



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 256 735**

51 Int. Cl.:
C07D 233/78 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03722464 .9**

86 Fecha de presentación : **14.04.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1501806**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

54 Título: **Preparaciones para la aplicación tópica de sustancias antiandrógenas.**

30 Prioridad: **27.04.2002 DE 102 18 963**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.07.2006

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.07.2006

73 Titular/es: **Aventis Pharma S.A.**
20, avenue Raymond Aron
92160 Antony, FR

72 Inventor/es: **Kraemer, Karl, Theodor;**
Nietsch, Karl-Heinz;
Pooth, Rainer;
Muenster, Uwe;
Mehnert, Wolfgang y
Schaefer-Korting, Monika

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Preparaciones para la aplicación tópica de sustancias antiandrógenas.

5 La alopecia androgenética es la forma más frecuente de la pérdida de pelo, que puede aparecer tanto en varones como también en mujeres. Por el concepto de “alopecia androgenética” se entienden estados de falta de pelo, cuya causa es por regla general una hipersensibilidad, determinada genéticamente, de las raíces de los pelos frente a la 5 α -dihidro-testosterona (DHT).

10 Un típico ejemplo de una alopecia androgenética es la calvicie habitual de un varón. Una alopecia androgenética puede aparecer, sin embargo, también en mujeres en la edad de madurez sexual (pubertad).

15 El tratamiento de la caída androgenética de pelo presupone la interrupción prematura de los procesos patogénicos, que conducen a la retroformación del folículo capilar. Con el fin de conseguir una normalización del ciclo capilar, es decir una prolongación de la fase de crecimiento de los pelos, se debe de reducir la estimulación de los receptores de DHT en la papila dérmica (raíz del pelo), es decir la zona de crecimiento del tallo del pelo. Para esto, se adecuan en principio el bloqueo de los receptores de andrógenos (DHT) así como la disminución de la cantidad biológicamente activa de andrógenos en la papila dérmica de los folículos. Cuando se han excluido endocrinopatías y se han retirado del uso medicamentos, que contienen testosterona y otras sustancias eficaces como andrógenos, es necesaria la inhibición de la estimulación de andrógenos en el órgano diana. Para alcanzar este objetivo se pueden concebir, por consiguiente, teóricamente dos vías: En primer lugar, la inhibición de la actividad de la 5 α -reductasa y por consiguiente la disminución de la transformación de testosterona en 5 α -dihidro-testosterona, por ejemplo mediante un estrógeno o un agente inhibidor de la 5 α -reductasa, y en segundo lugar un bloqueo de la proteína de un receptor sensible a dihidro-testosterona, por ejemplo mediante agentes antiandrógenos. La segunda vía permite esperar una mejor actividad, 25 puesto que no aparece ninguna acumulación de la testosterona, que es más débil que la DHT, pero que a pesar de todo es manifiestamente eficaz.

30 Puesto que todas las medidas terapéuticas en el caso de la alopecia androgenética se dirigen contra el efecto de los andrógenos, su aplicación por vía sistémica en mujeres aptas para parir es posible solamente en el caso de realizarse una simultánea contracepción. Después de la introducción de los anticonceptivos orales, se ha mostrado que, según sea que se administre una formulación acentuada en estrógenos o bien una con un efecto parcial anti-andrógeno o un preparado con un efecto residual andrógeno, se influye de manera favorable o desfavorable sobre la evolución de una alopecia androgenética y sus síntomas concomitantes.

35 A falta de otra alternativa, más intensamente eficaz y no peligrosa, para el tratamiento por vía tópica de la alopecia androgenética en el caso de varones se recetan hasta ahora lociones capilares que contienen estrógenos. En el caso de mujeres, esta terapia local se recomienda como medida de apoyo y el peso principal se atribuye al tratamiento por vía sistémica con una combinación de un gestágeno con un efecto parcial antiandrógeno y de un estrógeno. En el caso de una alopecia androgenética de un varón se puede efectuar, además de esto, un tratamiento por vía sistémica con el 40 agente inhibidor de 5 α -reductasa finasterida, siendo no obstante restringido el éxito (Van Neste y colaboradores, Brit. J. Dermatol. 143, 804-10, 2000; McCleitan & Markham, Drugs, 57, 111-26, 1999).

45 En el caso de la terapia local, se dan instrucciones a todos los pacientes de que se traten la zona del cuero cabelludo que todavía está cubierta con pelo, y no las regiones que ya están calvas. En muchos casos se consigue, con ayuda de estas medidas, suavizar los impulsos de la caída de pelo o hacerlos detenerse. No es posible una regeneración de folículos capilares ya atrofiados (calvicie).

50 A partir del documento de patente francesa 2.693.461 y a partir del documento de patente de los EE.UU. US 5.411.981 se conocen antiandrógenos eficaces por vía tópica (4-[3-(4-hidroxi-butil)-4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-(trifluorometil)-benzonitrilos), pero en el momento actual no están todavía a la disposición generalizada para finalidades terapéuticas.

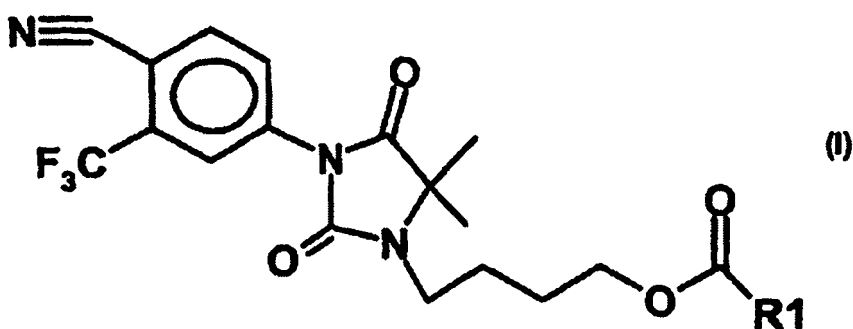
55 Ambas clases de sustancias muestran, después de una aplicación por vía tópica, una alta afinidad de fijación al receptor de andrógenos de las raíces de los pelos al mismo tiempo que una actividad sistémica casi ausente.

60 A causa de la teratogenicidad de los antiandrógenos, que es inherente a esas sustancias, con influencia sobre la diferenciación sexual en el estadio tardío del embarazo, no se pueden utilizar las mencionadas sustancias en forma de habituales lociones capilares acuosas/alcohólicas, a causa de la aparición de precipitaciones de sustancias junto al sitio de la aplicación después de una evaporación del disolvente, y del riesgo toxicológico, vinculado con ella, de la transferencia de sustancias a una embarazada. Además, mediante formulaciones habituales para su aplicación al cuero cabelludo, no se garantiza la liberación retardada de las sustancias activas durante un prolongado período de tiempo, con el fin de evitar altas concentraciones sistémicas de las sustancias activas y la aparición, que está acompañada con esto, de efectos antiandrógenos sistémicos.

65 Con el fin de poder poner a disposición las sustancias activas antiandrógenas reseñadas en las patentes antes mencionadas para una terapia segura y eficaz, fue por lo tanto necesario encontrar formulaciones, que no tengan las desventajas descritas de los habituales agentes para el tratamiento del cuero cabelludo.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante las formulaciones conformes al invento, que contienen uno o varios derivados antiandrógenos de la fórmula I y nanopartículas de lípidos o bien una nanoemulsión. La formulación conforme al invento es ventajosa, puesto que las nanopartículas de lípidos o bien la nanoemulsión se desplazan preferentemente hacia los folículos capilares y los derivados antiandrógenos de la fórmula I se presentan en una unión suficientemente firme con los lípidos (por disolución o adsorción estable) y a continuación son disociados en el folículo capilar, mediante esterazas, en los antiandrógenos activos. Además, mediante las formulaciones conformes al invento se impide la indeseada precipitación de los antiandrógenos junto al sitio de aplicación. También la buena miscibilidad de los lípidos de vehículo así como de los lípidos epidérmicos excluye una contaminación de terceras personas. La unión muy estrecha con los lípidos cutáneos propios del cuerpo supera manifiestamente a los clásicos agentes de aplicación por vía tópica (cremas y pomadas).

El invento se refiere, por lo tanto, a una formulación farmacéutica, que contiene por lo menos un tipo de nanopartículas de lípidos y por lo menos un compuesto de la fórmula I



y/o una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I

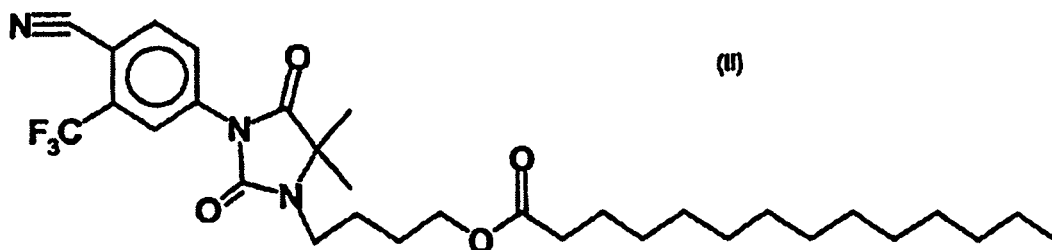
y/o una sal fisiológicamente compatible del compuesto de la fórmula I, en la que

R1 representa alquilo (C₅-C₁₇) o alquenilo (C₅-C₁₇).

Un aspecto adicional del invento se refiere a una composición farmacéutica, que contiene compuestos de la fórmula I, en la que

R1 representa alquilo (C₁₁-C₁₅) o alquenilo (C₁₁-C₁₅).

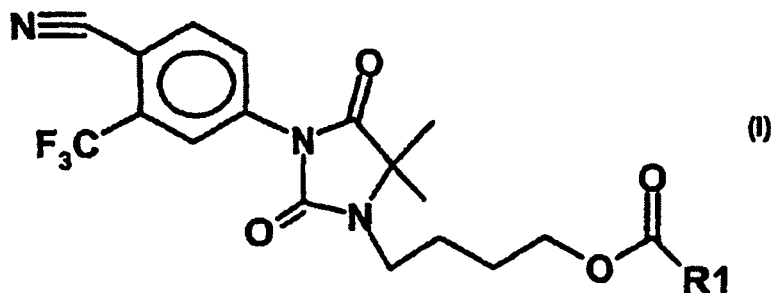
Un aspecto adicional del invento se refiere a una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula II.



Las formulaciones conformes al invento se distinguen, en primer término, por la capacidad para producir un enriquecimiento de la sustancia activa en el folículo capilar. Como otras ventajas de la formulación conforme al invento, se han de mencionar una buena adhesión a la piel así como una protección de la sustancia activa frente a procesos de descomposición en la forma medicamentosa.

De esta manera se asegura que se alcancen unas concentraciones terapéuticamente eficaces de antiandrógenos junto al órgano diana - la raíz del pelo - durante un período de tiempo más prolongado, sin que aparezcan a breve plazo altas concentraciones del nivel en sangre, que naturalmente conducen a una carga sistémica para el paciente.

Un aspecto adicional del invento se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I



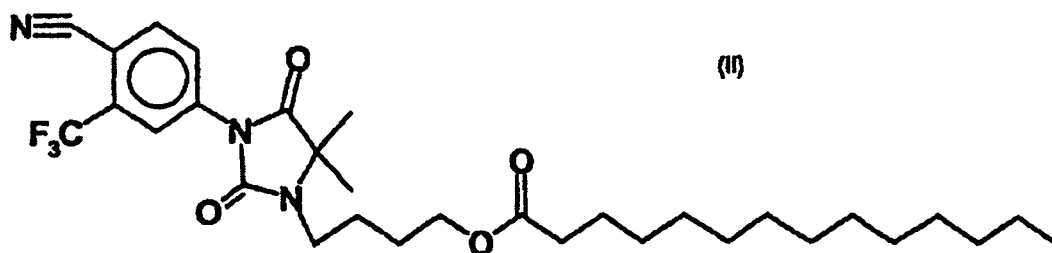
y/o a una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I

y/o a una sal fisiológicamente compatible del compuesto de la fórmula I, en la que

R1 representa alquilo (C₅-C₁₇) o alquenilo (C₅-C₁₇).

Un aspecto adicional del invento se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R1 representa alquilo (C₁₁-C₁₅) o alquenilo (C₁₁-C₁₅).

Un aspecto adicional del invento se refiere a un compuesto de la fórmula II

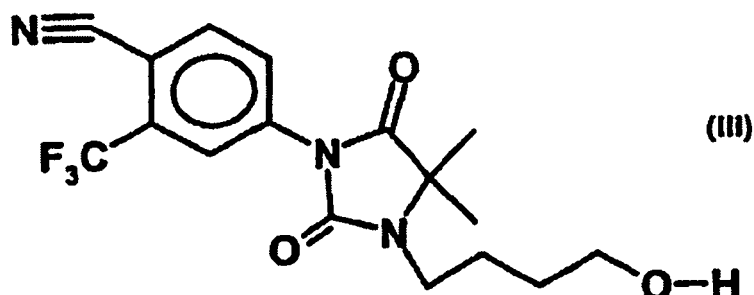


Por el concepto de “alquilo (C₅-C₁₇)” se entienden radicales hidrocarbilo, cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene de 5 a 17 átomos de carbono, por ejemplo pentilo, iso-pentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetil-butilo, neohexilo, heptilo, octanilo, nonanilo, decanilo, dodecanilo, pentadecanilo o heptadecanilo. Por el concepto de “alquenilo (C₅-C₁₇)” se entienden radicales hidrocarbilo, tales como los radicales alquilo (C₅-C₁₇) antes mencionados, cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene de 5 a 17 átomos de carbono, y que, dependiendo de la longitud de esta cadena, contienen adicionalmente 1, 2 ó 3 doble(s) enlace(s).

Los antiandrógenos son conocidos y se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la bibliografía (documento US 5.411.981).

Un aspecto adicional del invento se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I y/o de una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o de una sal fisiológicamente compatible del compuesto de la fórmula I, que está caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula III



se hace reaccionar con un ácido graso activado de la fórmula IV



en la que R1 está definido como en la fórmula I y X es un radical de halógeno, para dar un compuesto de la fórmula I, o

- b) un compuesto de la fórmula I, preparado de acuerdo con el procedimiento a), que a causa de su estructura química se presenta en formas enantiómeras, se separa en los enantiómeros puros mediante una formación de sales con ácidos o bases enantioméricamente puros/as, una cromatografía en presencia de fases estacionarias quirales o una derivatización mediante compuestos quirales tales como aminoácidos, una separación de los diastereoisómeros obtenidos con ello, y una disociación de los grupos auxiliares quirales, o
- c) el compuesto de la fórmula I, preparado de acuerdo con el procedimiento a), o bien se aísla en forma libre, o en el caso de la presencia de grupos de carácter ácido o básico, se transforma en sales fisiológicamente compatibles.

Las reacciones se efectúan por ejemplo mediante reacción de un cloruro de ácido con el grupo hidroxilo alcohólico en presencia de una base, por ejemplo trietil-amina, y de un disolvente orgánico, por ejemplo cloroformo. El producto de reacción se purifica por cromatografía.

En la etapa b) del procedimiento, el compuesto de la fórmula I, siempre y cuando que aparezca en una forma diastereoisómera o enantiómera y que al realizar la síntesis escogida resulte como sus mezclas, se separa en los estereoisómeros puros, o bien por cromatografía en presencia de un material de soporte eventualmente quiral, o, siempre y cuando que los compuestos racémicos de la fórmula I estén capacitados para la formación de sales, por cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas con un ácido o una base ópticamente activo/a como sustancia auxiliar. Como fases estacionarias quirales para la separación de enantiómeros por cromatografía de capa fina o en columna, son apropiados por ejemplo soportes modificados de ácido silícico (las denominadas fases de Pirkle) así como hidratos de carbono de alto peso molecular, tales como triacetil-celulosa. Para finalidades analíticas, se pueden utilizar, después de una correspondiente derivatización, conocida para un experto en la especialidad, también métodos de cromatografía de gases en presencia de fases estacionarias quirales. Para la separación de enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, se forman las sales diastereoisómeras diversamente solubles con una base ópticamente activa, por regla general obtenible comercialmente, tal como (-)-nicotina, las (+) y (-)-fenil-etilaminas, bases de quinina, L-lisina o las L- y D-argininas, los componentes más difícilmente solubles se aíslan como un material sólido, el diastereoisómero más fácilmente soluble se separa a partir de las aguas madres, y a partir de las sales diastereoisómeras, así obtenidas, se obtienen los enantiómeros puros. De un modo igual en principio, los compuestos racémicos de la fórmula I, que contienen un grupo de carácter básico tal como un grupo amino, se pueden transformar con ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)-canfo-10-sulfónico, los ácidos D- y L-tartáricos, los ácidos D- y L-lácticos así como los ácidos (+)- y (-)-mandélicos, en los enantiómeros puros. También, compuestos quirales, que contienen funciones de alcoholes o de aminas, se pueden transformar con aminoácidos enantioméricamente puros, correspondientemente activados o eventualmente protegidos en N, en los ésteres o las amidas correspondientes, o, a la inversa, ácidos carboxílicos quirales se pueden transformar con aminoácidos protegidos en carboxi, enantioméricamente puros, en las amidas, o con ácidos hidroxi-carboxílicos enantioméricamente puros, tales como ácido láctico, en los correspondientes ésteres quirales. Entonces, la quiralidad del radical de alcohol o aminoácido, incorporado en una forma enantioméricamente pura, se puede aprovechar para la separación de los isómeros, realizando una separación de los diastereoisómeros, ahora presentes, por cristalización o cromatografía en presencia de apropiadas fases estacionarias, y después de esto disociando de nuevo mediante apropiados métodos la parte de molécula quiral que se ha arrastrado en el proceso.

Los productos de carácter ácido o básico del compuesto de la fórmula I se pueden presentar en forma de sus sales o en forma libre. Se prefieren sales farmacológicamente compatibles, p.ej. sales de metales alcalinos o alcalino-térreos y respectivamente hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, hemisulfatos, todos los fosfatos posibles, así como sales de los aminoácidos, las bases naturales o los ácidos carboxílicos.

La preparación de sales farmacológicamente compatibles a partir de compuestos de la fórmula I, que están capacitados para la formación de sales, según la etapa c) del procedimiento, se efectúa de una manera de por sí conocida. Los compuestos de la fórmula I forman con reactivos de carácter básico, tales como hidróxidos, carbonatos, hidrógeno-carbonatos, alcoholatos así como amoníaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetil- o trietil-amina, etanol-amina o trietanol-amina, o también aminoácidos de carácter básico, por ejemplo lisina, ornitina o arginina, sales estables de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos o de amonio eventualmente sustituido. Siempre y cuando que los compuestos de la fórmula I tengan grupos de carácter básico, se pueden preparar con ácidos fuertes también sales estables por adición de ácidos. Para esto entran en cuestión ácidos tanto inorgánicos como también orgánicos, tales como

los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metano-sulfónico, benceno-sulfónico, p-tolueno-sulfónico, 4-bromo-benceno-sulfónico, ciclohexil-amido-sulfónico, trifluorometil-sulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico o trifluoro-acético.

El invento se refiere también a medicamentos, caracterizados por un cierto contenido eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o de una sal fisiológicamente compatible del compuesto de la fórmula I y/o de una forma eventualmente estereoisómera del compuesto de la fórmula I, junto con una sustancia de vehículo, una sustancia aditiva y/u otras sustancias auxiliares y activas, todas las cuales son fisiológicamente compatibles y farmacéuticamente apropiadas.

Un aspecto adicional del invento se refiere a un procedimiento para la preparación de la formulación conforme al invento, que está caracterizado porque el compuesto de la fórmula I se homogeneiza a alta presión en una solución caliente de lípidos/agentes tensioactivos, siendo incluido el compuesto de la fórmula I, y a continuación se enfría. Al enfriar, resulta una dispersión de partículas sólidas de lípidos, que contiene el compuesto de la fórmula I. El tamaño de las partículas de lípidos es de menos que $1\ \mu\text{m}$.

Un aspecto adicional del invento se refiere a un procedimiento para la preparación de la formulación conforme al invento, que está caracterizado porque el compuesto de la fórmula I se homogeneiza a alta presión con lípidos que son líquidos a la temperatura ambiente. Con el concepto de temperatura ambiente se entienden en este caso unas temperaturas de 18°C a 25°C . Lípidos que se pueden emplear son, por ejemplo, Miglyol. Este procedimiento de preparación conduce a las denominadas nanoemulsiones, que se diferencian de las nanopartículas de lípidos por el empleo de lípidos que son líquidos a la temperatura ambiente (p.ej. Miglyol), en vez de sólidos.

Por lo general, la preparación de las formulaciones conformes al invento se efectúa de una manera de por sí conocida mediante incorporación de los compuestos de la fórmula I en las partículas mediante una homogeneización a alta presión.

Para esto, se pesan e introducen, por ejemplo en dos recipientes, un agente tensioactivo (p.ej. Poloxamer 188) y agua, así como el compuesto de la fórmula I y el lípido. Ambos recipientes son calentados en un baño de agua a la temperatura a la que debe de tener lugar la homogeneización en caliente. Esta temperatura está situada por regla general a por lo menos 10°C por encima del punto de fusión del lípido. En este caso el lípido se licua. En la masa fundida del lípido se disuelve el compuesto de la fórmula I. Después de que las soluciones han adoptado aproximadamente la temperatura del baño de agua, la solución del agente tensioactivo se añade a la solución en lípido del compuesto de la fórmula I.

Esta mezcla se emulsiona previamente con un mezclador de rotor y estator (por ejemplo un Ultra-Turrax) y a continuación se homogeneiza (p.ej. en 3 ciclos a 500 bar) mediante utilización de un homogeneizador a alta presión (p.ej. EmulsiFlex-B3, de Avestin; LAB 40, de la entidad APV-Gaulin). Después del proceso de preparación, la nanodispersión de lípido, que se ha obtenido, se enfría en el baño de agua a por ejemplo 22°C , separándose por cristalización el lípido mediante formación de nanopartículas del lípido.

Las nanopartículas del lípido consisten en una fase sólida de lípido, que está dispersa en una fase acuosa que contiene un emulsionante. Como fase de lípido se emplean lípidos bien compatibles fisiológicamente, por ejemplo behenato de glicerilo o palmito-estearato de glicerilo, con los que se presenta asociado el compuesto de la fórmula I después de una formación de las partículas del lípido. La adición del agente tensioactivo sirve para la estabilización de la dispersión de las nanopartículas del lípido. El diámetro medio de partículas de las nanopartículas del lípido está situado en el intervalo de 50 nm a 1.000 nm, con frecuencia en el intervalo de 200 nm a 400 nm.

Las formulaciones conformes al invento se distinguen en primer término por un transporte deliberado del compuesto de la fórmula I a los folículos capilares, así como por una liberación decelerada del compuesto de la fórmula I.

Preferiblemente, en el caso de las formulaciones farmacéuticas se trata de formulaciones líquidas tales como lociones capilares o tónicos capilares, que como componentes principales pueden contener agua y lípidos, tales como Precirol, Compritol, Monosteol, Imwitor (mono-estearato de glicerol), Softisan (aceite de palma hidrogenado), Miglyol (triglicérido de ácido cáprico y ácido caprílico) o fosfatidil-etanol-amina, así como agentes tensioactivos (p.ej. un Poloxamer), pero también un alcohol ($\text{C}_1\text{-C}_6$), tal como por ejemplo etanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol o isopropanol, además se trata lociones o de formulaciones semisólidas, tales como emulsiones, cremas, geles o pomadas. Las formulaciones pueden presentarse también en forma de aerosoles. Como sustancias aditivas, las formulaciones conformes al invento pueden contener también un compuesto que fomente la circulación sanguínea, tal como dihidralazina, diisopropil-amina, aminexil, diazóxido, o agentes antagonistas del calcio, tales como nifedipina, nicardipina, verapamil, diltiazem, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, isradipina, felodipina, nimodipina, galopamil, fendilina, flunarizina, amlodipina, diperdipina, fluspirileno, primozida, fantofaron, nicergolina o ciclan-delato, 6-amino-4-piperidino-1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-pirimidina (minoxidil), agentes inhibidores de la enzima para conversión de angiotensina, tales como quinapril, lisinopril, benzazepril, captopril, ramipril, fosinopril, cifazapril o randolapril, compuestos de metil-xantina tales como pentoxifilina, propentoxifilina, torbaflina o una de sus mezclas.

Sustancias aditivas apropiadas son también por lo menos un agente abridor de canales de sodio, tal como 1-ciano-2-(1,1-dimetil-propil)-3-(3-piridil)-guanidina, o agentes inhibidores de 5-alfa-reductasa, tales como N-(butil terciario)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxamida. Otras sustancias aditivas apropiadas son también por lo menos un compuesto fomentador del crecimiento de los pelos, tales como una sal interna de hidróxido de 2,4-diamino-6-alcoxi-3-sulfoxi-pirimidina con 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, como se describe en el documento EP 0.427.625; p.ej. la sal interna de hidróxido de 2,4-diamino-6-butoxi-3-sulfoxi-pirimidina, o derivados de piridina-1-óxido, como se describen en el documento de solicitud de patente internacional WO 92 21317; p.ej. 2,6-diamino-4-piperidinopiridina, o derivados de 2,6-diamino-1,3,5-triazina, como se describen en el documento WO 91 19701; p.ej. 2,6-diamino-4-butoxi-1,3,5-triazina-1-óxido. Además, son apropiadas también mezclas de las mencionadas sustancias aditivas.

Como otras sustancias aditivas, las formulaciones conformes al invento pueden contener las sustancias para el cuidado de los pelos y del cuero cabelludo, que son usuales en la cosmética, y sustancias activas medicinales, tales como por ejemplo agentes contra la caspa, preparados eficaces como antiseborreicos, sustancias con efecto queratolítico y queratoplástico tales como ácido salicílico, alantoína, preparados sulfurados, urea, ceramidas, agentes antimicrobianos, vitaminas, extractos de plantas u órganos, hormonas, corticoides, agentes hiperémicos, tales como ácido nicotínico y sus derivados, ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido orótico, ácido lipónico, aminoácidos, alcoholes grasos polioxietilados, ácidos grasos, ésteres de sorbitán con ácidos grasos, alquil-fosfatos y aceites, p.ej. ésteres de ácidos grasos, así como además agentes conservantes, colorantes y aceites de perfumes. Es esencial que las sustancias aditivas sean compatibles con sustancias antiandrógenas y no inhiban su efecto sobre el crecimiento del pelo. Además de esto, tampoco deben fomentar la recepción del antiandrógeno por vía sistémica.

Con las formulaciones conformes al invento se puede realizar de una manera segura y eficaz el tratamiento de la alopecia androgenética. A la vista de los malos éxitos de las terapias, que se han obtenido hasta ahora, éste es un hallazgo extremadamente importante.

Las formulaciones conformes al invento son apropiadas también para el tratamiento del hirsutismo, es decir la evitación de un indeseado cubrimiento con pelo, y para el tratamiento de la seborrea y del acné.

En las formulaciones conformes al invento, la sustancia activa está contenida por lo general en una cantidad de 0,01 por ciento en peso a 10 por ciento en peso, preferiblemente de 0,1 a 5 por ciento en peso.

El invento se refiere además al empleo de las formulaciones conformes al invento en la cosmética.

Ejemplo 1

Preparación del compuesto de la fórmula II

300 mg de (4-[3-(4-hidroxibutil)-4,4-dimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil]-2-(trifluorometil)-benzonitrilo, en lo sucesivo denominado Compuesto 1, ($8,13 \times 10^{-4}$ moles) se hicieron reaccionar con 400 mg de cloruro de ácido mirístico ($1,62 \times 10^{-3}$ moles) en presencia de 0,5 ml de trietil-amina en el seno de 10 ml de cloroformo absoluto durante 24 horas (h) mediando agitación. Después de haber transcurrido la reacción, se observó la formación de un producto lipófilo mediante un control por DC (de Dünnschicht Chromatographie = cromatografía de capa fina) (en una placa de gel de sílice, agente eluyente acetato de etilo). La separación cuantitativa del presunto éster se efectuó con un Chromatotron de la entidad Harrison Research (Palo Alto, EE.UU.) con cloruro de metileno como agente de elución. La solución orgánica del producto de reacción que se había separado, se concentró por evaporación, se recristalizó con agua a partir de una mezcla de metanol y cloroformo, y se secó. La identificación del compuesto de la fórmula II se efectuó con ayuda de una espectroscopia de ^1H -RMN (resonancia magnética nuclear de protones hidrógeno) (a 400 MHz), una espectroscopia de masas y un análisis de C-H-N, así como una ^{13}C -RMN (RMN de carbono 13), así como espectros Cosy de H-H y C-H:

^1H -RMN (CDCl_3 ; 400,132 MHz, ppm): 0,88 (m, 3 H, CH_3); 1,25 (m, 20 H, CH_2); 1,54 (s, 6 H, CH_3); 1,69-1,81 (m, 6 H, CH_2); 2,30 (m, 2 H, CH_2); 3,39 (m, 2 H, CH_2); 4,13 (m, 2 H, CH_2); 7,91 (d, 1 H, ar); 8,01 (d, 1 H, ar); 8,16 (d, 1 H, ar).

^{13}C -RMN (CDCl_3 ; 400,132 MHz): señales distinguibles a ppm: 14,12; 22,69; 23,51; 25,0; 26,15; 26,30; 29,18; 29,28; 29,36; 29,48; 29,61; 29,65; 29,68; 31,93; 34,32; 40,0; 61,87; 63,34; 1208,25; 115,02; 122,89; 122,94; 122,97; 123,04; 123,35; 127,85; 135,27; 136,50; 152,85; 173,67; 174,56.

El punto de fusión del compuesto de la fórmula II está situado en 70°C hasta 72,4°C.

El rendimiento fue de 260 mg ($4,49 \times 10^{-4}$ moles). Esto corresponde a un rendimiento de 55,2%.

Espectro de masas EM:579,7

ES 2 256 735 T3

Composición molecular:

C 64,23%; H 7,65%; F 9,83; N 7,25%; O 11,04%

5 Análisis de CHN:

Átomo	Valor teórico	1ª medición	2ª medición
C	64,23	63,97	63,86
H	7,651	7,706	7,945
N	7,249	6,942	7,029

Ejemplo 2

La formulación conforme al invento tiene por ejemplo la siguiente composición (en % en peso):

a)

Compuesto de la fórmula II	0,1-1%
Compritol (15% de mono-, 50% de di- y 35% tri-glicérido de ácido behénico)	5%
Poloxamer 188 (polímero de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno))	1,25%

b)

Compuesto de la fórmula II	0,1-1%
Precirol (palmitato - estearato de glicerol)	5%
Poloxamer 188	1,25%

c)

Compuesto de la fórmula II	0,1-1%
Monosteol (palmitato - estearato de propilenglicol)	5%
Poloxamer 188	1,25%

Ejemplo 3

Preparación de la formulación

En dos recipientes se pesaron e introdujeron 0,05 g de Poloxamer 188 y 3,746 ml de agua así como 0,004 g del compuesto según el Ejemplo 1, en lo sucesivo denominado Compuesto 2, y 0,2 g del lípido (por ejemplo Precirol). Ambos recipientes se calentaron en un baño de agua a la temperatura de 80°C. En este caso, el lípido se licua. En la masa fundida del lípido se disolvió el Compuesto 2. Después de que las soluciones habían adoptado aproximadamente la temperatura del baño de agua, la solución del agente tensioactivo se añadió a la solución en lípido, o respectivamente a la dispersión en lípido, del compuesto de la fórmula I.

Esta mezcla se emulsionó previamente con un mezclador de rotor y estator (Ultra-Turrax) a 8.000 rpm, durante 10 segundos (s) y a continuación se homogeneizó en 3 ciclos a 500 bar, mediando utilización de un homogeneizador a alta presión (EmulsiFlex-B3, de Avestin). Después del proceso de preparación, la nanodispersión de lípido, que se obtuvo, se enfrió en un baño de agua a una temperatura de 22°C, separándose por cristalización el lípido mediando formación de nanopartículas del lípido. El rendimiento de lípido cristalino fue de 98,3%.

ES 2 256 735 T3

Las nanopartículas producidas y la nanoemulsión se caracterizaron físicamente de la siguiente manera:

TABLA 1

Diffractometría de láser (DL)

		Día 3 (4)		Día 16		Día 44	
Lípido		DL 50% (μm)	DL 95% (μm)	DL 50% (μm)	DL 95% (μm)	DL 50% (μm)	DL 95% (μm)
Compritol	con el Compuesto 2	0,214	0,563	0,211	0,640	n.d.	n.d.
	sin el Compuesto 2	0,249	0,586	0,260	0,615	n.d.	n.d.
Precirol	con el Compuesto 2	0,199	1,963	0,181	1,544	0,108	0,295
	sin el Compuesto 2	0,151	0,843	0,185	1,877	0,089	0,249
Monosteol	con el Compuesto 2	36,62	74,01	20,72	46,25	n.d.	n.d.
	sin el Compuesto 2	19,47	112,5	16,65	51,01	n.d.	n.d.
Nanoemulsión (Miglyol)		0,171	0,920	0,149	0,149	n.d.	n.d.
DL 50% (DL 95%) un 50% (o bien un 95%) de las partículas son menores que el diámetro indicado (según: Mehnert & Madre;, Adv. Drug Delivery Rev. 47, 165-196, 2001)							

TABLA 2

Espectroscopia por correlación de fotones (PCS)

		Diámetro medio (μm)		
Lípido	SLN	Día 3 (4)	Día 16	Día 44
Compritol	con el Compuesto 2	0,255	0,214	n.d.
	sin el Compuesto 2	0,259	n.d.	n.d.
Precirol	con el Compuesto 2	0,214	n.d.	0,211
	sin el Compuesto 2	0,224	n.d.	n.d.
Monosteol	con el Compuesto 2	0,266	n.d.	n.d.
	sin el Compuesto 2	0,261	n.d.	n.d.
n.d. significa no determinado (según: Mehnert & Madre;, Adv. Drug Delivery Rev. 47, 165-196, 2001)				

Los resultados muestran un tamaño de partículas universalmente estable durante el almacenamiento. Además, la incorporación de la sustancia activa no influye negativamente sobre la estabilidad de la formulación. Unos pronunciados picos de fusión al realizar la investigación mediante calorimetría diferencial demuestran además que se trata de partículas sólidas. Unas investigaciones con microscopio no proporcionaron ningún indicio de una separación por cristalización del Compuesto 2.

Ejemplo 4

Unas investigaciones acerca de la afinidad con receptores de los Compuestos 1 y 2 se efectuaron en células 29+/GR+, que expresan el receptor de andrógenos (List y colaboradores; Exp. Cell Res. 250; 414-422: 1999). La afinidad se determinó comparativamente con la dihidro-testosterona (DHT). Como valores de la CE_{50} (concentración eficaz del 50%) se obtuvieron DHT 0,27 nM; Compuesto 1 6,7 nM y Compuesto 2 11.045 nM. Probablemente, la

ES 2 256 735 T3

fijación del Compuesto 2 no se basa en la función de éster, sino en una hidrólisis enzimática o espontánea del éster. El Compuesto 2 es por consiguiente un profármaco del Compuesto 1.

La liberación del Compuesto activo 1 a partir de las partículas de lípidos, en donde se presenta como Compuesto 2, se demostró por medio de investigaciones en cultivos de células cutáneas. Cultivos en monocapas de queratinocitos y fibroblastos del prepucio, así como de células de la papila dérmica en el cuero cabelludo occipital se incubaron durante 24 h con el Compuesto 2 en una concentración de 10^{-5} M en condiciones normalizadas (5% de CO_2 , 37°C). A continuación, el medio de cultivo celular se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se concentró por evaporación y el residuo recogido con acetonitrilo se investigó mediante análisis por HPLC (de High Performance Liquid Chromatography = cromatografía en fase líquida de alto rendimiento) para determinar su contenido en cuanto a los Compuestos 1 y 2

TABLA 3

Hidrólisis del Compuesto 2 en células cutáneas humanas cultivadas (DP, papila dérmica; FB, fibroblastos; KC, queratinocitos). Las células se cultivaron durante 24 h con el Compuesto 2 en condiciones normalizadas (5% de CO_2 , 37°C)

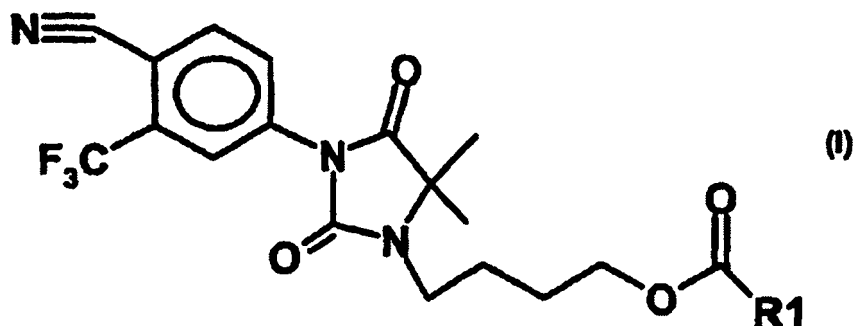
Unos extractos de los medios se analizaron mediante HPLC' (n = 3)

Cepa	Formación del Compuesto 1	
	pmol/ μg de proteína	% por tanda
DP 03/99	$177,9 \pm 23,4$	$49,6 \pm 6,5$
FB x2712	$166,7 \pm 24,7$	$34,2 \pm 5,1$
FB x1412	$158,9 \pm 17,0$	$56,1 \pm 6,0$
FB x1	$81,4 \pm 12,7$	$57,0 \pm 6,9$
KC x608	$21,6 \pm 0,8$	$21,6 \pm 0,8$
KC x709	$20,3 \pm 1,3$	$25,4 \pm 1,7$

A partir de esto se deduce que en células de la piel se llega a una importante transformación del Compuesto 2 en el Compuesto 1. Esto es válido, sobre todas las cosas, también para las células de la papila dérmica, que constituyen la diana para antiandrógenos tales como el Compuesto 1.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I



y/o una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I

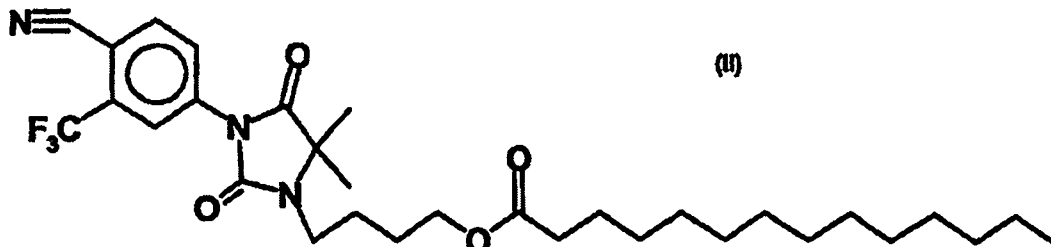
y/o una sal fisiológicamente compatible del compuesto de la fórmula I, en la que

R1 representa alquilo (C₅-C₁₇) o alquenilo (C₅-C₁₇).

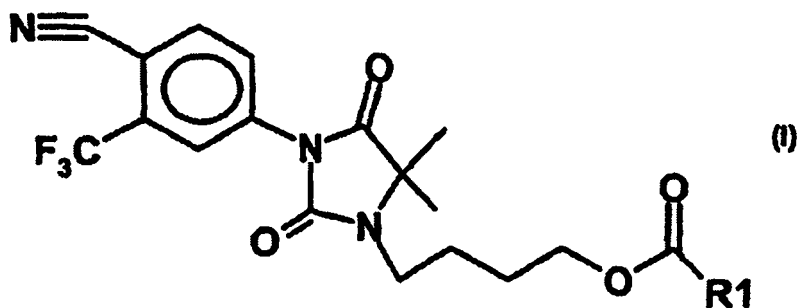
2. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque

R1 representa alquilo (C₁₁-C₁₅) o alquenilo (C₁₁-C₁₅).

3. Compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque es el compuesto de la fórmula II



4. Formulación farmacéutica, que contiene por lo menos una nanopartícula de lípido y por lo menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1



y/o una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I

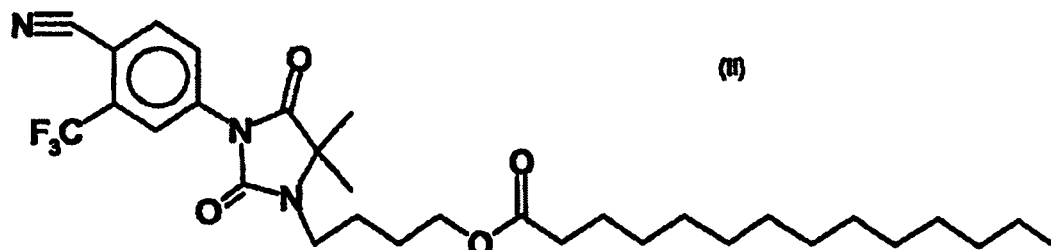
y/o una sal fisiológicamente compatible del compuesto de la fórmula I, en la que

R1 representa alquilo (C₅-C₁₇) o alquenilo (C₅-C₁₇).

5. Formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque contiene un compuesto de la fórmula general I, en la que

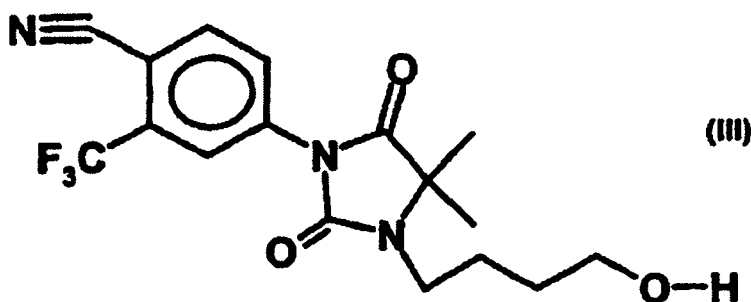
R1 representa alquilo (C₁₁-C₁₅) o alquenilo (C₁₁-C₁₅).

6. Formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 4 ó 5, **caracterizada** porque contiene un compuesto de la fórmula II



7. Procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque

a) un compuesto de la fórmula III



se hace reaccionar con un ácido graso activado de la fórmula IV



en la que R1 está definido como en la fórmula I y X es un radical de halógeno, para dar un compuesto de la fórmula I, o

- b) un compuesto de la fórmula I, preparado de acuerdo con el procedimiento a), que a causa de su estructura química se presenta en formas enantiómeras, se separa en los enantiómeros puros mediante una formación de sales con ácidos o bases enantioméricamente puros/as, una cromatografía en presencia de fases estacionarias quirales o una derivatización mediante compuestos quirales tales como aminoácidos, una separación de los diastereoisómeros obtenidos con ello, y una disociación de los grupos auxiliares quirales, o
- c) el compuesto de la fórmula I, preparado de acuerdo con el procedimiento a), o bien se aísla en forma libre, o en el caso de la presencia de grupos de carácter ácido o básico, se transforma en sales fisiológicamente compatibles.

8. Medicamentos, **caracterizados** por un contenido eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, junto con una sustancia de vehículo, una sustancia aditiva y/u otras sustancias auxiliares y activas, todas las cuales son fisiológicamente compatibles y farmacéuticamente apropiadas.

9. Procedimiento para la preparación de la formulación farmacéutica de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado** porque el compuesto de la fórmula I se homogeneiza a alta presión en una solución caliente de lípidos/agentes tensioactivos, y a continuación se enfría.

ES 2 256 735 T3

10. Procedimiento para la preparación de la formulación de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado** porque el compuesto de la fórmula I se homogeneiza a alta presión con lípidos que son líquidos a la temperatura ambiente.

5 11. Procedimiento para la preparación de la formulación de acuerdo con las reivindicaciones 9 y 10, **caracterizado** porque en un recipiente se pesan e introducen un agente tensioactivo y agua y en otro recipiente se pesan e introducen el compuesto de la fórmula I y un lípido, los contenidos de ambos recipientes se calientan a una temperatura que está situada a aproximadamente 10°C por encima del punto de fusión del lípido mencionado, a continuación se reúnen los contenidos de ambos recipientes, y la mezcla se homogeneiza mediando utilización de un homogeneizador a
10 alta presión y finalmente se enfría, separándose el lípido por cristalización mediando formación de nanopartículas de lípidos.

12. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizado** porque como lípido se emplea Precirol, Compritol, Monosteol, Imwitor, Softisan, fosfatidil-etanol-amina o una mezcla de los lípidos, y
15 como agente tensioactivo se emplea un Poloxamer.

13. Utilización del compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la alopecia androgenética, del hirsutismo, de la seborrea o del acné.
20

14. Utilización del compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3 o de la formulación de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 4 a 6 en la cosmética.

25

30

35

40

45

50

55

60

65