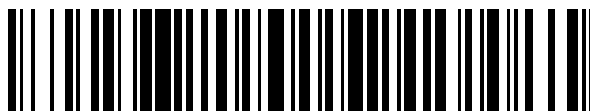


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 253**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

A61K 8/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2010 E 10775089 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2431031**

54 Título: **Composiciones para prevenir la pérdida de cabello o para estimular el crecimiento del cabello**

30 Prioridad:

12.05.2009 KR 20090041442

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

04.10.2016

73 Titular/es:

**AMOREPACIFIC CORPORATION (100.0%)
181, Hangang-ro 2-ga Yongsan-gu
Seoul 140-777, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, HYOUNG-JUN;
PARK, WON SEOK;
KOH, HYUN JU;
PARK, PIL JOON;
KIM, SU NA;
CHOI, KANG-YELL;
YOON, JU-YONG y
LEE, SOUNG-HOON**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 585 253 T3

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

Composiciones para prevenir la pérdida de cabello o para estimular el crecimiento del cabello

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a una composición para su uso en la inhibición de la pérdida de cabello y estimulación del crecimiento del cabello.

10 Antecedentes de la técnica

En general, la pérdida de cabello se produce de forma natural o se promueve químicamente por el uso de un agente terapéutico específico diseñado para aliviar algunas afecciones médicas, tales como cánceres. Tal pérdida de cabello va seguida por una falta de regeneración del cabello que conduce a la calvicie parcial o total.

15 Recientemente, ha aumentado el número de hombres que sufren de alopecia debido a la contaminación ambiental, el estrés, la dieta, la fatiga, los hábitos de alimentación inadecuados, o similares. En estas circunstancias, se ha prestado una mayor atención a los agentes para mejorar las condiciones de la alopecia. Los presentes inventores también han llevado a cabo muchos estudios para desarrollar un agente para inhibir la pérdida de cabello y estimular el crecimiento del cabello.

20 La Solicitud WO 03/063810 divulga un método para reducir el crecimiento del cabello de los mamíferos en la cara o el cuerpo excepto el cuero cabelludo mediante la aplicación tópica de un compuesto inhibidor del metabolismo de los ácidos grasos, por ejemplo ácido valproico.

25 La Solicitud WO 2005/092283 divulga una composición que comprende un inhibidor de la HDAC, por ejemplo ácido valproico, aunque no se prefiere, y un retinoide que puede ser útil en el tratamiento de las arrugas, pero también en el engrosamiento de la epidermis y en la mejora del crecimiento del cabello.

30 La Solicitud WO 2007/095584 divulga nuevos inhibidores de la HDAC que pueden ser útiles en el tratamiento, por ejemplo, del linfoma cutáneo de linfocitos T, la neurofibromatosis, la psoriasis, la pérdida de cabello, la pigmentación de la piel y la dermatitis.

35 La Solicitud US 2007/0207950 divulga métodos y composiciones para inhibir la actividad de Hsp90 en una célula que comprende poner en contacto la célula con un inhibidor de la actividad de la histona desacetilasa 6 (HDAC6), por ejemplo, valproato, que pueden ser útiles en el tratamiento de un trastorno asociado con la señalización del receptor de esteroides aberrante (por ejemplo, cáncer, atrofia muscular, calvicie de patrón masculino, fibromas uterinos, endometriosis, etc.).

40 Divulgación

Problema técnico

45 La presente divulgación se refiere a proporcionar una composición para su uso en la inhibición de la pérdida de cabello y estimular el crecimiento del cabello.

Solución técnica

50 En un aspecto, se proporciona una composición para uso farmacéutico para inhibir la pérdida de cabello y estimular el crecimiento del cabello, que contiene ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo, que se proporciona como una formulación para la administración transdérmica o para la administración local capaz de suministrar un fármaco localmente a un cuero cabelludo, en el que la composición comprende ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 0,5 a 30 % en peso basado en el peso total de la composición.

55 Efectos ventajosos

60 La composición divulgada en la presente memoria incluye ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo y es eficaz para prevenir la pérdida de cabello y estimular el crecimiento del cabello.

Descripción de los dibujos

65 La FIG. 1 es una fotografía que muestra el progreso del crecimiento del cabello después de la inyección sub-cutánea de valproato sódico de acuerdo con una realización;

La FIG. 2 es una fotografía que muestra el progreso del crecimiento del cabello después de la administración oral de valproato sódico;

5 La FIG. 3 es una fotografía que muestra el resultado de medir el peso del cabello 6 semanas después de la administración oral de valproato sódico;

La FIG. 4 es una fotografía que muestra el progreso del crecimiento del cabello después de la aplicación a la piel de valproato sódico; y

10 La FIG. 5 es una fotografía que muestra el resultado de medir el peso del cabello 6 semanas después de la aplicación a la piel de valproato sódico.

Mejor modo

15 En la presente memoria, la expresión “pérdida de cabello” significa la eliminación de cabello del cuero cabelludo o aflojamiento o adelgazamiento del cabello. La expresión “prevenir la caída del cabello” significa prevenir e inhibir la pérdida de cabello y la expresión “estimular el crecimiento del cabello” significa estimular la formación de cabello nuevo o mantener un crecimiento sano del cabello existente.

20 En la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, es de entenderse que la expresión “compuesto como un principio activo” incluye no sólo un compuesto en una forma libre (ácido libre o base libre), sino también un profármaco, polimorfo, hidrato, solvato, tautómero, estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cualquier forma activa del mismo. Además, el término incluye un producto metabólico adecuado del compuesto correspondiente (cualquier forma adecuada).

25 En la presente memoria, la expresión “dosis farmacéuticamente aceptable” significa una dosis aplicada generalmente en la administración del fármaco, en el que dicha dosis evita la pérdida de cabello y estimula el crecimiento del cabello en el sitio activo de un sujeto sin toxicidad significativa, irritación o reacciones alérgicas.

30 El ácido valproico (ácido 2-propilpentanoico) utilizado como un principio activo se ha utilizado en el pasado como un agente anticonvulsivo en el tratamiento de la epilepsia y en ocasiones como un estabilizador del estado de ánimo en el caso de los trastornos bipolares. Se sabe que el ácido valproico induce varias reacciones celulares. Sin embargo, los mecanismos por los cuales el ácido valproico alivia las convulsiones e inhibe los comportamientos anormales no han sido claramente dilucidados hasta la fecha. Por otra parte, se refiere que la administración de
35 ácido valproico puede causar la pérdida de cabello como un efecto secundario.

Ahora se ha demostrado que el ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es significativamente eficaz para prevenir la pérdida de cabello y estimular el crecimiento del cabello. Por lo tanto, en un
40 aspecto, se proporciona una composición que contiene ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo para uso farmacéutico en la prevención de la pérdida de cabello y estimulación del crecimiento del cabello. No hay limitación particular en el ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con tal de que no afecte negativamente a la prevención de pérdida de cabello y estimulación del crecimiento del cabello. Por ejemplo, la sal puede ser el valproato sódico. El ácido valproico o una sal farmacéuticamente
45 aceptable del mismo funciona como un inhibidor de GSK-3 β , estabiliza la β -catenina en las células madre del cabello y controla en consecuencia la diferenciación y crecimiento de las células, estimulando así el crecimiento del cabello.

De acuerdo con una realización, la composición usada se formula para administración transdérmica y más particularmente, se proporciona como una formulación para inyección subcutánea o la aplicación a la piel. Hemos
50 llevado a cabo pruebas mediante la introducción del principio activo a través de diversas vías, incluyendo la inyección subcutánea, inyección intravenosa, administración oral o la aplicación a la piel. Como resultado, se muestra que cuando el principio activo se administra por vía subcutánea o se aplica a la piel, este proporciona un excelente efecto de prevención de la pérdida de cabello y estimulación del crecimiento del cabello. Al contrario, por ejemplo, la administración oral de ácido valproico inhibe el crecimiento del cabello. Sin embargo, la administración transdérmica (inyección subcutánea o aplicación a la piel) de ácido valproico estimula el crecimiento del cabello.

55 La composición utilizada de acuerdo con una realización incluye ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 0,5 a 30 % en peso, en particular 2,0 a 25 % en peso, basado en el peso total de la composición. Cuando el ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se utilizan en el intervalo definido anteriormente, muestra un excelente efecto de inhibición de la pérdida de cabello y estimulación
60 del crecimiento del cabello, sin efectos secundarios. Cuando el principio activo se usa en una cantidad menor que el intervalo definido anteriormente, no es posible esperar un efecto suficiente de la inhibición de la pérdida de cabello y estimulación del crecimiento del cabello. Por otro lado, cuando el principio activo se usa en una cantidad mayor que el intervalo definido anteriormente, se pueden producir efectos secundarios no deseados o la degradación de la estabilidad de la formulación.

65

Según otra realización, la composición usada se proporciona como una formulación para la administración local del fármaco a un cuero cabelludo. La composición para su uso en la prevención de la pérdida de cabello y la estimulación del crecimiento del cabello puede proporcionarse como una formulación de uso local para la prevención de la pérdida de cabello y estimulación del crecimiento del cabello usando un sistema de administración local de fármacos capaz de administrar localmente fármacos a un cuero cabelludo. El sistema de administración local de fármacos se desarrolló con el fin de obtener un efecto máximo en dicho sitio deseado mediante el uso de una pequeña cantidad de fármaco, y tiene ventajas en el sentido de que mantiene una alta concentración local y evita los efectos secundarios causados por la administración sistémica. En el sistema administración local del fármaco se pueden usar varios tipos de polímeros biocompatibles. La composición según la invención puede proporcionarse como una formulación para inyección subcutánea para la administración local. Además, la composición puede formularse en un parche, almohadilla, gel o pomada para su uso en un sitio específico.

En general, el crecimiento del cabello se produce durante los ciclos de actividad que incluyen la transición de una etapa de crecimiento a una etapa de reposo y el ciclo de actividad puede dividirse en las tres etapas de una etapa de crecimiento, una etapa de regresión y una etapa de reposo. La etapa de crecimiento puede estar caracterizada por la rápida proliferación de las células y la penetración profunda de los folículos pilosos en la piel y, por lo tanto, es diferente de la formación de cabello. La fase de crecimiento es seguida por la etapa de regresión, que es un período de transición que se caracteriza por el cese de la división celular. Durante la fase de regresión, los folículos pilosos se retraen a través de la piel y el crecimiento del cabello se detiene. La etapa de la regresión va seguida de la etapa de reposo, en la que los folículos pilosos en regresión incluyen gérmenes que tienen células de papila dérmica densamente empaquetadas. La iniciación de una nueva etapa de crecimiento desde la etapa de reposo es inducida por la rápida proliferación celular, la expansión de la papila dérmica y la síntesis de elementos de la membrana basal en los gérmenes.

Por lo tanto, es necesario evitar la pérdida de cabello (para evitar la depilación) o para inducir el nuevo crecimiento del cabello (para estimular el crecimiento del cabello) mediante la estimulación o la ampliación de la etapa de crecimiento. La composición utilizada de acuerdo con una realización muestra al menos un efecto seleccionado de un efecto de prevención de la pérdida de cabello existente, un efecto de mejorar la condición del cabello (por ejemplo, el engrosamiento del cabello que sale), y un efecto de formación de cabello nuevo. Además, el uso de la composición divulgada en la presente invención es capaz de activar las células de la papila dérmica, induciendo de este modo el crecimiento del cabello.

La composición utilizada puede incluir además adyuvantes farmacéuticos, tales como conservantes, estabilizantes, agentes hidratantes o aceleradores emulsionantes, sales para controlar la presión osmótica y/o agentes tamponantes y otros materiales terapéuticamente útiles.

La composición utilizada de acuerdo con una realización, se administra a través de una vía transdérmica, una vía subcutánea, o se administra localmente al cuero cabelludo.

Además, la dosis farmacéuticamente aceptable del principio activo (es decir, la dosis de administración) puede variar con varios factores, incluyendo la edad, el sexo y el peso corporal de un sujeto a ser tratado, tipo particular de la enfermedad a tratar, la patología, la gravedad de la enfermedad o patología, vía de administración y juicio del profesional médico. La dosis de administración se puede determinar fácilmente por los expertos en la técnica basándose en los factores antes mencionados. En general, el principio activo se puede administrar en una dosis de entre 0,01 mg/kg/día y 1.000 mg/kg/día, en particular entre 1 mg/kg/día y 40 mg/kg/día, pero el alcance de la presente divulgación no se limita a ello. Por ejemplo, en adultos, cuando se aplica una formulación para aplicación externa a la piel, se puede administrar 1 ml de la formulación dos veces al día. Además, en el caso de una formulación para inyección subcutánea local, se puede administrar 1 ml de la formulación como una dosis unitaria cada dos semanas. La concentración del principio activo puede ser controlada en un intervalo de 0,5 a 30 %, en particular 2-25 %.

Modo de la invención

A continuación se describirán los ejemplos (y experimentos).

Ejemplo 1

De acuerdo con una realización, el valproato sódico (AVP) se administra a los sujetos a través de inyección subcutánea y después se prueba su efecto para promover el crecimiento del cabello.

Se someten ratones hembra (C57BL/6) de siete semanas de edad a la depilación en sus partes traseras. A continuación, la solución de valproato sódico 3 % se administra por vía subcutánea en el lado izquierdo de cada porción trasera depilada en una dosis unitaria de 50 μ l en un intervalo de 3-4 días siete veces en total. A continuación se observa el grado de crecimiento del cabello 1, 16 y 30 días después de comenzar la prueba. Los resultados se muestran en la FIG. 1.

En la prueba de la FIG. 1, el valproato sódico se inyecta por vía subcutánea a la porción izquierda (marcado por un círculo) de la parte posterior de cada ratón. Después de 16 días, se observa que el crecimiento del cabello ha sido estimulado en comparación con el control (lado derecho de la parte posterior de cada ratón). Después de 30 días, se observa que se forman nuevos folículos pilosos.

5 Ejemplo comparativo

De acuerdo con una realización, el valproato sódico se administra por vía oral a los sujetos y después se prueba su efecto de estimulación del crecimiento del cabello.

10 Se someten ratones hembra (C57BL/6) de siete semanas de edad a la depilación en sus partes traseras. A continuación, se administra por vía oral la solución de ácido valproico a los ratones de cada grupo de prueba cada día durante 5 semanas. El control (solución mixta de agua destilada, metilcelulosa 1 % y Tween 80™ 0,5 %) y el valproato sódico se administran en una dosis unitaria de 0,2 g/kg.

15 Después de la administración, se observa el crecimiento del cabello en un intervalo de una semana. Después de 5 semanas, se mide el peso del cabello después de la depilación. Los resultados del crecimiento del cabello se muestran en la FIG. 2 y los de la medición del peso del cabello se muestran en la FIG. 3.

20 Como se puede ver en la FIG. 2, la administración oral de valproato sódico retrasa el crecimiento del cabello en comparación con el control. Como se puede ver en la FIG. 3, el control muestra un peso del cabello de 85 mg, mientras que el peso del cabello del grupo de tratamiento con valproato sódico es solamente de 65 mg. Por lo tanto, se puede observar a partir de los resultados de la FIG. 2 y FIG. 3 que la administración oral de valproato sódico retrasa significativamente el crecimiento del cabello.

25 Ejemplo 2

De acuerdo con una realización, el valproato sódico se administra a los sujetos a través de la aplicación externa a la piel y después se prueba su efecto para estimular el crecimiento del cabello.

30 Se someten ratones hembra (C57BL/6) de siete semanas de edad a la depilación en sus partes traseras. A continuación, se administra valproato sódico 7,2 % a las porciones traseras depiladas de los ratones de cada grupo de prueba dos veces al día. Como control, se utiliza una solución mixta de propilenglicol/etanol/agua (5:3:2).

35 Después de la aplicación de la piel, el crecimiento del cabello se observa en un intervalo de una semana. Después de 6 semanas, se mide el peso del cabello después de la depilación. Los resultados de crecimiento del cabello se muestran en la FIG. 4 y los de la medición del peso del cabello se muestran en la FIG. 5.

40 Como se puede ver en la FIG. 4, la aplicación a la piel de valproato sódico estimula el crecimiento del cabello en comparación con el control. Como se puede ver en la FIG. 5, el control muestra un peso del cabello de 35 mg, mientras que el peso del cabello en el grupo de tratamiento con valproato sódico es 80 mg o más. Por lo tanto, se puede observar a partir de los resultados de la FIG. 4 y FIG. 5 que la aplicación a la piel del valproato sódico estimula significativamente el crecimiento del cabello.

45 Ejemplo de Formulación 2 - Preparación de la Formulación para inyección

Una formulación para inyección se prepara mediante el uso de la composición por ampolla (2 ml) como se muestra en la siguiente Tabla 2 de una manera generalmente conocida por los expertos en la técnica.

50 [Tabla 1]

Ingredientes	Cantidad (% en peso)
Ácido valproico	10,0
Modificador de pH	c.s.
Agua destilada esterilizada para inyección	c.s.

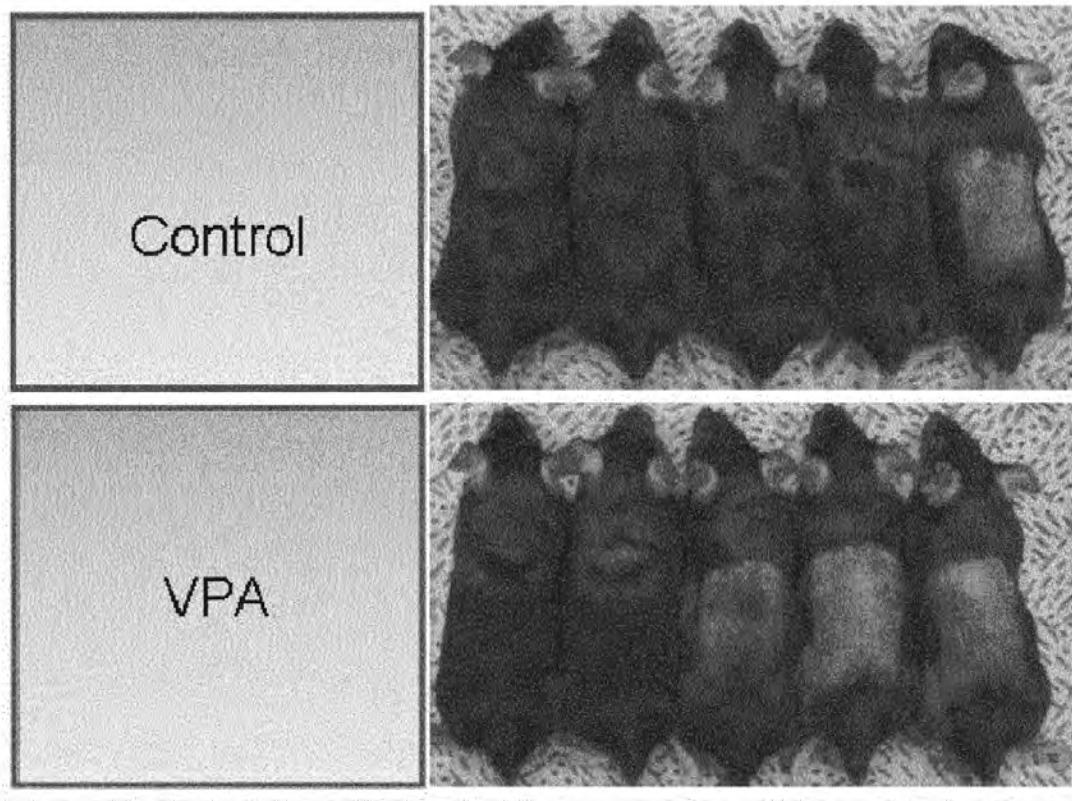
Aplicabilidad industrial

55 La composición divulgada en la presente memoria incluye ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo y es eficaz para prevenir la pérdida de cabello y estimular el crecimiento del cabello. Por lo tanto, la composición se puede aplicar a diversos campos industriales, incluyendo el farmacéutico.

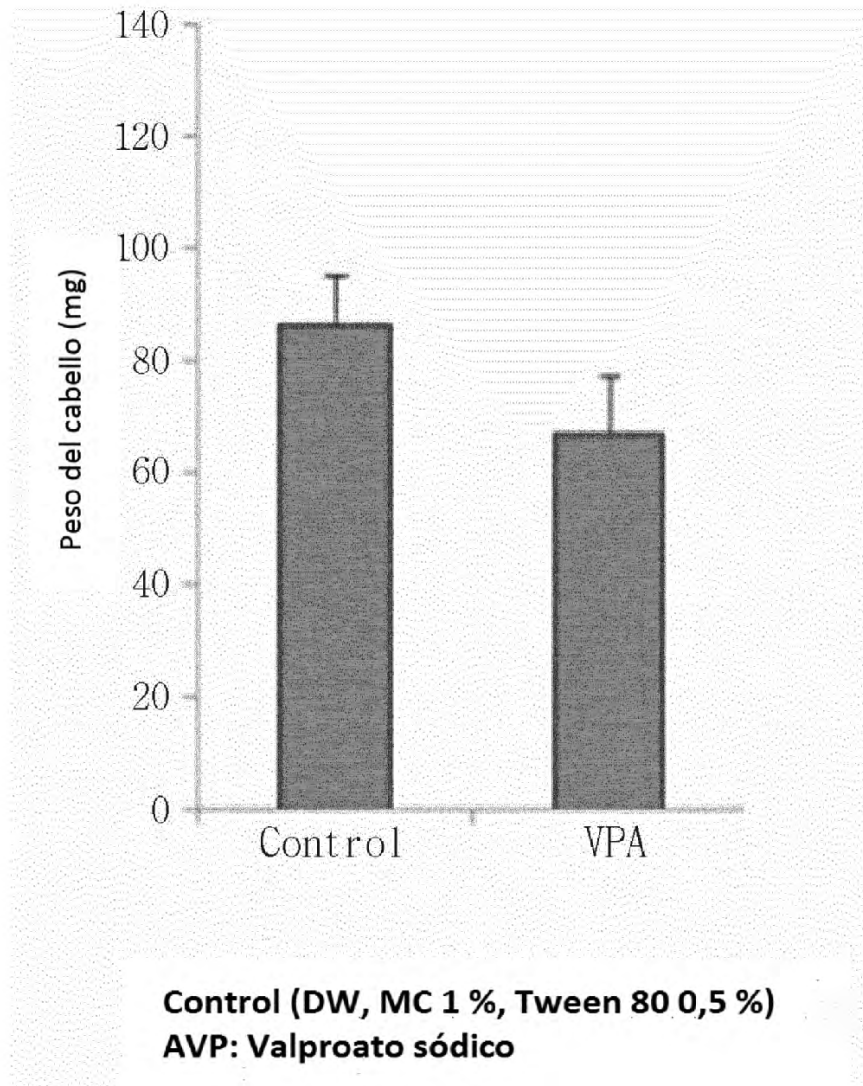
REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso farmacéutico en la estabilización de la β -catenina en las células madre del cabello como un inhibidor de GSK-3 β y la prevención de la pérdida de cabello o estimulación del crecimiento del cabello, que se proporciona como una formulación para la administración transdérmica o para la administración local capaz de dispensar un fármaco localmente a un cuero cabelludo, en el que la composición comprende ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 0,5-30 % en peso basado en el peso total de la composición.
- 10 2. La composición que comprende ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el valproato sódico.
- 15 3. La composición que comprende ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición comprende ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 2,0-25 % en peso basado en el peso total de la composición.
- 20 4. La composición que comprende ácido valproico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 1, que se proporciona como una formulación para inyección subcutánea o para la aplicación externa a la piel.

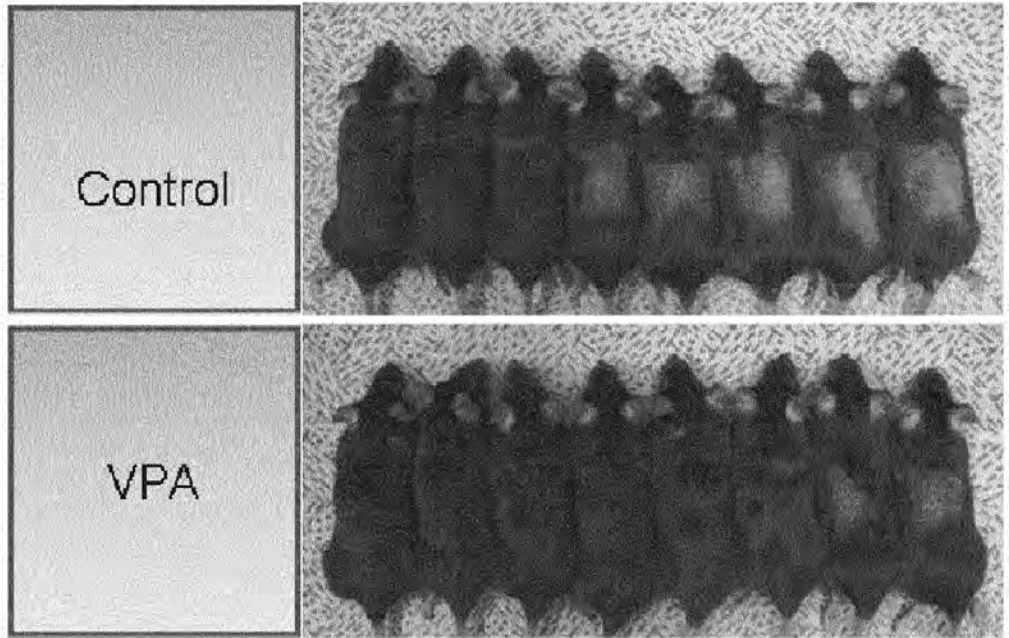
[Figura 2]



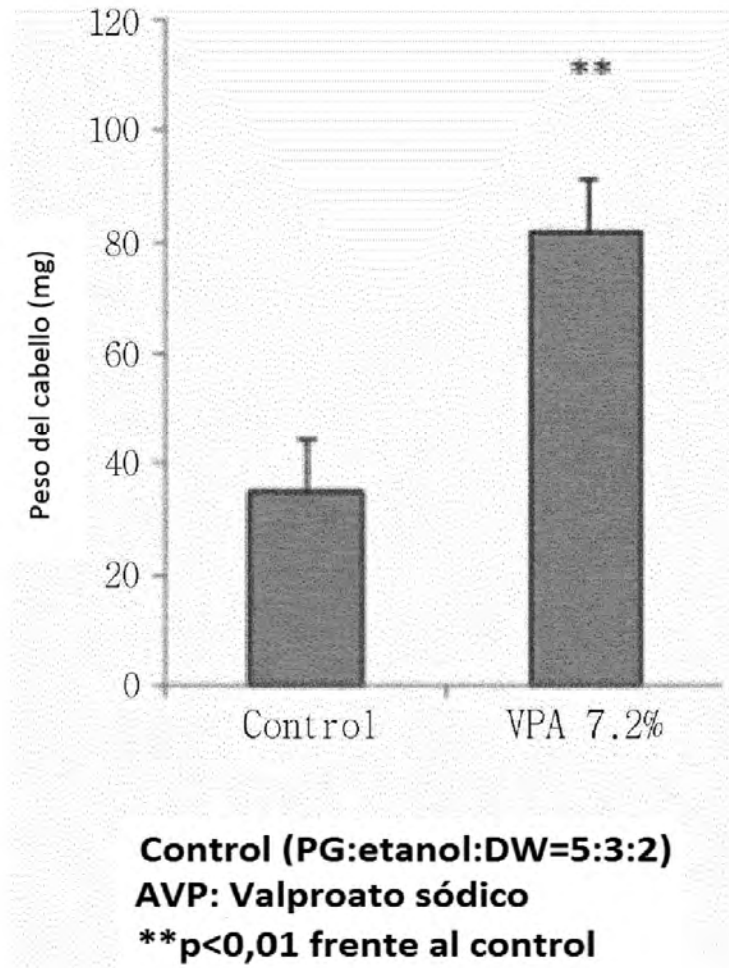
[Figura 3]



[Figura 4]



[Figura 5]



[Figura 1]

