aumentar la solubilidad de compuestos activos.

**Estado de la técnica**

Existen diversos principios activos o moléculas que, debido a su composición química, presentan una baja solubilidad en medio acuoso, de tal forma que para que estas moléculas ejerzan su función en el target específico, necesitan ser mezcladas con excipientes que aumenten la solvatación. Una solución a este problema es utilizar excipientes hidroalcohólicos, sin embargo, si el principio activo en cuestión es para uso tópico, este excipiente puede provocar irritaciones o alergias.

Existe la necesidad de encontrar excipientes que aumenten la solubilidad de moléculas o principios activos, y que puedan ser utilizados de forma tópica sin que produzcan efectos secundarios en el usuario.

**Breve descripción de la invención**

La presente invención soluciona los problemas descritos en el estado de la técnica puesto que proporciona una composición que aumenta la solubilidad acuosa de distintos compuestos activos.

Así pues, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición (de aquí en adelante composición de la presente invención) que comprende:

- al menos una ciclodextrina,
- benzoato sódico, y
- sorbato potásico.

En una realización particular, la composición de la presente invención comprende:

- 0.1 - 6 % en peso de al menos una ciclodextrina,
- 0.1 - 0.3 % en peso de benzoato sódico, y

- 0.1 - 0.3 % en peso de sorbato potásico

En una realización particular, la ciclodextrina es seleccionada de entre  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina y mezclas de las mismas. Preferentemente, la ciclodextrina es una hidroxipropil-ciclodextrina. Más preferentemente, la composición de la presente invención  
5 comprende hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, e hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina.

En una realización preferente, la composición de la presente invención comprende hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, e hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina, benzoato sódico y sorbato potásico.

En otra realización particular, la composición de la presente invención comprende agua.

En otra realización particular, la composición de la presente invención comprende al menos un  
10 alcohol. Más en particular, el alcohol es seleccionado de entre etanol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. Preferentemente, la composición de la presente invención comprende etanol y polietilenglicol.

En otra realización preferente, la composición de la presente invención comprende hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, e hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina, benzoato sódico y sorbato potásico, etanol y  
15 polietilenglicol.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición cosmética (de aquí en adelante, composición cosmética de la presente invención) que comprende la composición de la presente invención junto con minoxidilo y/o dutasteride.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de la composición de la presente  
20 invención como excipiente. Más en particular, la presente invención se refiere al uso de la composición de la presente invención como excipiente para aumentar la solubilidad acuosa de principios activos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación la  
25 composición de la presente invención (de aquí en adelante, procedimiento de la presente invención), que comprende las siguientes etapas:

a) mezclar al menos una ciclodextrina con benzoato sódico y sorbato potásico

b) disolver la mezcla obtenida en la etapa a) con agua

En una realización particular, el procedimiento de la presente invención comprende una etapa adicional de adición de al menos un alcohol, más en particular, la etapa de adición de al menos

un alcohol se da después de la etapa a), en otra realización particular, la etapa de adición de al menos un alcohol se da después de la etapa b).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la composición cosmética de la presente invención, que comprende el procedimiento de la presente invención y una etapa de adición de dutasteride y/o minoxidilo.

**Descripción de las figuras**

Figura 1: muestra el diagrama de fases para dutasteride con  $\gamma$ -ciclodextrina.

Figura 2: muestra el diagrama de fases para dutasteride con hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina.

10 Figura 3: muestra el diagrama de fases para minoxidilo con  $\beta$ -ciclodextrina.

Figura 4: muestra el diagrama de fases para minoxidilo con hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

**Descripción detallada de la invención**

Todas las composiciones de la presente invención fueron preparadas de la misma forma, cambiando las cantidades de cada componente y siguiendo el siguiente procedimiento:

En primer lugar, se procedió con la mezcla de la cada hidroxipropil-ciclodextrina con el benzoato sódico y sorbato potásico. A continuación, se añadió el etanol y el propilenglicol y se disolvieron en agua, y se añadió el dutasteride, o el minoxidilo o ambos, dependiendo de la composición que se preparara y finalmente se añadió agua hasta alcanzar un 100% en peso.

20

	COMPOSICIONES				
	1	2	3	4	5
<b>hidroxipropil-<math>\gamma</math>-ciclodextrina (% en peso)</b>	0,9-6		0,9-6		0,9-6
<b>hidroxipropil-<math>\beta</math>-ciclodextrina (% en peso)</b>		5-10		5-10	5-10
<b>benzoato sódico (% en peso)</b>	0,1-0,3	0,1-0,3	0,1-0,3	0,1-0,3	0,1-0,3
<b>sorbato potásico (% en peso)</b>	0,1-0,3	0,1-0,3	0,1-0,3	0,1-0,3	0,1-0,3
<b>etanol (% en peso)</b>			5-10	5-10	5-10
<b>propilenglicol (% en peso)</b>			0,01-0,50	0,01-0,50	0,01-0,50
<b>dutasteride (% en peso)</b>			0,001-0,005		0,001-0,005
<b>minoxidilo (% en peso)</b>				0,25-0,65	0,25-0,65

Agua hasta alcanzar el 100% en peso

Se procedió a comprobar la complejación de lo dutasteride con la  $\gamma$ -ciclodextrina nativa y la hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina y se comprobó que la solubilidad acuosa se incrementó en más de 300 veces. Por lo tanto, dutasteride tendrá más de 300 veces más de disponibilidad para penetrar en la célula, sin necesidad de utilizar una solución hidroalcohólica.

En un rango de  $\gamma$ -ciclodextrina de 0-20 mM, el dutasteride se solubilizó hasta 0.08 mM (incremento solubilidad 42 veces) (figura 1)

En un rango de hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina de 0-100 mM, el dutasteride se solubilizó hasta 0.6 mM (incremento solubilidad 317 veces) (Figura 2).

10 En el caso de minoxidilo, su complejación en ciclodextrinas permitió incrementar su solubilidad acuosa unas 10 veces. Por lo tanto, minoxidilo tuvo 10 veces más disponibilidad para penetrar en la célula, sin necesidad de utilizar una solución hidroalcohólica.

En un rango de  $\beta$ -ciclodextrina de 0-13 mM, minoxidilo se solubilizó hasta 23 mM (incremento solubilidad 2 veces) (Figura 3).

15 En un rango de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina de 0-100 mM, el minoxidilo se solubilizó hasta 110 mM (incremento solubilidad casi 10 veces) (Figura 4).

## REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:
  - al menos una ciclodextrina,
  - benzoato sódico, y
  - 5 – sorbato potásico.
2. Composición según la reivindicación 1, que comprende:
  - 0.1 - 6 % en peso de al menos una ciclodextrina,
  - 0.1 - 0.3 % en peso de benzoato sódico, y
  - 0.1 - 0.3 % en peso de sorbato potásico.
- 10 3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la ciclodextrina es seleccionada de entre  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina y mezclas de las mismas.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la ciclodextrina es una hidroxipropil-ciclodextrina.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende agua.
- 15 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos un alcohol.
7. Composición según la reivindicación 6, donde el alcohol es seleccionado de entre etanol, polietilenglicol y mezclas de los mismos.
8. Composición cosmética que comprende una composición según cualquiera de las
- 20 reivindicaciones 1-7, junto con minoxidilo y/o dutasteride.
9. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, como excipiente.
10. Procedimiento para la preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las siguientes etapas:
  - a) mezclar al menos una ciclodextrina con benzoato sódico y sorbato potásico
  - 25 b) disolver la mezcla obtenida en la etapa a) con agua
11. Procedimiento según la reivindicación 10, que comprende una etapa adicional i) de adición de al menos un alcohol, después de la etapa a) o después de la etapa b).

12. Procedimiento para la preparación de una composición cosmética según la reivindicación 8, que comprende el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10-11 y una etapa de adición de dutasteride y/o minoxidilo.

FIG. 1

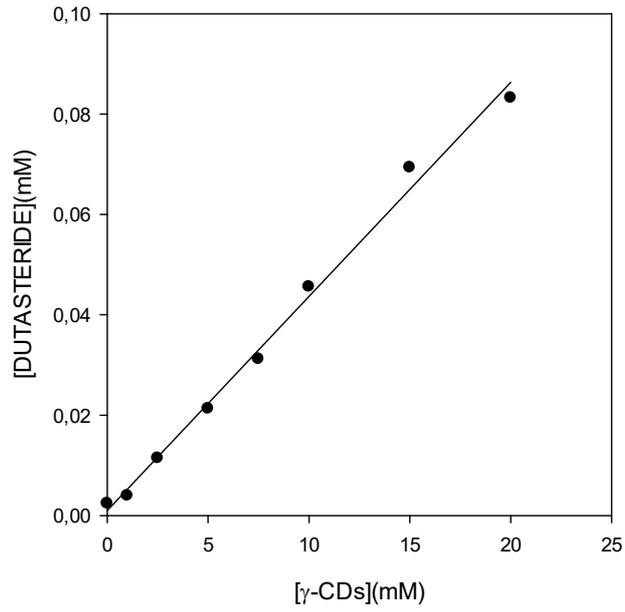


FIG. 2

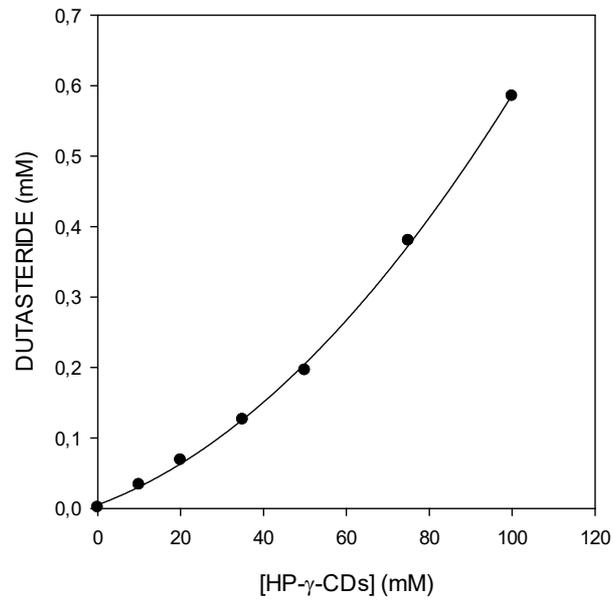


FIG. 3

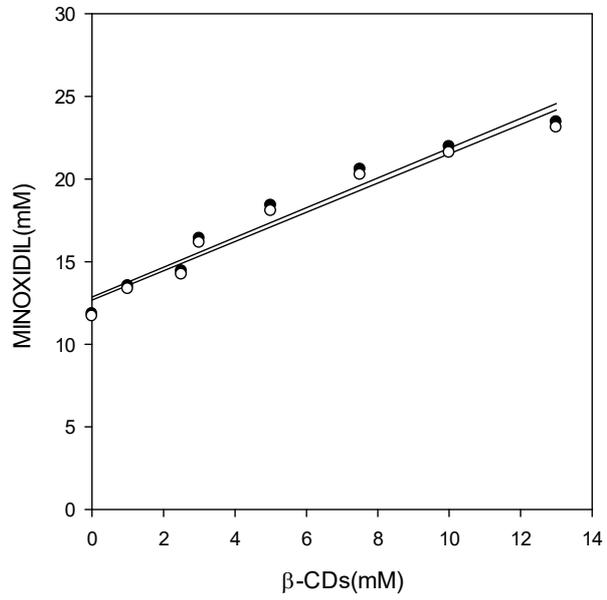
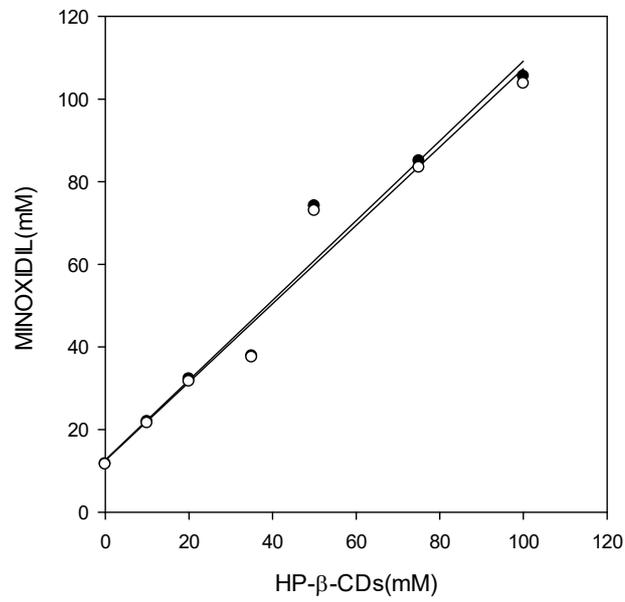


FIG. 4





- ②① N.º solicitud: 201930415  
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.05.2019  
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2013251644 A1 (MAJHI PINAKI RANJAN <i>et al.</i> ) 26/09/2013, párrafos [0035], [0036], [0055], [0067], [0118], [0119], [0120], [0121], [0126], [0131], [0153], [0923]-[0924].	1-7, 9-12
Y		8
Y	US 2011112125 A1 (LIU YEE-CHIEN <i>et al.</i> ) 12/05/2011, [0005], [0007], [0009], [0013], ejemplo 3.	8
X	US 2015025082 A1 (AVEN MICHAEL <i>et al.</i> ) 22/01/2015, párrafos [0001], [0049], [0050], [0052], [0053], [0054], [0076], [0081]-[0084], ejemplo 1, tablas 1 y 3	1-5
A	ES 2138197T T3 (FABRE PIERRE DERMO COSMETIQUE) 01/01/2000, Columna 2, líneas 15-60; columna 3, líneas 5-7.	1-12

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
30.10.2019

Examinador  
S. González Peñalba

Página  
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K47/40** (2006.01)

**A61Q7/00** (2006.01)

**A61K8/18** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, INTERNET.