(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 820 304**

(51) Int. CI.:

A61K 31/722	(2006.01)	***A61K 8/97***	(2007.01)
A61K 47/36	(2006.01)	***A61K 9/00***	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	***A61Q 7/00***	(2006.01)
A61K 31/56	(2006.01)		
A61K 31/585	(2006.01)		
A61K 8/34	(2006.01)		
A61K 8/49	(2006.01)		
A61Q 5/00	(2006.01)		
A61K 8/63	(2006.01)		
A61K 8/73	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2009 PCT/EP2009/059807**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2010 WO10015556**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2009 E 09804542 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 2307031**

(54) Título: **Formulaciones de finasterida para la liberación de fármacos en el cabello y el cuero cabelludo**

(30) Prioridad:

04.08.2008 EP 08161757

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2021

(73) Titular/es:

POLICHEM SA (100.0%)
50, Val Fleuri
L-1526 Luxembourg, LU

(72) Inventor/es:

MAILLAND, FEDERICO y
MURA, EMANUELA

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de finasterida para la liberación de fármacos en el cabello y el cuero cabelludo

La presente invención se refiere a composiciones líquidas que contienen un derivado de quitosano o una sal fisiológicamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento, o un dispositivo médico, o un producto sanitario, o un cosmético, que forman una película después de su aplicación sobre el cuero cabelludo, o sobre el cabello y que son útiles para la administración de principios activos sobre la superficie del cuero cabelludo y sobre el cabello. La administración de ingredientes activos sobre el cuero cabelludo o el cabello, contenidos en fármacos, productos sanitarios, detergentes o cosméticos constituye a menudo un problema ya que las formulaciones habituales tales como cremas, pomadas, geles, polvos o espumas, no permiten un contacto de larga duración con la superficie del cabello o el cuero cabelludo.

El quitosano y sus derivados son aminopolisacáridos derivados de la quitina extraída del exoesqueleto de los crustáceos y son conocidos en la técnica por su uso en diferentes preparaciones. El documento KR20020084672 divulga el quitosano como ingrediente de microesferas útiles como vehículo para la separación de proteínas o péptidos; el documento KR20020048534 presenta el quitosano como ingrediente de una composición comprimida para el masaje de la piel, que incluye una cera de parafina como componente eficaz; el documento JP2005306746 enseña el uso del quitosano para obtener un agente terapéutico antiarrugas como ingrediente de preparaciones esponjosas o de tipo gel de toxina botulina. El documento WO2005055924 presenta derivados de quitosano como ingredientes de hidrogeles útiles para apósitos de heridas para relleno de cavidades. El documento JP2004231604 enseña composiciones de quitosanos que tienen un alto grado de desacetilación, como ingrediente de una lámina portadora con una textura esponjosa y porosa. El documento WO03042251 divulga composiciones que comprenden quitosano en forma de una red de fibras de tamaño nanométrico. El WO02057983 divulga una lámina con espacio de aire y múltiples capas de quitosano con una estructura laminar regular que retiene los fármacos durante un periodo de tiempo prolongado; el documento JP11060605 enseña un derivado de quitosano anfifílico que se puede usar como estabilizador de dispersión o emulsionante en un fármaco para aplicación a la piel. Por último, el documento EP1303249 divulga una composición de esmalte de uñas que contiene al menos un agente antimicótico y un hidroxialquil- o un carboxialquil-quitosano, mientras que el documento WO2004/112814 divulga una composición reestructurante de uñas basada en un extracto de hierbas del género *Equisetum* en combinación con hidroxipropil-quitosano.

Se ha descubierto ahora de forma sorprendente que preparaciones líquidas de un derivado de quitosano que es el hidroxipropil-quitosano, además de ser útiles para su aplicación a las uñas, pueden formar una película elástica, tras su aplicación al cuero cabelludo y después de la evaporación de los disolventes volátiles, que es adecuada para mantener fármacos y otros ingredientes activos en contacto íntimo con la superficie del cabello y/o el cuero cabelludo. Las soluciones filmógenas que contienen hidroxipropil-quitosano, agentes farmacéuticamente activos y disolventes volátiles, se pueden pulverizar con facilidad sobre la superficie del cabello o el cuero cabelludo, lo que permite una rápida evaporación de los disolventes volátiles y la fácil formación de una película elástica que evita, por ejemplo, la sensación molesta de un cuero cabelludo graso en comparación con las cremas, lociones y pomadas, y evita un largo tiempo de espera para el secado, cuando se ha de tratar una gran superficie del cuero cabelludo. Las soluciones filmógenas de hidroxipropil-quitosano también se pueden aplicar sobre el cuero cabelludo mediante un suave masaje o mediante pulverización. Las soluciones filmógenas de hidroxipropil-quitosano permiten una rápida penetración de los ingredientes activos en las capas profundas del cuero cabelludo y, por tanto, son útiles para el tratamiento seguro y/o la prevención de afecciones y/o enfermedades del cuero cabelludo, tales como la caída del cabello, en las que es necesaria la penetración del ingrediente activo hasta los folículos pilosos. Además, la película dérmica formada después de la evaporación de los disolventes de las composiciones líquidas de hidroxipropil-quitosano permite un contacto íntimo prolongado con la superficie del cabello y/o el cuero cabelludo y la liberación continua de fármacos u otros ingredientes activos a lo largo de muchas horas después de su aplicación.

Descripción de la invención

La invención proporciona una composición que contiene: (a) hidroxipropil-quitosano o una sal fisiológicamente aceptable de este en una cantidad de un 0,25 a un 2,0 % con respecto al peso total de la composición; (b) finasterida; (c) al menos un disolvente volátil seleccionado entre etanol o isopropanol en una cantidad de un 35 % a un 80 % con respecto al peso total de la composición; y (d) agua, para su uso en el tratamiento y/o prevención de afecciones y/o enfermedades del cabello y/o el cuero cabelludo.

Las soluciones filmógenas de hidroxipropil-quitosano se aplican por vía tópica al cabello y/o el cuero cabelludo del receptor, preferentemente una persona; se pueden aplicar sobre el cuero cabelludo mediante un suave masaje o se pueden pulverizar fácilmente y permiten la formación de una película elástica. Las soluciones filmógenas de hidroxipropil-quitosano permiten una rápida penetración de la finasterida, un contacto íntimo prolongado con el cuero cabelludo y la liberación continua de fármacos a lo largo de muchas horas después de su aplicación.

Las preparaciones líquidas que son el objeto de la presente invención se encuentran normalmente en forma de soluciones, emulsiones, coloides o suspensiones, con un contenido de finasterida de un 0,001 a un 25 % en peso,

más preferentemente de un 0,2 a un 10 % en peso, siendo lo más preferente de un 0,4 a un 5,0 % en peso, y son adecuadas para formar una película elástica después de la evaporación del disolvente, estando dicha película en contacto íntimo con la superficie del cabello y/o el cuero cabelludo y permitiendo una penetración rápida y prolongada de dichos ingredientes activos útiles para el tratamiento de afecciones y/o enfermedades del cabello y/o el cuero cabelludo, tales como caída del cabello, calvicie, alopecia, alopecia androgénica, fragilidad del cabello y otras afecciones del cabello.

Las composiciones que son el objeto de la presente invención son superiores a las formulaciones convencionales ya que pueden ser pulverizadas sobre la superficie y dejan una película invisible y uniforme. Además, las composiciones de acuerdo con la presente invención no ensucian, no resecan como los geles y las lociones y no producen una sensación molesta cuando se aplican, como ocurre con otras preparaciones de película rígida.

Las composiciones farmacéuticas se preparan según técnicas convencionales, empleando excipientes compatibles y vehículos farmacéuticamente aceptables, y pueden contener, en combinación, otros principios activos con actividad complementaria o, en todo caso, útil.

Ejemplos de estas composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención incluyen: soluciones, emulsiones, suspensiones y coloides para su aplicación a un cuero cabelludo con cabello o sin cabello.

Las composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención pueden contener además uno o más agentes activos seleccionados entre inhibidores de la 5-alfa-reductasa, hormonas antiandrogénicas, agonistas de los canales de potasio, aminoácidos, extractos de plantas y antioxidantes, y son adecuadas para prevenir y tratar la caída del cabello, la calvicie, la alopecia; y para nutrir, dar volumen y reforzar el cabello.

Ejemplos de inhibidores de la 5-alfa-reductasa, que se pueden incluir en la composición de acuerdo con la presente invención incluyen: dutasterida, ácido azelaico, beta-sitosterol, zinc y vitamina B6.

Ejemplos de hormonas antiandrogénicas que se pueden incluir en la composición de acuerdo con la presente invención incluyen: espironolactona, acetato de ciproterona, flutamida, ketoconazol, estrógenos y sales de estos.

Ejemplos de agonistas de los canales de potasio que se pueden incluir en la composición de acuerdo con la presente invención incluyen el minoxidil.

Ejemplos de aminoácidos que se pueden incluir en la composición de acuerdo con la presente invención incluyen: L-cisteína, N-acetilcisteína, L-cistina, L-metionina, dimetilsulfona y L-taurina.

Ejemplos de extractos de plantas que se pueden incluir en la composición de acuerdo con la presente invención incluyen: *Serenoa repens*, *Aloe vera*, *Equisetum arvense*, *Panicum miliaceum*, *Pygeum africanum*, *Urtica dioica*, *Coix lachrymal-jobi* y *Eriobotrya japonica*.

Ejemplos de antioxidantes que se pueden incluir en la composición de acuerdo con la presente invención incluyen: ácido ascórbico; glutatión; melatonina; tocoferoles y tocotrienoles; antioxidantes polifenólicos que incluyen resveratrol y flavonoides; viniferoles; carotenoides que incluyen licopeno y carotenos.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden aplicar sobre la superficie del cuero cabelludo mediante un suave masaje del área en cuestión o sobre el cabello mediante pulverización. Tras la evaporación se forma una película elástica sobre la superficie tratada, lo que permite la administración continua de los ingredientes activos al cabello y/o el cuero cabelludo a lo largo de muchas horas o, incluso, durante días. Las composiciones que son el objeto de la presente invención pueden contener sistemas de modificación de la penetración, que incluyen sistemas potenciadores de la absorción, o sistemas de liberación modificada, que modifican la velocidad de penetración de los ingredientes activos en la epidermis y crean un depósito en la unión dermis-epidermis a fin de proporcionar una disponibilidad mayor y más duradera del ingrediente activo en los folículos pilosos. Ejemplos de potenciadores de la absorción que se pueden incluir en la composición de acuerdo con la presente invención incluyen Transcutol® P (dietilenglicol monoetil éter). Ejemplos de sistemas de liberación modificada que se pueden incluir en la composición de acuerdo con la presente invención incluyen microcápsulas.

Las composiciones farmacéuticas y los usos de la presente invención se describirán ahora con más detalle mediante los ejemplos siguientes.

EJEMPLO 1

Se preparó una solución filmógena con la siguiente composición en % en peso:

1) Finasterida	0,25 %
2) Alcohol etílico de 96°	55,00 %

3) Propilenglicol	5,00 %
4) Hidroxipropil-quitosano	1,00 %
5) Agua purificada	38,75 %

Preparación

Se mezclaron el alcohol etílico, el propilenglicol y el agua a temperatura ambiente. Se añadió después la finasterida y se mezcló hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió el hidroxipropil-quitosano como ingrediente final y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas o hasta su disolución.

La formulación obtenida era una solución incolora y transparente, de aspecto homogéneo incluso después de un almacenamiento prolongado. Además, el líquido era capaz de formar una película elástica mate y no pegajosa, que se adhería fuertemente a la superficie del cuero cabelludo.

EJEMPLO 2 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Se preparó una formulación líquida con la siguiente composición en % en peso:

1) Dutasterida	0,25 %
2) Alcohol etílico de 96°	55,00 %
3) Propilenglicol	5,00 %
4) Hidroxipropil-quitosano	2,00 %
5) Agua purificada	37,75 %

Preparación

La formulación se preparó usando el mismo método que el descrito para el ejemplo 1.

Se añadió el hidroxipropil-quitosano como ingrediente final y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas o hasta su disolución.

La formulación obtenida era una solución incolora y transparente, de aspecto homogéneo incluso después de un almacenamiento prolongado. Además, el líquido era capaz de formar una película elástica mate y no pegajosa, que se adhería fuertemente a la superficie del cuero cabelludo.

EJEMPLO 3 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Se preparó una formulación líquida con la siguiente composición en % en peso:

1) Minoxidil	2,00 %
2) Alcohol etílico de 96°	55,00 %
3) Propilenglicol	5,00 %
4) Hidroxipropil-quitosano	1,00 %
5) Agua purificada	37,00 %

Preparación

La formulación se preparó usando el mismo método que el descrito para el ejemplo 1.

Se añadió el hidroxipropil-quitosano como ingrediente final y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas o hasta su disolución. La formulación obtenida era una solución incolora y transparente, de aspecto homogéneo incluso después de un almacenamiento prolongado. Además, el líquido era capaz de formar una película elástica mate y no pegajosa, que se adhería fuertemente a la superficie del cuero cabelludo.

EJEMPLO 4 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Se preparó una formulación líquida con la siguiente composición en % en peso

1) Espironolactona	1,00 %
2) Alcohol etílico de 96°	55,00 %
3) Propilenglicol	5,00 %
4) Hidroxipropil-quitosano	2,00 %
5) Agua purificada	37,00 %

Preparación

La formulación se preparó usando el mismo método que el descrito para el ejemplo 1.

Se añadió el hidroxipropil-quitosano como ingrediente final y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas o hasta su disolución.

La formulación obtenida era una solución incolora y transparente, de aspecto homogéneo incluso después de un almacenamiento prolongado. Además, el líquido era capaz de formar una película elástica mate y no pegajosa, que se adhería fuertemente a la superficie del cuero cabelludo.

EJEMPLO 5

Se efectuó un ensayo de permeación *in vitro* mediante la aplicación de la solución filmógena de acuerdo con el ejemplo 1 a piel de rata sin pelo extirpada, obtenida de piel dorsal o abdominal de ratas macho sin pelo. Las porciones de la piel (de aproximadamente 9 cm^2), después de eliminar la grasa adherida y los tejidos subcutáneos, se colocaron como barrera entre los dos compartimentos de las celdas verticales de permeación de Gummer (Gummer, CL *et al.* "The skin penetration cell: design update". *Int. J. Pharm*. 1987, 40, 101-104). La fase receptora se introdujo en el compartimento inferior y se distribuyeron regularmente 1,0 o 0,5 ml de la composición de acuerdo con el ejemplo 1 sobre la superficie de piel expuesta. A intervalos de tiempo predeterminados (2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 horas) se recogieron 5,0 ml de la solución receptora para su análisis y se sustituyeron inmediatamente por un volumen igual de tampón nuevo. El experimento se repitió 3 veces.

La finasterida permeada a través de la piel de rata sin pelo en los 3 experimentos se presenta en la figura 1. La cantidad porcentual total (Q%) permeada a través de la piel de rata sin pelo fue del 6,59 ± 1,90 % para la dosis de 1,0 ml y del 8,78 ± 1,33 % para la dosis de 0,5 ml.

Se concluye que, después de la aplicación de la solución filmógena de hidroxipropil-quitosano de acuerdo con el ejemplo 1, la finasterida fue capaz de permear la piel de rata de forma rápida y prolongada.

EJEMPLO 6 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Se produjo una preparación con la siguiente composición en % en peso:

1. Finasterida	0,25 %
2. Agua purificada	19,25 %
3. Propilenglicol	10,00 %
4. Isopropanol	70,00 %
5. Quitosano	0,50 %

Preparación

La formulación se preparó mediante la disolución del quitosano y la finasterida en propilenglicol, la adición posterior de los otros ingredientes y la agitación de la mezcla hasta su disolución. El líquido resultante fue capaz de formar una película elástica que se podía adherir fuertemente a la superficie de la piel.

EJEMPLO 7 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Se preparó una formulación líquida con la siguiente composición en % en peso:

1. Extracto de hoja de *Eriobotrya Japonica* en 1,3-butilenglicol[1]	10,00 %
2. Alcohol etílico de 96°	36,50 %
3. Dietilenglicol monoetil éter[2]	0,50 %
4. Hidroxipropil-quitosano	1,00 %
5. Agua purificada	52,00 %

[1]Extracto de hoja de níspero CA; [2]Transcutol®

Preparación

Se mezclaron alcohol etílico y agua a temperatura ambiente. Después se añadió el extracto de hoja de níspero CA y se mezcló hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió el dietilenglicol monoetil éter; se añadió el hidroxipropil-quitosano como ingrediente final y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas o hasta su disolución. La formulación obtenida era una solución incolora y transparente, de aspecto homogéneo. Además, el líquido era capaz de formar una película elástica mate y no pegajosa.

EJEMPLO 8 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Se preparó una formulación líquida con la siguiente composición en % en peso:

1. Solución de *Coix lachrymal-jobi* en 1,3-butilenglicol[1]	10,00 %
2. Alcohol etílico de 96°	36,50 %
3. Dietilenglicol monoetil éter[2]	0,50 %
4. Hidroxipropil-quitosano	1,00 %
5. Agua purificada	52,00 %

[1]Extracto de *Coix* hidrolizado; [2]Transcutol® P

Preparación (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Se mezclaron alcohol etílico y agua a temperatura ambiente. Después se añadió el Extracto de *Coix* hidrolizado y se mezcló hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió el dietilenglicol monoetil éter; se añadió el hidroxipropil-quitosano como ingrediente final y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas o hasta su disolución.

La formulación obtenida era una solución transparente y ligeramente amarilla, de aspecto homogéneo. Además, el líquido era capaz de formar una película elástica mate y no pegajosa.

EJEMPLO 9 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Se preparó una formulación líquida con la siguiente composición en % en peso:

1) Extracto de hoja de *Eriobotrya Japonica* en 1,3-butilenglicol[1]	10,00 %
2) Alcohol etílico de 96°	36,50 %
3) Dietilenglicol monoetil éter[3]	0,50 %
4) Quitosano	1,00 %
5) Agua purificada	52,00 %

[1]Extracto de hoja de níspero CA; [2]Transcutol® P

Preparación

Se disolvió el quitosano en agua después de la acidificación con ácido acético a pH 3,0. Después se añadió el alcohol etílico y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución viscosa transparente. En este momento, el pH se elevó a 5,5.

Se añadió el dietilenglicol monoetil éter y, al final, el extracto vegetal.

La formulación obtenida era una solución incolora y transparente, de aspecto homogéneo y ligeramente viscosa.

EJEMPLO 10 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Se realizó una prueba comparativa abierta para evaluar el efecto de la solución de acuerdo con el ejemplo 9 en el cabello de 4 voluntarias sanas, de 20 a 45 años, que dieron su consentimiento informado. Todas las mujeres tenían el cabello liso, la mujer 1 natural, las mujeres 2 y 3 teñido y la mujer 4 con mechas. Después de lavar el cabello con un champú convencional, se tomaron muestras de dos mechones de cada mujer, de la misma zona del cuero cabelludo, y se siguieron los procedimientos siguientes: Se aplicó a un mechón de cada mujer la solución de acuerdo con el ejemplo 9 y se secó con un secador. El otro mechón se secó con un secador y sirvió como control no tratado.

Se midieron los siguientes parámetros:

1. Volumen: 0 = escaso, 1 = poco, 2 = moderado, 3 = gran volumen
2. Resistencia a la tracción (según la norma UNI EN ISO2062:1997)
3. Espectrofotometría (el brillo se midió según la CIE, *Commission Internationale de l'Eclairage*)
4. Videomicroscopía digital 3D con 3D Hirox KH-770 a 2100 × y 350 ×

Los resultados fueron los siguientes: los mechones tratados tenían como resultado un volumen medio un 12 % mayor; un brillo medido por espectrofotometría un 6 % mayor; y una resistencia a la tracción un 11 % mayor, en comparación con los mechones de control. Mediante videomicroscopía digital, los cabellos tratados parecían más lisos con un aspecto más regular de la cutícula.

En conclusión, la preparación de acuerdo con el ejemplo 9 fue capaz de dar volumen al cabello humano, de reforzarlo y de mejorar su brillo y suavidad.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que contiene:

(a) hidroxipropil-quitosano o una sal fisiológicamente aceptable de este en una cantidad de un 0,25 a un 2,0 % con respecto al peso total de la composición;
(b) finasterida;
(c) al menos un disolvente volátil seleccionado entre etanol o isopropanol en una cantidad de un 35 % a un 80 % con respecto al peso total de la composición; y
(d) agua,

para su uso en el tratamiento y/o prevención de afecciones y/o enfermedades del cabello y/o el cuero cabelludo.

2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende excipientes y/o adyuvantes habituales.

3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la composición es líquida.

4. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la composición es una solución, una emulsión, una suspensión o un coloide.

5. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la composición se aplica en forma de pulverización

6. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichas afecciones y/o enfermedades del cabello y/o el cuero cabelludo se seleccionan entre caída del cabello, calvicie, alopecia, alopecia androgénica y fragilidad del cabello.

7. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la composición contiene al menos un sistema de modificación de la penetración.

8. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el al menos un sistema de modificación de la penetración se selecciona entre dietilenglicol monoetil éter y microcápsulas.

9. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho tratamiento y/o prevención de afecciones y/o enfermedades del cabello y/o el cuero cabelludo se consigue mediante la aplicación de dicha composición al cabello y/o el cuero cabelludo de una persona.

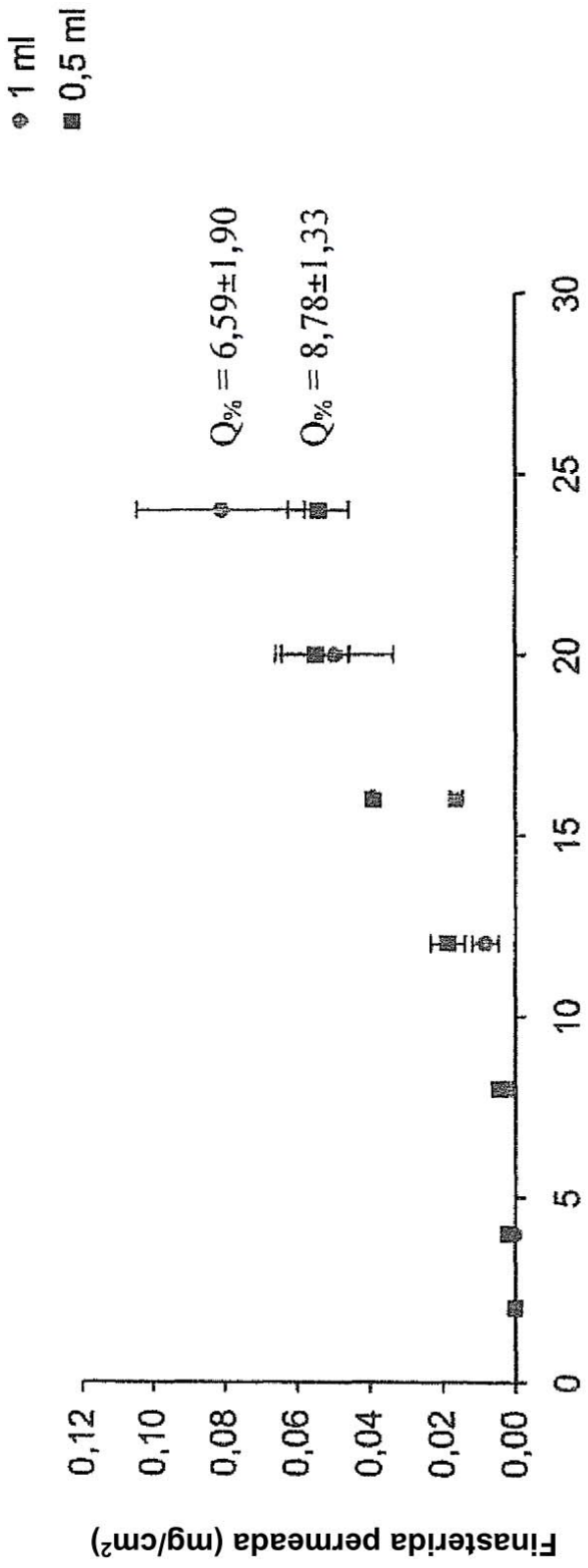

Figura 1: Finasterida permeada (mg/cm^2) como media de 3 experimentos