



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 665 271

61 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)

(12)

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

**T3** 

- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 20.04.1999 E 06012033 (4)
   97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 28.02.2018 EP 1695708
  - (54) Título: Composición de minoxidil a alta concentración
  - (30) Prioridad:

#### 22.04.1998 AU PP310798

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 25.04.2018 73) Titular/es:

STIEFEL RESEARCH AUSTRALIA PTY LTD (100.0%)
1061 Mountain Highway
Boronia VIC 3155, AU

(72) Inventor/es:

SO, TONY WAI-CHIU; TAIT, RUSSELL JOHN y DEO, PETER PAUL

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

### **DESCRIPCIÓN**

Composición de minoxidil a alta concentración

#### Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un sistema de transporte para una composición farmacéutica que comprende minoxidil y a una composición farmacéutica que incorpora el sistema de transporte. El minoxidil es un ingrediente farmacéuticamente activo que tiene varias indicaciones incluyendo el uso como un estimulante del crecimiento capilar.

El minoxidil tiene pobre solubilidad en agua y etanol y los preparados farmacéuticos comercializados actualmente solo contienen un pequeño porcentaje de minoxidil que es, por debajo de 5%.

Se han publicado en la técnica anterior numerosas formulaciones que comprenden minoxidil que incluyen las patentes de EE.UU. 4.139.619, 4.820.512, 5.104.646, 5.225.189, 4.938.953, 4.596.812, 5.006.332, 5.156.836 y 5.643.942. Muchas de las formulaciones necesitan (o necesitarían donde la cantidad de minoxidil es mayor de 5%) un porcentaje muy alto (a menudo en el intervalo de 30 a 50%) de propilenglicol o un producto glicol similar para mejorar la solubilidad de minoxidil. Debido a la viscosidad y pegajosidad del propilenglicol, grandes cantidades de propilenglicol o agentes similares en una composición no son farmacéuticamente o cosméticamente elegantes y pueden ser inaceptables para el consumidor. Además, altas concentraciones de propilenglicol puede provocar irritación local e hipersensibilidad en la aplicación al cuero cabelludo.

El documento WO 97/12602 A describe un preparado para administración tópica de minoxidil. El documento EP 0211268 A2 describe sales de 2,4-diamino-6-piperidino-pirimidina-3-óxido (minoxidil) con polianiones hidrosolubles tales como poliestirenosulfonatos, poliacrilatos, polifosfatos, polivinilsulfonatos, sulfatos o fosfatos y polidextransulfatos. El documento US 5183817 A describe combinaciones de un retinoide, particularmente ácido retinoico, y minoxidil.

El documento US 4866067 A describe la sal 6-piperidino-2,4-diaminopirimidina-3-óxido (minoxidil) de 3-carboxipiridina-n-óxido.

Sería por consiguiente un avance significativo en la técnica si pudiera proporcionarse una composición que permitiese la inclusión de un porcentaje aumentado del ingrediente activo, aunque sin las desventajas asociadas con una alta concentración de propilenglicol.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención superar, o al menos aliviar, una o más dificultades y deficiencias relacionadas con la técnica anterior. Estos y otros objetos y características de la presente invención estarán claras a partir de la siguiente descripción.

#### Compendio de la invención

20

30

35

Por consiguiente, la presente invención en un primer aspecto proporciona una composición farmacéutica para la administración tópica, que incluye:

- de 5% a 15% en peso, en base al peso total de la composición, de minoxidil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- un ácido en una cantidad para solubilizar completamente el minoxidil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- una composición disolvente que incluye agua y etanol en un intervalo de 1:1 a 1:3 en volumen y un codisolvente seleccionado de uno o más del grupo que consiste en alcoholes aromáticos y polihídricos;
  - en donde el ácido proporciona a la composición un pH aparente en el intervalo de 5,0 a 7,0 y en donde la composición no contiene propilenglicol.
- Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que ajustando la concentración de ácido de la composición la solubilidad del minoxidil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede aumentarse de forma significativa sin la necesidad de utilizar propilenglicol. Por consiguiente la cantidad total de minoxidil en la composición puede aumentarse de forma significativa. En una forma preferida, el minoxidil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en cantidades de aproximadamente 7,5 a 12% en peso.
- Preferiblemente el minoxidil está presente en forma de una sal. La sal puede incluir acetato, citrato, succinato, benzoato, hidrocloruro, sulfato, fosfato o lactato. Preferiblemente se usa una sal de acetato o lactato de minoxidil. Las sales de acetato o lactato pueden presentar solubilidad mejorada y mejorar la capacidad para incorporar cantidades aumentadas del componente activo en la composición.

En una forma preferida el ácido se añade en una cantidad suficiente para proporcionar un pH aparente a la composición de aproximadamente 7,0 o menos. El pH aparente de la composición está preferiblemente entre aproximadamente 5,0 a 7,0, más preferiblemente entre 6,0 a 6,5. Cualquier ácido adecuado puede usarse para ajustar el pH, incluyendo ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, o ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido succínico o ácido maleico, o mezclas de los mismos. Se prefiere el ácido acético o ácido láctico.

En una forma preferida el ácido está presente a un nivel que proporciona al menos ácido 0,01 Normal. De forma alternativa, el ácido está presente en una cantidad igual a, o mayor que, la cantidad del minoxidil en cantidades Normales.

Preferiblemente, el co-disolvente incluye alcohol bencílico. El alcohol bencílico puede estar presente en cantidades de aproximadamente 2,5 a 95% en peso, preferiblemente aproximadamente 5 a 40% en peso, en base al peso total de la composición farmacéutica.

De forma alternativa, o además del co-disolvente puede incluir un alcohol polihídrico, por ejemplo un poliol seleccionado del grupo que consiste en 1,3-butilenglicol, polietilenglicol 400 (PEG 400), hexilenglicol y dipropilenglicol o glicerol.

Se prefiere incluir alcohol bencílico en la composición. El alcohol bencílico puede estar presente en cantidades de hasta 85% en peso, en base al peso total de la composición farmacéutica.

En una forma preferida el sistema co-disolvente incluye agua y alcohol bencílico en donde el alcohol bencílico está en una cantidad de aproximadamente 40 a 100% en peso en base al peso total del sistema co-disolvente.

20 En una forma preferida el agua está presente en una cantidad no mayor que 60% en peso.

15

40

45

50

55

La presentación final de la composición puede ser cualquier preparado farmacéutico tópico adecuado y puede incluir disoluciones, lociones, pomadas, mousses, espumas, pulverizadores, aerosoles, champús y/o acondicionadores, geles, cremas, pastas y otros preparados conocidos en la técnica. La composición puede incluir también otros ingredientes tales como conservantes, tampones, estabilizadores, propulsores y similares.

- Preferiblemente la composición farmacéutica es una composición en mousse. La composición en mousse puede incluir un propulsor adecuado, por ejemplo hidrocarburos o clorofluorocarbonos. De forma alternativa la composición farmacéutica puede ser una composición en gel. La composición en gel puede incluir un agente de gelificado adecuado, por ejemplo un derivado de celulosa. Una hidroxipropilcelulosa por ejemplo que se vende bajo el nombre comercial Klucel M, se ha encontrado que es adecuada.
- Donde se usa una formulación en aerosol, la formulación en aerosol puede ser un sistema en emulsión acuosoalcohólico, homogéneo. La formulación en aerosol en la actuación produce una espuma estabilizada, homogénea, expandible, que rompe fácilmente con el cizallamiento. Una composición de este tipo se denomina a veces como una "mousse".
- En un aspecto más preferido, la composición farmacéutica según la presente invención puede incluir además una cantidad efectiva de un agente de penetración en la piel.

Los agentes de penetración en la piel adecuados incluyen alcoholes tales como dodecanol y alcohol de oleilo; aminas, tales como isopropilamina, diisopropilamina, trietilamina, trietanolamina, diisopropanolamina y etilendiamina; ácidos carboxílicos, tales como ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico; ésteres, tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dibutilo, benzoato de butilo y caprato de etilo; y otros, tales como Azona, N-metil-pirrolidona, sales biliares y urea.

Todas las composiciones en esta memoria pueden actuar usando propulsores conocidos per se en los campos farmacéutico o cosmético. Dichos propulsores incluyen hidrocarburos tales como propano, isobutano o dimetiléter y clorofluorocarbonos tales como P-12, P114 y una mezcla 40:60 de los mismos.

En una composición farmacéutica según la presente invención, además de los componentes esenciales anteriores, pueden formularse componentes de objetivo general usados normalmente en las composiciones de tratamiento capilar, en un intervalo que no altera el efecto de la presente invención, que incluyen vitaminas tales como vitamina B<sub>6</sub>, vitamina E y derivados de las mismas, y biotina; agentes generadores de pelo o auxiliares generadores de pelo tales como ácido pantoténico y derivados del mismo, ácido glicilrretínico y derivados del mismo, ésteres de ácido nicotínico tales como nicotinato de bencilo, ciclosporinas, cloruro de carpronio, cefarantina, oxendolona, diazóxido, minoxidil y etinilestradiol; agentes antibacterianos tales como hinokitiol, hexaclorofeno, fenol, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, ácido undecilénico, triclorocarbanilida y bitionol; refrigerantes tales como mentol; fármacos tales como ácido salicílico, zinc y derivados de los mismos, y ácido láctico y alquilésteres del mismo; aminoácidos tales como arginina; componentes oleosos tales como aceite de oliva, escualeno, parafina fluida, miristato de isopropilo, ácidos grasos superiores, y alcoholes superiores; perfumes; antioxidantes; absorbentes de rayos UV; tintes; humectantes; espesantes; perfumes; aditivos de color y similares.

En aún un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de la pérdida de cabello e indicaciones relacionadas en seres humanos, cuyo método incluye proporcionar una composición farmacéutica para administración tópica, que incluye como el componente farmacéuticamente activo:

- de 5% a 15% en peso, en base al peso total de la composición, de minoxidil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- un ácido en una cantidad para solubilizar completamente el minoxidil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
- una composición disolvente que incluye agua y etanol en un intervalo de 1:1 a 1:3 en volumen y un codisolvente seleccionado de uno o más del grupo que consiste en alcoholes aromáticos y polihídricos;
  - en donde el ácido proporciona a la composición un pH aparente en el intervalo de 5,0 a 7,0, y en donde la composición no contiene propilenglicol;
  - y aplicar de forma tópica al cuero cabelludo humano una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de la composición farmacéutica.

La pérdida de cabello puede estar relacionada con cualquiera de las formas de alopecia que incluyen alopecia de patrón masculino. Las indicaciones relacionadas pueden incluir debilitamiento de la fortaleza del cabello, pérdida de color del cabello y similares.

El componente farmacéuticamente activo incluye un minoxidil o una sal de minoxidil, más preferiblemente una sal de acetato, succinato o citrato de minoxidil.

La presente invención se describirá ahora más completamente con referencia a las figuras y los ejemplos de acompañamiento. Debería entenderse, sin embargo, que la descripción siguiente es solo ilustrativa y no debería tomarse de ninguna manera como una restricción en la generalidad de la invención descrita anteriormente.

En cada uno de los siguientes ejemplos fue necesario añadir una cantidad apropiada de ácido para asegurar la normalidad de ácido equivalente. La técnica estándar para dicho ajuste es medir el pH aparente de la disolución.

En los ejemplos, el pH aparente de cada formulación se midió una vez preparado. Lo medido se tomó como el pH aparente debido a la alta proporción de modificadores orgánicos en las formulaciones. Típicamente, se usaría 0,5% (p/p) de ácido acético glacial (0,1M) en la formulación, que se igualaría a un pH de 1,0 en un sistema acuoso cuando ningún otro componente está contribuyendo al pH de la disolución.

#### Eiemplo 1

5

15

25

30

Loción de minoxidil tópica al 5% sin propilenglicol

Minoxidil 5,00%
Etanol 60,3%
Polisorbato 60 0,4%
Alcohol de polioxietilenlaurilo 1,00%
Ácido acético 0,6

Agua purificada Al total de 100%

35 El pH aparente de la disolución final formulada se midió a 6,24.

## Ejemplo de referencia 2

Mousse de minoxidil tópica al 5% para tratamiento capilar

Minoxidil	5,00%
Alcohol cetílico	2,20%
Alcohol de estearilo	1,00%
Etanol	51,8
Polisorbato 60	0,4%
Alcohol de polioxietilenlaurilo	1,00%
Propilenglicol	5,00%
Propulsor	4,30%
P75 acético	Csp. pH 6,0
Ácido	A total de 100%

# Ejemplo de referencia 3

5 Loción de minoxidil tópica al 8% para tratamiento capilar

8,00%
50,50%
0,4%
1,00%
Csp. pH 6,0
7,30%
5,00%

Agua purificada A total de 100%

# Ejemplo de referencia 4

Disolución de minoxidil tópica al 8% (p/p)

Minoxidil	8,0%
Etanol	50,5%
Crilet 3	0,4%
Teric 12A4	1,0%
Ácido acético glacial	0,3%
Propilenglicol	7,5%
Alcohol bencílico	5,0%

Agua purificada A total de 100%

10 El pH aparente de la disolución final formulada se midió a 6,24.

## Ejemplo de referencia 5

Loción de minoxidil tópica de referencia al 10% para tratamiento capilar

Minoxidil	10,00%
Etanol	48,0%
Polisorbato 60	0,4%
Alcohol de polioxietilenlaurilo	1,00%
4	

Ácido acéticoCsp. pH 6,0Propilenglicol10,0%Alcohol bencílico5,00%

Agua purificada A total de 100%

## Ejemplo 6

Loción de minoxidil tópica al 10% para tratamiento capilar

Minoxidil 10,00%

Etanol 47,50%

Polisorbato 60 0,4%

Alcohol de polioxietilenlaurilo 1,00%

Ácido acético Csp. pH 6,0

Alcohol bencílico 15,00%

Agua purificada A total de 100%

5

## Ejemplo 7

Disolución de minoxidil tópica al 10% (p/p)

	Formulación 3a*	Formulación 3b
Minoxidil	10,00%	10,00%
Etanol	46,80%	44,20%
Crillet 3	0,4%	0,4%
Teric 12A4	1,0%	1,0%
Ácido acético glacial	1,0%	0,3%
Propilenglicol	10,0%	Nada
Alcohol bencílico	5,00%	2,00%
A	A total de 4000/	A total de 4000/

Agua purificada A total de 100% A total de 100%

El pH aparente de las disoluciones finales formuladas se midió a 6,0 y 6,5 para las formulaciones 3a\* y 3b, respectivamente.

<sup>\*</sup> Denota una formulación de referencia

## Ejemplo 8

Loción de minoxidil tópica al 11% para tratamiento capilar

Minoxidil 11,00%
Etanol 44,20%
Polisorbato 60 0,4%
Alcohol de polioxietilenlaurilo 1,00%

Ácido acético Csp. pH 6,0 Alcohol bencílico 20,00%

Agua purificada A total de 100%

### Ejemplo 9

#### 5 Loción de minoxidil tópica al 12% para tratamiento capilar

Minoxidil 12,00%

Etanol 42,7%

Polisorbato 60 0,4%

Alcohol de polioxetilenlaurilo 1,00%

Ácido acético Csp. pH 6,0

Alcohol bencílico 20,00%

Agua purificada A total de 100%

### Ejemplo de referencia 10

Loción de minoxidil tópica al 12% para tratamiento capilar

 Minoxidil
 12,00%

 Etanol
 42,7%

 Polisorbato 60
 0,4%

 Alcohol de polioxietilenlaurilo
 1,00%

 Ácido acético
 Csp. pH 6,0

 Alcohol bencílico
 10,00%

 Propilenglicol
 10,00%

Agua purificada A total de 100%

# 10 Ejemplo de referencia 11

Loción de minoxidil tópica al 12% para tratamiento capilar

Minoxidil 12,00%

Etanol 42,7%

Polisorbato 60 0,4%

Alcohol de polioxietilenlaurilo 1,00%

Ácido acético Csp. pH 6,0

Alcohol bencílico 15,00%

Propilenglicol 5,00%

Agua purificada A total de 100%

No parece haber problemas de estabilidad total obvios asociados con ninguna de las formulaciones. Los niveles de minoxidil se ensayaron en las formulaciones 1 y 3a después de que se han almacenado durante uno y tres meses a 4°C y 50°C. No se observó pérdida medible en la potencia.

5 Un gel acuoso se preparó añadiendo 0,75% (p/p) de Klucel M (hidroxipropilcelulosa) al Ejemplo de referencia 4. La viscosidad del gel se midió a 2400 cPoise a 20°C.

### Ejemplo 12

10

20

25

Las investigaciones se realizaron para determinar cual de los componentes presentes en el Ejemplo de referencia 7 (disolución de minoxidil al 10% (p/p)) estuvieron contribuyendo a la solubilización del minoxidil. La investigación se dividió en tres secciones:

- Efecto del co-disolvente
- Efecto del pH

#### 15 • Efecto de la sal

La determinación de la solubilidad implicó la preparación de disoluciones saturadas de minoxidil en los medios de interés. Estas disoluciones se filtraron entonces (0,45 µm) y se analizaron frente a la curva estándar por medio de espectroscopia UV directa.

Solubilidad no tamponada acuosa de minoxidil

La solubilidad acuosa del minoxidil se encontró que era 2,2 mg/ml.

#### Efecto del co-disolvente

La solubilidad del minoxidil se determinó en cada uno de los co-disolventes, alcohol bencílico, glicerol, propilenglicol y etanol. Adicionalmente, la solubilidad del minoxidil se determinó en disoluciones al 10% (p/p) de cada uno de los co-disolventes, etanol, propilenglicol y glicerol en agua. Se usó una disolución al 4% (p/p) de alcohol bencílico ya que se encontró que éste es el límite de la solubilidad del alcohol bencílico en agua. La siguiente tabla resume los resultados de estos estudios:

Muestra	Solubilidad del minoxidil (mg/ml)
Alcohol bencílico	125,1
Glicerol	47,3
Propilenglicol	86,9
Etanol	18,8
10% (p/p) de etanol/agua	3,4
10% (p/p) de propilenglicol/agua	3,0
4% (p/p) de alcohol bencílico/agua	4,5
10% (p/p) de glicerol/agua	2,7

El análisis indicó que de los sistemas estudiados solo el uso de alcohol bencílico puro daría por resultado la disolución del minoxidil al 10% (p/p) deseada.

#### 30 Efecto del pH aparente

Se hicieron intentos para preparar disoluciones saturadas de minoxidil en tampones de acetato a pH aparentes de 2,5, 3,5, 4,6, 5,0 y 6,0. Las disoluciones saturadas se alcanzaron con esos pH por encima del pKa del minoxidil (4,61), cuyos resultados se resumen en la siguiente tabla.

рН	Solubilidad del minoxidil (mg/ml)
6,0	2,5
5,0	4,1
4,6	11,3

No fue posible determinar los límites de solubilidad del minoxidil a pH por debajo de su pKa, ya que se encontró que el minoxidil era extremadamente soluble en medios ácidos y el tampón usado tenía insuficiente capacidad para evitar el cambio en el pH observado con las adiciones de minoxidil a la disolución. La concentración máxima de minoxidil estudiada fue 22 mg/ml y se encontró que era completamente soluble en disoluciones con pH 2,5 y 3,5 a esta concentración. La siguiente tabla resume la solubilidad máxima que se esperaría en un medio acuoso ácido sabiendo que la solubilidad de la forma básica de minoxidil es 2,2 mg/ml y asumiendo la solubilidad infinita de la forma ácida del minoxidil.

рН	Solubilidad de minoxidil (mg/ml)
36	22,0
30	87,6
2,6	220,0
20	876,0

#### 10 Efecto de la sal

5

20

25

La base de minoxidil se usó para estos estudios con la sal apropiada (acetato o HCI) formada *in situ*. Como se trata anteriormente el uso de tampones de acetato de bajo pH aumentó significativamente la solubilidad de minoxidil.

Se encontró que los factores principales que afectan a la solubilización del minoxidil en un medio acuoso eran:

El tipo y proporción de co-disolventes presentes en la formulación

15 El pH de la disolución final formulada.

La cantidad de minoxidil usada

La forma ácida de minoxidil se ha mostrado que es mucho más soluble en un medio acuoso. El uso de codisolventes se ha mostrado que mejora la solubilidad de la base libre de minoxidil. Los co-disolventes pueden mejorar también la solubilidad de la forma ácida. El uso de una sal apropiada mejora la solubilidad de la forma ácida de minoxidil. Por lo tanto, una combinación de estos tres factores puede usarse para optimizar la solubilidad del minoxidil en una formulación con base de disolución tópica.

Todos los ejemplos anteriores se almacenaron a temperatura ambiente y no se observó cristalización o precipitación durante al menos 10 días.

Por favor, tomar nota que todos los porcentajes se basan en el peso total de la composición a menos que se especifique otra cosa.

Se entenderá que el término "comprende" (o sus variantes gramaticales) como se usan en esta memoria es equivalente al término "incluye" y no debería tomarse como excluyente de la presencia de otros elementos o características.

#### **REIVINDICACIONES**

- 1. Una composición farmacéutica para administración tópica, que incluye:
  - de 5% a 15% en peso, en base al peso total de la composición, de minoxidil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- un ácido en una cantidad para solubilizar completamente el minoxidil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
  - una composición disolvente que incluye agua y etanol en un intervalo de 1:1 a 1:3 en volumen y un co-disolvente seleccionado de uno o más del grupo que consiste en alcoholes aromáticos y polihídricos;
- en donde el ácido proporciona a la composición un pH aparente en el intervalo de 5,0 a 7,0, y en donde la composición no contiene propilenglicol.
  - 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el minoxidil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 7,5 a 12% en peso, en base al peso total de la composición farmacéutica.
  - 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el ácido es un ácido mineral u orgánico.
- 15 4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en donde el ácido incluye ácido acético o láctico.
  - 5. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en el tratamiento de pérdida de cabello en seres humanos.