

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 512**

51 Int. Cl.:

A61K 8/67 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2006 PCT/US2006/024921**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2007 WO07002640**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2006 E 06774072 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 1898867**

54 Título: **Método para el tratamiento de trastornos del crecimiento del cabello, tales como la alopecia de patrón femenino, y composiciones útiles para el mismo**

30 Prioridad:

24.06.2005 US 693716 P

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

14.12.2017

73 Titular/es:

ARIZONA BOARD OF REGENTS, ACTING ON BEHALF OF THE UNIVERSITY OF ARIZONA (50.0%)

**888 North Euclid Avenue Room 204
Tucson, AZ 85721-0158, US y
UNIVERSITY OF KENTUCKY RESEARCH
FOUNDATION (50.0%)**

72 Inventor/es:

**JACOBSON, ELAINE;
JACOBSON, MYRON;
KIM, HYUNTAE;
COYLE, DONNA L. y
COYLE, WILLIAM RUSSELL**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 646 512 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

Método para el tratamiento de trastornos del crecimiento del cabello, tales como la alopecia de patrón femenino, y composiciones útiles para el mismo

5

Solicitud relacionada

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de N.º de Serie 60/693.716, presentada el 24 de junio de 2005.

10 **Campo de la invención**

[0002] La presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de trastornos tales como la caída de cabello, la caída de cabello (alopecia) de patrón, en particular. También se refiere al aumento del contenido de NAD en los folículos pilosos, aumentando de este modo la energía disponible en estos tejidos, lo que a su vez conduce al crecimiento, plenitud, grosor y calidad general potenciados del pelo del cuero cabelludo. Aún más en particular, la invención se refiere al tratamiento de estas afecciones en las mujeres.

15

Antecedentes y técnica anterior

20

[0003] La caída de cabello (alopecia) de patrón femenino afecta aproximadamente a 20 millones de mujeres. La caída del cabello comienza en la pubertad y progresa a lo largo de la vida. La detección temprana de la afección es difícil, lo que es desafortunado, puesto que el diagnóstico y el tratamiento precoces son importantes para conseguir la terapia óptima. Aunque el patrón de caída del cabello varía considerablemente, habitualmente se produce una disminución del recuento de cabellos sobre toda la parte superior del cuero cabelludo. Un buen indicador de la caída de cabello de patrón femenino es una raya de separación del cabello que se ensancha o una coleta que se vuelve más fina. Normalmente, los recuentos de caída del cabello diarios no superan los 100-125 pelos; sin embargo, los folículos pilosos que entran en la fase telógena no vuelven a entrar en la fase de crecimiento anágena, dando como resultado una pérdida neta lenta de folículos activos. Las opciones de tratamiento para esta afección son limitadas e incluyen los trasplantes de cabello, la complementación hormonal y el minoxidil, un fármaco que afecta a la homeostasis del calcio. Véase, Li, et al., *J Invest Dermatol* 117 (6):1594-1600 (2001). Tópico al 2 % y el minoxidil son las únicas terapias farmacológicas aprobadas para esta afección.

25

30

35

[0004] Las opciones de tratamiento limitadas disponibles para la alopecia femenina han conducido a la búsqueda de otros agentes que puedan proporcionar beneficios para esta afección. Un candidato potencial para la promoción del crecimiento del cabello es la niacina (ácido nicotínico). Los estudios han identificado varios mecanismos posibles que indican que el ácido nicotínico puede beneficiar en estas afecciones. La forma bioactiva principal de la niacina, la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la energía celular y el folículo piloso tiene grandes necesidades de energía (Jacobson, et al., *J Photochem Photobiol B* 63(1-3): 141-7 (2001)). NAD es también el sustrato para enzimas implicadas en el mantenimiento de la integridad genómica (Jacobson, et al., *Trends Biochem Sci*, 24(11): 415-417 (1999)) y la homeostasis de calcio (Lee, *Curr. Mol. Med.*, 4(3):227-237 (2004)). Adicionalmente, se ha demostrado que la piel contiene receptores de niacina que estimulan la liberación de leptina (Kim, et al., *J Invest Dermatol*, 119:347 (2002)) y los reguladores corriente abajo en la vía de la leptina están implicados en la homeostasis de la piel (Komuves, et al., *J Invest Dermatol*, 115(3):361-367 (2000)) y el ciclo del folículo piloso (Sano, et al., *EMBO J.*, 18(17):4657-4668 (1999)). Si bien ya sea la niacina o su otra forma de vitamina, la niacinamida, tienen el potencial para convertirse en NAD, el receptor de ácido nicotínico responde solamente a la niacina (Tunaru, et al., *Nat. Med.*, 9(3): 352-355 (2003)).

40

45

50

[0005] Aunque la niacina tiene el potencial de proporcionar beneficios a la piel y el cuero cabelludo, la entrega en sí de niacina no es factible en cantidades apreciables, ya que provoca una intensa vasodilatación en el sitio de aplicación y sus propiedades físicas no le permite alcanzar un tiempo de residencia prolongado en la piel. Esto ha conducido al desarrollo del nicotinato de miristilo, un derivado de la niacina que efectúa la entrega a las células cutáneas sin vasodilatación y crea un tiempo de residencia que permite la conversión a NAD (Jacobson, et al., *J. Invest. Dermatol.*, 114:849 (2000) y la Patente de los EE.UU. N.º 6.337.065) y la estimulación del receptor de ácido nicotínico. (Tunaru, et al., citado anteriormente). Se ha demostrado que el nicotinato de miristilo promueve la diferenciación epidérmica conduciendo a una fuerte potenciación de la integridad de la barrera cutánea (Jacobson, et al., en Alberts, et al., ed. *Fundamentals of Cancer Prevention* (Springer, 2005, págs. 139-160). Otro derivado de la niacina, el nicotinato de octilo, estimula el flujo sanguíneo y la entrega de oxígeno a los tejidos. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 6.924.299. La patente '299, sin embargo, no dice nada en cuanto al uso de los compuestos descritos en el contexto del crecimiento del cabello o del tratamiento de trastornos del crecimiento del cabello o cualquier afección relacionada.

55

60

65

[0006] Una característica de la invención se refiere, por tanto, a métodos como se definen en las reivindicaciones 6-8 a través de la administración de ésteres alquílicos de ácido nicotínico. En algunos casos, se deseará la administración de mezclas de dos o más ésteres alquílicos de ácido nicotínico en una composición o formulación.

[0007] Cuando se usan dos o más de estos ésteres alquílicos de ácido nicotínico en forma de composición, dichas

composiciones también son una característica de la presente invención.

[0008] Serán evidentes características adicionales de la invención y su funcionamiento a partir del análisis a continuación.

5

Sumario de la invención

[0009] La invención se refiere a composiciones que son útiles en la estimulación de los folículos pilosos, con el beneficio resultante del tratamiento de trastornos del crecimiento del cabello, tales como la alopecia, en las mujeres en particular. Son también una característica de la invención métodos de tratamiento de poblaciones relevantes.

10

[0010] Las composiciones, en su aspecto más amplio, se definen en la reivindicación adjunta 1. El primer éster alquílico de ácido nicotínico es el nicotinato de miristilo que entrega niacina a las células, a las células del folículo piloso en particular, sin vasodilatación, en el que el éster alquílico de ácido nicotínico tiene suficiente tiempo de residencia para convertirse en niacina sin el efecto adverso de la vasodilatación.

15

[0011] El segundo éster alquílico de ácido nicotínico es el nicotinato de octilo que estimula el flujo sanguíneo y, por tanto, la entrega de oxígeno a las células.

20

[0012] El primer éster alquílico de ácido nicotínico es uno en el que el resto alquilo es éster de alquilo C14. El segundo éster alquílico de ácido nicotínico es uno en el que el grupo alquilo es más corto que en el primer compuesto y es un éster de alquilo C8.

[0013] La composición comprende un éster alquílico de ácido nicotínico C14 y un éster alquílico de ácido nicotínico C8. Opcionalmente, pueden incluirse en la composición ingredientes tales como los expuestos en la Patente de los EE.UU. N.º 6.337.065, la Patente de los EE.UU. N.º 6.464.942 y/o la Patente de los EE.UU. N.º 6.924.299.

25

[0014] Cualquiera del primer y el segundo éster alquílico de ácido nicotínico, como se han descrito anteriormente, se combinan en una composición como se ha descrito anteriormente.

30

Breve descripción de las figuras

[0015]

35

Las Figuras 1A y 1B son fotos de "antes y después" que muestran el impacto de las formulaciones de la invención sobre el crecimiento del cabello.

La Figura 2 muestra los datos de la Tabla 2, en forma gráfica.

40

Descripción detallada de realizaciones preferidas

Ejemplo 1

[0016] Se inscribieron sesenta sujetos femeninos, de edades entre 20-80, que completaron un procedimiento de consentimiento informado con caída de cabello de patrón femenino de tipo I-III de Ludwig (Ludwig, et al., *Br. J. Dermatol.*, 97(3):247-254 (1977)), en un estudio piloto de 6 meses usando un diseño con ocultación doble, controlado con placebo. Los sujetos se asignaron aleatoriamente a los grupos tratados placebo (20, solamente vehículo) o tratados con principio activo (40, vehículo que contenía nicotinato de octilo al 0,5 % y nicotinato de miristilo al 5,0 %). Los productos dispensados se envasaron en recipientes idénticos. Los componentes principales de la formulación fueron trisiloxano y dimeticona. Puesto que los principios activos son sustancias derivadas de vitaminas, tanto el placebo como las preparaciones de principio activo estudiadas se clasifican como cosméticos a tenor de las directrices actuales de la FDA.

45

50

[0017] En el momento basal, a los sujetos se les dispensó un suministro para un mes del producto de estudio asignado. La primera dosis se aplicó en el centro de investigación por una enfermera del estudio. A los sujetos se les dio instrucciones de que se aplicaran la fórmula por la noche, en 6 dosis medidas, en el cuero cabelludo de la siguiente manera: una gota cada uno, en el cuero cabelludo anterior derecho, el cuero cabelludo anterior izquierdo, la parte superior central derecha de la cabeza, la parte superior central izquierda de la cabeza, el cuero cabelludo posterior derecho y el cuero cabelludo posterior izquierdo. Si el cabello se lavaba, la medicación del estudio se aplicaba después del lavado del cabello. A todos los sujetos se les suministró el mismo champú. La frecuencia del lavado del cabello la seleccionaron ellos mismos. Se pidió a los sujetos mantener el estilo, el color y el rizo de entrada de su cabello durante todo el estudio.

55

60

[0018] Los sujetos volvieron a intervalos mensuales para la evaluación de una mayor plenitud del cabello, irritación del cuero cabelludo u otros acontecimientos adversos y para la dispensación del producto. Se les pidió que se aplicaran champú la mañana de la visita de estudio y que evitaran aplicarse productos para el peinado. También se

65

les pidió a los sujetos evaluar el aspecto de su cabello. Se usó fotografía normalizada para la evaluación de la plenitud del cabello puesto que los aumentos de la plenitud del cabello durante el periodo de estudio de 6 meses normalmente no son detectables ya sea por el investigador o los sujetos. Se tomaron fotos en el momento basal, a los 3 meses y a los 6 meses del vértice del cuero cabelludo, con el cabello peinado apartándolo del vértice, como los radios de una rueda, y con la raya al medio, con el cabello peinado liso a ambos lados de la cabeza. Estas imágenes se tomaron por duplicado proporcionando un juego a los sujetos para su comparación personal, mientras que el segundo conjunto se mantuvo en el centro de estudio. Se realizó una fotografía de 35 mm normalizada en el momento basal, y a los 2, 4 y 6 meses como se indica a continuación: vista del vértice con el cabello peinado apartándolo de la coronilla, vista superior con el cabello peinado con raya al medio, vista frontal con una cinta del pelo para revelar el nacimiento del cabello anterior. Las imágenes se tomaron con la cabeza del sujeto en un montaje de 3 puntos diseñado especialmente para la fotografía de la caída del cabello. La evaluación se completó con las fotografías del mes 6 ya que esto representa un tiempo mínimo para detectar cambios en la plenitud del cabello.

[0019] Del total de sujetos inscritos en el estudio, 32 de 40 sujetos tratados con principio activo y 12 de 20 sujetos tratados con placebo completaron el estudio. Es habitual una tasa relativamente alta de retirada para los estudios de plenitud/crecimiento del cabello, pero es interesante observar que proporcionalmente se retiró del estudio el doble de sujetos en el grupo tratado con placebo. La tolerabilidad general de las formulaciones tópicas fue muy buena. No se notificó ningún acontecimiento adverso grave y los acontecimientos adversos leves incluyeron 9 notificaciones de escozor del cuero cabelludo, 2 de ardor del cuero cabelludo, 12 de picor del cuero cabelludo, 4 notificaciones de enrojecimiento del cuero cabelludo y 7 notificaciones de irritación de los ojos. Estos acontecimientos se produjeron en los grupos tanto tratado con placebo como tratado con principio activo lo que indica que la fuente de irritación era el vehículo volátil y no los ingredientes activos.

[0020] El estudio proporcionó evaluaciones del investigador, evaluaciones de los sujetos y evaluaciones fotográficas. Las fotos Polaroid y las evaluaciones de los sujetos estadísticas revelaron una tendencia positiva, pero no alcanzaron significación a un valor p de 0,05, lo que no era inesperado para un estudio de 6 meses. La evaluación clave se basó en las fotografías de 35 mm normalizadas que fueron evaluadas por un investigador al que se le ocultó la asignación de tratamiento para evaluar la mejora en la plenitud del cabello. Cada conjunto de imágenes se clasificó en una escala de menos 1 para la disminución de la plenitud del cabello, cero para ningún cambio o más 1 para una mayor plenitud del cabello. Estos datos se resumen en la Tabla 1. Los datos que comparan los grupos tratados con placebo y con principio activo demuestran un mayor beneficio para el grupo tratado con principio activo con un valor de p de 0,04 como se analizó mediante el ensayo unilateral de Mann Whitney para datos no paramétricos. El efecto placebo observado en este estudio no es raro para los estudios de plenitud del cabello. Un ejemplo del efecto de los derivados de ácido nicotínico sobre el adelgazamiento del cabello como se documenta mediante fotografía de 35 mm en el momento basal y después de 6 meses de aplicación se muestra en la Figura 1.

Tabla 1

Evaluación de derivados de ácido nicotínico sobre la alopecia de patrón femenino					
Grupo	Número de sujetos	Puntuación de crecimiento del cabello número de sujetos (% del total)			valor p [#]
		Disminución	Sin cambio	Aumento	
Placebo	20* (12 [‡])	1 (8 %)	7 (59 %)	4 (33 %)	-
P. activo [¶]	40* (32 [‡])	2 (6 %)	8 (25 %)	22 (69 %)	0,04

* número de sujetos inscritos en el estudio
[‡] número de sujetos que completaron el estudio
[#] principio activo en comparación con el placebo para un ensayo unilateral de Mann Whitney
[¶] principio activo contenía nicotinato de octilo al 0,5 % y nicotinato de miristilo al 5,0 %

Ejemplo 2

[0021] Este ejemplo describe cómo la aplicación de los ésteres alquílicos de ácido nicotínico de la invención mejoró el estado de energía de los folículos pilosos, mediante el aumento del contenido de NAD en los mismos.

[0022] Las muestras de cabello se tomaron de los sujetos tratados con la formulación del Ejemplo 1, y se sometieron a ensayo para determinar el contenido de NAD, así como el contenido de ADN, usando métodos reconocidos en la técnica. Los resultados se muestran a continuación, en la Tabla 2 y la Figura 2.

Tabla 2

Sujeto	NAD-ADN pmol/ng Momento basal	NAD/ADN pmol/ng 7 Días	Cambio	% de Cambio
1	0,136	0,194	0,058	43
2	0,104	0,157	0,053	51
3	0,080	0,137	0,057	71

Sujeto	NAD-ADN pmol/ng Momento basal	NAD/ADN pmol/ng 7 Días	Cambio	% de Cambio
4	0,107	0,132	0,025	23
5	0,062	0,085	0,023	37
6	0,069	0,072	0,004	51
7	0,079	0,103	0,025	31
Media	0,091	0,126	0,035	37
p =			0,005	

[0023] Estos resultados muestran claramente que los ésteres alquílicos de ácido nicotínico de la invención aumentan la cantidad de NAD en los folículos pilosos. Expresado de otra manera, el contenido de energía de los folículos aumentó y los aumentos, como puede observarse, son bastante espectaculares.

[0024] La divulgación anterior expone diversas características de la invención, que se refiere a composiciones útiles en el tratamiento de trastornos del crecimiento del cabello, tales como la calvicie de patrón, y al uso de estas composiciones. Las composiciones comprenden un primer éster alquílico de ácido nicotínico, que es el éster alquílico de ácido nicotínico en el que el grupo alquilo contiene grupos 14 CH₂, es decir, nicotinato de miristilo.

[0025] El segundo éster alquílico de ácido nicotínico es el éster alquílico de ácido nicotínico de cadena lineal nicotinato de octilo.

[0026] Los dos ésteres alquílicos de ácido nicotínico se combinan en una formulación, opcionalmente con un vehículo, que puede ser agua, un jabón, un detergente o cualquier otro vehículo convencional útil para la aplicación al cuero cabelludo.

[0027] Las formulaciones de la invención pueden estar en cualquier forma que sea adecuada para la administración de materiales al cuero cabelludo. Son ejemplos, pero de ningún modo ejemplos exclusivos, de dichas formas las soluciones tópicas, champús, enjuagues, aerosoles, emulsiones, cremas, pulverizaciones, lociones, geles, etc.

[0028] Las composiciones se usan mediante la aplicación de las mismas al cuero cabelludo, tal como mediante lavado, masaje, etc. Se prefiere que las formulaciones se apliquen al menos una vez al día, preferentemente a una dosis de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 %, p/v para cada uno de los componentes, más preferentemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/v para cada componente por día. También pueden usarse diferentes pautas de dosificación.

[0029] Como se ha demostrado, anteriormente, estos ésteres alquílicos de ácido nicotínico provocan un aumento del contenido de NAD⁺ intrafolicular, como se manifiesta en una relación NAD⁺/ADN aumentada, en los folículos pilosos. Por tanto, a su vez, da como resultado un aumento del contenido de energía intrafolicular, que puede ser la razón para el alivio de la caída del cabello.

[0030] También pueden usarse ésteres alquílicos de ácido nicotínico, con las cadenas de alquilo C8 y C14.

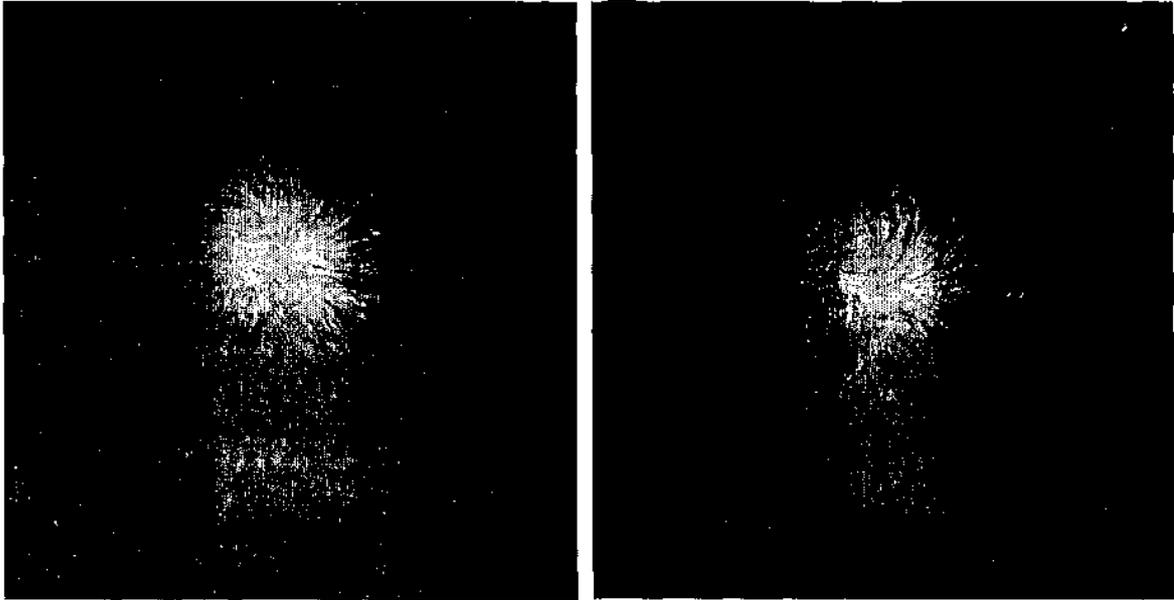
[0031] También es una parte de la invención un método para aumentar el espesor o la plenitud del cabello preexistente como se define en la reivindicación 6. Se ha observado, como muestran estos datos, que el uso de estas formulaciones, además de aliviar la caída del cabello, da como resultado un aumento de la plenitud y/o el espesor del cabello.

[0032] Otros aspectos de la invención serán evidentes para el experto en la materia y no necesitan ser reiterados en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición útil en el tratamiento de un trastorno de caída del cabello que comprende:
- 5 (i) un primer éster alquílico de ácido nicotínico que es nicotinato de miristilo,
(ii) un segundo éster alquílico de ácido nicotínico que es nicotinato de octilo y
(iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en forma de una solución tópica, champú, enjuague, aerosol, emulsión, loción, crema o gel.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de un trastorno de caída del cabello en un sujeto.
- 15 4. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 en la que el sujeto es una mujer.
5. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en la que dicho sujeto padece alopecia.
- 20 6. Un método para el aumento del espesor o la plenitud del cabello preexistente, que comprende aplicar al cuero cabelludo de un sujeto que lo necesite una cantidad de la composición expuesta en la reivindicación 1 al cabello sobre el cuero cabelludo de un sujeto que lo necesite, en una cantidad suficiente para aumentar el espesor o la plenitud del cabello preexistente.
- 25 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6 en el que el sujeto es una mujer.
8. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 y para el aumento del espesor o la plenitud del cabello preexistente en la que el sujeto es una mujer que padece alopecia.

Figura 1: Un ejemplo del efecto de los derivados del ácido nicotínico sobre el cabello que se afina como se documenta mediante fotografía de 35 mm en el momento basal y después de 6 de aplicación.



Momento basal

A

6 meses

B

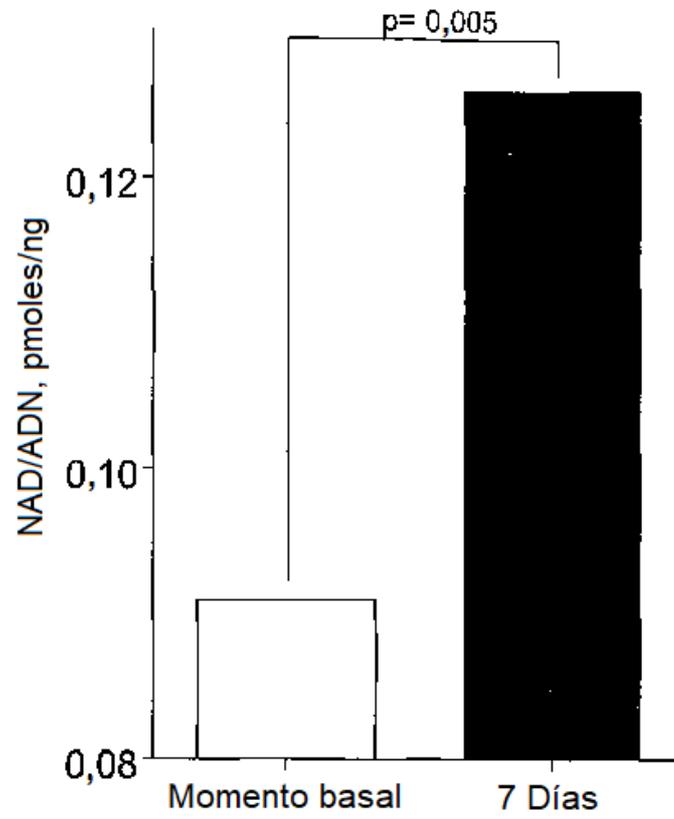


Figura: Efecto de derivados lipófilos de niacina sobre el folículo piloso, NAD

FIGURA 2