(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 673 627**

(51) Int. Cl.:

***A61K 9/127*** (2006.01)
***A61K 31/202*** (2006.01)
***A61K 31/353*** (2006.01)
***A61P 17/14*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2015 PCT/IB2015/053267**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15170247**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2015 E 15728175 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 3145490**

(54) Título: **Liposomas que contienen ácido di-homo-gamma linolénico (DGLA), formulaciones que los contienen y uso de los mismos**

(30) Prioridad:

**06.05.2014 IT CA20140003**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**25.06.2018**

(73) Titular/es:

**FIDIA FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)**
**Via Ponte della Fabbrica 3/A**
**35031 Abano Terme (PD), IT**

(72) Inventor/es:

**BROTZU, GIOVANNI y**
**BROTZU, GIUSEPPE**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 673 627 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

Liposomas que contienen ácido di-homo-gamma linolénico (DGLA), formulaciones que los contienen y uso de los mismos

### Campo de la invención

La presente invención describe y reivindica liposomas que comprenden sustancias activas, formuladas para uso tópico y/u oral y preferencialmente para uso tópico, para ser usados para el tratamiento de la alopecia, calvicie, pérdida de cabello, también en mujeres postmenopáusicas, y en general para el recrecimiento del cabello.

### Estado de la técnica

La pérdida de cabello es un fenómeno extremadamente común tanto en hombres como en mujeres, causado por diversos factores como estrés, dieta, cambios estacionales, factores hereditarios, enfermedades particulares o tratamientos farmacológicos; finalmente, en la población femenina puede ser causada por la falta de hormonas sexuales que ocurre durante la menopausia. De hecho, la población menopáusica femenina generalmente declara, si no la pérdida de cabello, al menos una disminución de las características de fuerza, brillo, resistencia al cepillado.

El fenómeno tiene con frecuencia tales consecuencias en el paciente a causa de lo cual se considera una verdadera enfermedad, y tiene de todos modos un impacto incuestionable desde el punto de vista estético. Existen muchos métodos descritos para el tratamiento y la prevención de la calvicie a través de aditivos que actúan sobre el tallo del cabello, que tratan de hacerlo más fuerte, o sobre el bulbo, que trata de identificar las razones por las que se atrofia para encontrar una solución. Se hicieron algunos acercamientos positivos empleando fármacos verdaderos, como el bien conocido Minoxidil y Finasteride.

Actúan sobre distritos completamente diferentes. El Finasteride actúa como un inhibidor de la alfa-reductasa tipo 2 (implicada en la síntesis de esteroides), mientras Minoxidil es un vasodilatador. Ambos productos, aunque son bastante eficaces, muestran complicaciones notables, dada su naturaleza de fármacos y la inevitable aparición de efectos secundarios, lo que ha limitado su uso.

Los productos que actúan sobre el tallo del cabello, y que son esencialmente de tipo cosmético, han demostrado ser poco eficaces a la larga.

A pesar de los múltiples remedios disponibles en el mercado, el problema esta lejos de ser resuelto satisfactoriamente. Una sugerencia proviene de WO2013171668, en donde se emeplea PGE1 en asociación con esteroles vegetales, y se administra localmente en el cuero cabelludo. PGE1 es un fármaco que actúa a varios niveles: inhibe la alfa-reductasa tipo 1 y 2, es un vasodilatador y mejora la angiogénesis.

Dichas composiciones se administran en forma de liposomas, que ya han demostrado ser vehículos valiosos para PGE1 para el tratamiento sistémico o local de enfermedades vasculares y sus brotes cutáneos (úlceras). Por ejemplo, WO 2011/095938 describe liposomas unilamelares, que encapsulan PGE1 y/o PGE1-□-ciclodextrina en asociación con L-propionil-carnitina para el tratamiento de enfermedades vasculares en sujetos diabéticos.

Sin embargo, la encapsulación en liposomas no es capaz de aumentar la muy pobre estabilidad de PGE1; los hallazgos de WO2013171668 de hecho, deben liofilizarse o, si están en suspensión, almacenarse a baja temperatura (aproximadamente -20ºC) hasta el momento del uso, si se pretende evitar la oxidación casi completa de PGE1. Esto obviamente representa una complicación no solo a nivel industrial, sino principalmente a nivel de seguridad del producto. Para actuar contra el proceso oxidativo, de hecho, la tendencia es recurrir a dosis de PGE1 que podrían ser peligrosas para el cuerpo, considerado el empleo repetido de estos productos, que deben administrarse durante periodos muy largos.

### Resumen de la invención

La presente invención supera los límites del estado de la técnica a través de formulaciones de liposomas que contienen el precursor de PGE1, el ácido dihomo-gamma-linolénico estable a temperatura ambiente, almacenable en una forma líquida, semi-sólida o sólida, directamente aplicable sin preparación preventiva y absolutamente libre de cualquier tipo de efecto secundario relacionado con el uso de un medicamento verdadero.

Los ensayos clínicos que se llevaron a cabo demostraron además una eficacia sorprendentemente más alta de los productos descritos en esta memoria en comparación con lo que se conoce, con el objetivo de hacer su uso posible a concentraciones marcadamente inferiores a las de los productos ya conocidos.

Descripción de la Figura 1

La Figura 1 informa del esquema sintético del metabolismo del ácido linoleico.

**Descripción detallada de la invención**

El objeto de la presente invención es (usar) liposomas que comprenden sustancias activas, formulados para uso tópico y/u oral y preferentemente para uso tópico, para ser usados para el tratamiento de alopecia, calvicie, pérdida de cabello, también en mujeres posmenopáusicas, y en general para el recrecimiento del cabello. Las sustancias incluidas en los liposomas son el precursor de PGE1, el ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA) en asociación con el estrógeno vegetal equol y un compuesto capaz de aumentar la capacidad catiónica del liposoma, y luego mejorar su adhesividad. Los liposomas comprenden además un estabilizador, para mejorar la estabilidad de las preparaciones. Preferiblemente se usa para los propósitos de la presente invención.

El ácido gamma-linolénico y el ácido dihomo-gamma-linolénico se definen a veces como ácido gamma-linoleico, y ácido dihomo-gamma-linoleico, respectivamente, debido al hecho de que son intermedios en el proceso de biosíntesis de prostaglandina a partir del ácido linoleico, que es desaturado progresivamente de acuerdo con el esquema presentado en la figura 1.

Para los fines de la presente invención, las definiciones ácido “gamma-linolénico” y ácido “gamma-linoleico”, son sinónimos e identifican un solo compuesto informado en la figura 1, de forma similar, las definiciones “ácido dihomo-gamma-linoleico” y “ácido dihomo-gamma-linolénico”, que identifican ambos un solo compuesto químico informado en la figura 1, también son sinónimos, para un compuesto que en la presente descripción también se identifica por el acrónimo DGLA.

Las dosis de DGLA usadas oscilan entre 0,05% y 0,3% y preferiblemente entre 0,1% y 0,2% de la cantidad de fosfolípido usada.

Los lipososmas de acuerdo con la invención están compuestos por una vesícula de fosfolípido que contiene un núcleo de solución acuosa. Los fosfolípidos que componen la pared de la vesícula pueden ser fosfolípidos naturales o pueden ser de origen sintético, teniendo en cuenta su alta biocompatibilidad y ausencia de toxicidad.

Los fosfolípidos que se pueden usar de acuerdo con la invención son, por ejemplo: fosfatidilcolina (lecitina), fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, dimiristoilfosfatidilcolina (DPMC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), palmitoil-estearoilfosfatidilcolina, esfingomielina, y otros similares. Particularmente adecuados son fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DPMC) y preferentemente fosfatidilcolina.

El estrógeno vegetal usado es equol, un metabolito clave de daidzeina, durante mucho tiempo ya en uso por vía oral para reducir los síntomas de la menopausia (sofocos, sudoración, cambios repentinos de humor). Las dosis empleadas oscilan entre 0,1% y 2%, y preferiblemente entre 0,3% y 1% de la cantidad de fosfolípido.

Para aumentar la adhesividad de los liposomas y promover el metabolismo celular del endotelio de los microcapilares, se usan también compuestos capaces de aumentar la capacidad catiónica del liposoma y se seleccionan de carnitina, y su derivado L-propionilcarnitina, que, además, es un portador para ácidos grasos y permite que la mitocondria los use para la producción de ATP. La cantidad de L-propionilcarnitina usada oscila entre 0,1% y 2%, y preferiblemente entre 0,3% y 1,3% de la cantidad de fosfolípido.

Los liposomas comprenden estabilizadores seleccionados entre colesterol, colesterol sulfato, estearilamina. Dentro del alcance de la presente invención, el uso de estearilamina que, además de estabilizar la microemulsión aumenta la adhesividad de los liposomas y aumenta además su capacidad catiónica, se mostró particularmente útil. Diversas pruebas de laboratorio demostraron que el porcentaje de estearilamina usado puede influir más considerablemente en el tamaño de los liposomas y en su carga que en otras sustancias usadas. Las pruebas de estabilidad destacaron adicionalmente que los liposomas preparados con estearilamina a concentraciones superiores al 0,5%, preferiblemente entre 1% y 5%, e incluso más preferiblemente entre 2% y 4% de fosfolípido, en particular fosfatidilcolina, conservan inalteradas sus peculiares características durante al menos 30 días.

El objeto de la presente invención is, por lo tanto, liposomas de fosfolípidos que comprenden:

- el precursor de PGE1 ácido dihomo-gamma- linolénico (DGLA),

- el estrógeno vegetal equol, preferiblemente S-equol,

- un compuesto capaz de aumentar la capacidad catiónica del liposoma seleccionado de canitina y su derivado L-propionilcarnitina,

un estabilizador seleccionado de colesterol, colesterol sulfato y estearilamina, para usar en el tratamiento de la alopecia, calvicie, pérdida de cabello.

Más preferiblemente, los liposomas de acuerdo con la presente invención están compuestos de fosfatidilcolina y comprenden ácido dihomo-gamma-linoleico a una concentración que varía de 0,05% a 0,3% y preferiblemente de 0,1% a 0,2% de la cantidad de fosfolípido usada, equol, incluso más preferiblemente S-equol, a una concentración comprendida entre 0,1% y 2% y preferiblemente entre 0,3% y 1% de la cantidad de fosfolípido usada, L-

propionilcarnitina en una concentración comprendida entre 0,1% y 2% y preferiblemente entre 0,3% y 1,3% de la cantidad de fofolípido usada, estearilamina a una concentración comprendida entre 1% y 5% y más preferiblemente entre 2% y 4% de la cantidad de fosfolípido usada.

Los liposomas de acuerdo con la invención se pueden preparar fácilmente (método A)

- mezclar soluciones de los diversos componentes en un disolvente orgánico (seleccionado de etanol, metanol, isopropanol, acetona o mezclas de los mismos) y agua y
- sonicar la mezcla así obtenida durante el tiempo necesario.

El disolvente orgánico seleccionado es preferiblemente etanol.

Alternativamente, es posible (método B)

- sonicar las mezclas que comprenden las soluciones de diversos componentes en un disolvente orgánico solamente (seleccionado de etanol, metanol, isopropanol, acetona y mezclas de los mismos)
- evaporar el disolvente orgánico
- recoger en una solución acuosa.

También en este caso, el disolvente preferiblemente usado es etanol.

Adicionalmente, para aumentar la adherencia de los liposomas a las células de la dermis evitando su eliminación traumática, se puede recubrir opcionalmente la superficie externa de los liposomas con polímeros hidrófilos, como por ejemplo polilisina, poliornitina, fibronectina y/o mezclas de los mismos.

Dicho recubrimiento, si se aplica, puede lograrse muy fácilmente de acuerdo con técnicas conocidas, por ejemplo, dejando que la mezcla de liposomas caiga dentro de una solución del polímero seleccionado.

Otro objeto de la presente invención son las composiciones farmacéuticas o formulaciones que comprenden los liposomas de la invención y adecuadas para la aplicación tópica y/o para administración oral.

Las formulaciones para uso tópico de acuerdo con la invención que comprenden liposomas tal como se describió anteriormente están normalmente en formas clásicas para la aplicación tópica como por ejemplo: suspensiones acuosas (lociones), ungüentos, cremas, geles, aerosoles, películas poliméricas, en las que los liposomas se dispersan usando métodos conocidos de técnica farmacéutica para preparar dichas formulaciones. Finalmente, la administración tópica de suspensiones de liposomas descritas en esta memoria también es posible en forma de aerosoles, después de producir la forma farmacéutica específica de acuerdo con técnicas conocidas.

Los geles y películas poliméricas pueden estar hechos de polímeros orgánicos como por ejemplo: poliacrilatos, hialuronato sódico, hidroxipropilcelulosa (HPMC), polietilenglicol 400 (PEG 400) y agua, en proporciones adecuadas, tomados individualmente o en mezclas de los mismos, y se caracterizan en términos de propiedades viscoelásticas, espesor y bioadhesión *in vitro* usando un reómetro, un micrómetro y un tensiómetro respectivamente, de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en el campo.

Las películas se usan para preparar vendajes para aplicación tópica y están compuestas, por ejemplo, de tiras de varios tamaños para aplicar a la piel. Dichas películas son particularmente útiles cuando el área a tratar es muy amplia y, por lo tanto, la administración del producto como una loción, crema o gel se vuelve menos cómoda.

Finalmente, las lociones también pueden dispensarse a partir de botellas de “aerosol sin gas”, por lo tanto, sin propelente.

Además, es posible administrar liposomas por vía oral después de haberlos distribuido adecuadamente en cápsulas de gelatina u otras sustancias adecuadas para el fin y conocidas por el experto en el campo.

Independientemente de la forma farmacéutica seleccionada, está clao que se emplearán todos los excipientes y todas las tácticas conocidas por el técnico en formulación con el fin de asegurar la estabilidad, la capacidad de almacenamiento, la ausencia de contaminación, etc. de las preparaciones.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la alopecia, calvicie, pérdida de cabello, también en mujeres posmenopáusicas, y en general para promover el recrecimiento del cabello, tales composiciones comprenden liposomas de fosfolípido que comprenden:

- el precursor de la síntesis de PGE1 ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA),

- el estrógeno vegetal equol, preferiblemente S-equol,

- un compuesto capaz de aumentar la capacidad catiónica del liposoma seleccionado de canitina y su derivado L-propionilcarnitina,

- un estabilizador seleccionado de colesterol, colesterol sulfato y estearilamina, y que contiene excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria comprenden liposomas de fosfolípidos compuestos de fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DPMC) y preferiblemente fosfatidilcolina, y

- DGLA, a una concentración que varía de 0,05% a 0,3% y preferiblemente de 0,1% a 0,2% de la cantidad de fosfolípido usada;

- equol, a una concentración que varía de 0,1% a 2% y preferiblemente de 0,3% a 1% de la cantidad de fosfolípido usada;

- L-propionilcarnitina a una concentración comprendida entre 0,1% y 2% y preferiblemente entre 0,3% y 1,3% de la cantidad de fosfolípido usada;

- estearilamina a una concentración comprendida entre 1% y 5% y más preferiblemente entre 2% y 4% de la cantidad de fosfolípido usada

y excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables.

La invención se describe mejor ahora mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: preparación de una mezcla de liposoma en forma de una loción que comprende estarilamina al 1% (método A)

| | |
|---|---|
| Fosfatidilcolina (Lípido S75 de calidad humana) | 1 g |
| DGLA | 1,25 mg |
| S-equol | 7 mg |
| Etanol | 1 ml |
| L-propionilcarnitina | 7 mg |
| Estearilamina | 10 mg |
| Agua estéril | 5 ml |

Se disuelven DGLA, S-equol y estearilamina en la dosis de etanol y se añade fosfatidilcolina a la solución. La propionilcarnitina se disuelve en 5 ml de agua y la solución así obtenida se añade a la anterior. La mezcla resultante se coloca en un sonicador (Sonipress 150 kw) y se somete a 25 ciclos de sonicación. Cada ciclo se compone de 5 segundos de sonicación a potencia completa alternando con 2 segundos de descanso. La loción así obtenida se divide en 5 viales y cada uno se lleva a un volumen de 7 ml con agua estéril adicional. La loción así obtenida está lista para usar.

Ejemplo 2: preparación de una mezcla de liposoma en forma de una loción que comprende estearilamina al 1% (método B)

| | |
|---|---|
| Fosfatidilcolina (Lípido S75 de calidad humana) | 1 g |
| DGLA | 1,25 mg |
| S-equol | 7 mg |
| Etanol | 1 ml |
| L-propionilcarnitina | 7 mg |
| Estearilamina | 10 mg |
| Agua estéril | 5 ml |

Se disuelven DGLA, S-equol, estearilamina y L-propionilcarnitina en la dosis de etanol y la solución obtenida, después de la adición de fosfatidilcolina, se coloca en un sonicador (Sonipress 150 kw) y se somete a 25 ciclos de sonicación. Cada ciclo se compone de 5 segundos de sonicación a potencia completa alternando con 2 segundos de descanso. El etanol se evapora después por completo y los liposomas obtenidos se ponen en contacto con 5 ml de agua estéril.

La loción así obtenida se divide en 5 viales y cada uno se lleva a un volumen de 7 ml con agua estéril adicional. La loción está lista para usar.

Ejemplo 3: preparación de una mezcla de liposoma en forma de una loción que comprende estearilamina al 2% (método A)

Véase el ejemplo 1, con la única variación de la dosis de estearilamina empleada, igual a 20 mg.

Ejemplo 4: preparación de una mezcla de liposoma en forma de una loción que comprende estearilamina al 3% (método A)

Véase el ejemplo 1, con la única variación de la dosis de estearilamina empleada, igual a 30 mg.

Para aumentar su vida útil, las lociones así preparadas también pueden liofilizarse de acuerdo con métodos conocidos por el experto en el campo, y reconstituirse con agua en el momento de la aplicación.

Caracterización de liposomas

Los liposomas que comprenden diversos porcentajes de estearilamina se caracterizan en términos de tamaño, índice de polidispersidad (PI) y potencial zeta (Pζ); el PI se mide mediante Espectroscopía de Correlación de Fotones (PCS) y expresa la uniformidad de tamaño de las partículas que constituyen el sistema disperso. Cuanto menor sea el valor de PI, mayor será la uniformidad de tamaño de las partículas consideradas, y entonces, mayor será la homogeneidad de la dispersión.

Por convenio, un sistema tiene una alta uniformidad para valores de PI <1,1.

El potencial zeta (Pζ) expresa la movilidad electroforética de las partículas (en este caso, liposomas) en una célula termostatizada y es representativo de la estabilidad de los sistemas dispersos; se midió a través de M3-PALS (Análisis de Fase de Dispersión de Luz) con el nano instrumento Zetasizer (Malvern Instrument, Reino Unido). Debe recordarse que los valores de Pζ superiores a -30 mV son un índice de estabilidad.

Se estudiaron las características morfológico-estructurales mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) y microscopía óptica de luz polarizada.

El diámetro de los liposomas resulta ser, independientemente de la cantidad de estearilamina empleada, siempre inferior a 100 nm y el índice de polidispersidad inferior a 0,2. Los valores Pζ demuestran que las preparaciones son estables. Se prepararon las muestras A, B y C de acuerdo con los ejemplos 1, 3 y 4 respectivamente, y después de la detección de las características se almacenaron durante 30 días a temperatura ambiente. Al final, se realizó una detección adicional de los valores de Pζ y los datos se resumen en la tabla 1 siguiente.

Tabla 1

| Muestras | Diámetro (nm) | PI | Pζ (mVolt) (comienzo) | Pζ (mVolt) (30 d) |
|---|---|---|---|---|
| A (estearilamina al 1%) | 74,84 ± 0,88 | 0,187 | -24,7 | -30,05 |
| B (estearilamina al 2%) | 93,52 ± 1,17 | 0,150 | +24,9 | +8,52 |
| C (estearilamina al 3%) | 96,02 ± 1,12 | 0,178 | +42,9 | +23,5 |

Está claro que las muestras preparadas son todas homogéneas, y esto garantiza la uniformidad de la distribución de las sustancias activas, y la estabilidad, ambas recién preparadas y, principal y sorprendentemente, incluso después de 30 días después de la preparación. Tales observaciones son verdaderas para todas las concentraciones de estearilamina usadas, y particularmente para la muestra C, que la contiene a una concentración del 3%.

La eficacia de encapsulación (E%) de DGLA y el estrógeno vegetal en liposomas se determinó mediante HPLC, después de llevar a cabo una ruptura de los liposomas con un agente lisante de membrana adecuado, como por ejemplo Tritón X-100. La cantidad de sustancias activas presentes después de la purificación es del orden del 85% de la concentración de partida y permanece igual incluso después de 30 días de almacenamiento.

Estudio experimental

Se seleccionaron pacientes de sexo femenino y masculino caracterizados por disminución masiva del cabello debida a diversas causas, y también un pequeño número de pacientes de sexo femenino de edad posmenopáusica, que

informaron escasez del cabello, disminución del cabello y pérdida de fuerza del cabello. Se evaluó la eficacia clínica de la preparación 4 que en las pruebas previas mostró las mejores características de homogeneidad y estabilidad.

Tratamientos:

Loción A, preparada de acuerdo con el presente ejemplo 4;

Loción B, comparación, preparada como se describe en WO 2011/095938 (ejemplo 1) y que contiene entonces PGE1 y equol en proporción 1:1

Loción C, que contiene 7 mg de PGE1 encerrado en liposomas como única sustancia activa, preparada de acuerdo con el método A;

Loción D, que contiene 1,25 mg de DGLA encerrado en liposomas como única sustancia activa, preparada de acuerdo con el método A.

Grupos de pacientes

- Grupo 1: 10 (6 hombres, 4 mujeres) pacientes tratados durante 120 días con 1 ml/día de Loción A para aplicar en un área bien definida del cuero cabelludo;
- Grupo 2: 10 (5 hombres, 5 mujeres) pacientes tratados durante 120 días con 1 ml/día de Loción B para aplicar en un área bien definida del cuero cabelludo;
- Grupo 3: 6 pacientes mujeres posmenopáusicas durante aproximadamente 3 años, sin enfermedades específicas relacionadas con la disminución del cabello, tratadas durante 120 días con 1 ml/día de Loción A para aplicar en un área bien definida del cuero cabelludo.
- Grupo 4: 4 (2 hombres, 2 mujeres) pacientes tratados durante 120 días con 1 ml/día de Loción C para aplicar en un área bien definida del cuero cabelludo;
- Grupo 5: 4 (2 hombres, 2 mujeres) pacientes tratados durante 120 días con 1 ml/día de Loción D para aplicar en un área bien definida del cuero cabelludo;

La evaluación se llevó a cabo en puntos de tiempo predeterminados mediante dermatoscopia y observación directa con detecciones fotográficas.

Resultados

En el día 7: tanto el grupo 1 como el grupo 2 experimentan una reducción de la pérdida de cabello, definida como “sustancial” por los pacientes del grupo 1 y “modesta” por los del grupo 2. El grupo 3 siente que el cabello es más robusto. Los grupos 4 y 5 no informan ninguna variación;

En el día 20: en el grupo 1 todos los pacientes dejaron de perder cabello e informaron la presencia de una pelusa importante. En el grupo 2, la pérdida de cabello se detuvo en 6 pacientes y la pelusa, donde estaba presente, es más modesta (en términos de número/$cm^2$). El grupo 3 informa de una mejora estética relacionada con el brillo del cabello. El grupo 4 informa de una reducción mínima en la pérdida de cabello. El grupo 5 no informa de ninguna variación;

En el día 45: en el grupo 1, la pelusa se ha vuelto notablemente más fuertey toma el color y la consistencia del cabello natural. En el grupo 2, como se esperaba, todos los pacientes han dejado de perder pelo, pero solo algunos de ellos informan un cierto grado de recrecimiento, la pelusa es muy débil y aún no está completamente coloreada. El grupo 3 informa de desaparición de puntas abiertas. El grupo 4 informa de detención de la pérdida de cabello en todos los sujetos y, en algunos de llos, la presencia de pelusa débil. El grupo 5 no informa de ninguna variación;

En el día 90: en el grupo 1 todos los pacientes informaron de la desaparición total de las áreas de reducción de cabello que habían sido reemplazadas por un cabello robusto y brillante. En el grupo 2 la reducción del cabello es aún visible, incluso si las áreas están todas cubiertas de pelusa espesa. El grupo 3 confirma una mejora general del cabello. Los grupos 4 y 5 no registran variaciones de la evaluación anterior;

En el día 120: el grupo 1 confirma los resultados ya vistos en el día 90. El grupo 2 continúa mejorando, incluso si en algunos pacientes de sexo masculino la pelusa no tiene aún las características de fuerza y color típicas del cabello. El grupo 3 confirma los resultados obtenidos previamente. Los grupos 4 y 5 no registran variaciones de la evaluación previa.

Durante toda la fase de estudio, se analizó la piel de los pacientes regularmente mediante dermatoscopia, lo que resaltó una mejora de la circulación. Además, la piel tratada no mostró reacciones alérgicas o inflamatorias.

A partir de las observaciones presentadas aquí, en primer lugar, se puede deducir que las formulaciones objeto de la presente invención son clínicamente eficaces en:

- detener la pérdida del cabello;
- promover el recrecimiento del cabello en áreas con alopecia;
- fortalecer y fortificar el cabello, devolviéndolo a su estado original

tanto en sujetos masculinos como femeninos con formas de reducción de cabello o alopecia real debidas a diferentes causas, y en mujeres menopáusicas.

Las formulaciones aquí establecidas adicionalmente:

- no contienen sustancias potencialmente tóxicas o que pueden interferir con otros ingredientes activos;
- no son irritantes para la piel: incluso después de mucho tiempo de aplicación no se informó evidencia de irritación o inflamación;
- son estables en el tiempo: el análisis llevado a cabo sobre el contenido de los viales 30 días después de la preparación detecta
    - valores significativos de Pζ en términos de estabilidad, particularmente para formulaciones que contienen 2% o, mejor 3% de estearilamina
    - un contenido inalterado de sustancias activas encerradas en liposomas;
- se pueden almacenar a temperatura ambiente y en una forma lista para usar;

y, sorprendentemente

- actuar de forma más rápida y más eficazmente: las pruebas comparativas demuestran claramente que el grupo 1 tiene una mejora más rápida, más sustancial y, principalmente, implica a todos los pacientes en comparación con el grupo 2, tratados con Loción B.

De nuevo, debe recordarse que la Loción B contiene PGE1 y equol en una proporción 1:1, mientras que la Loción A contiene un 30% menos de sustancia activa (DGLA). Esto significa que los hallazgos de la presente invención ejercen un efecto inesperadamente superior al que se conoce, a concentraciones marcadamente menores de sustancias activas.

Estos resultados deben atribuirse solamente a la formulación establecida en esta memoria. De hecho, está claro a partir del análisis de datos que los pacientes tratados con PGE1 solo, incluso a las concentraciones descritas en WO2011/095938, experimentan una variación muy modesta de la situación. Aún distinta y más importante es la observación del grupo 5, tratado con DGLA solo en la misma concentración empleada en la Loción A: no hay reducción en la pérdida de cabello e incluso menos recrecimiento, ni siquiera de pelusa.

Los efectos extraordinarios que se muestran por las composiciones de la presente invención se deben a las sinergias entre los componentes individuales, promovidas por las características de las suspensiones de liposomas usadas.

**REIVINDICACIONES**

**1.** Los liposomas de fosfolípidos que comprenden ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA) a una concentración que varía de 0,05% a 0,3% de la cantidad de fosfolípido usada, el estrógeno vegetal equol a una concentración comprendida entre 0,1% y 2% de la cantidad de fosfolípido usada; un compuesto capaz de aumentar la capacidad catiónica del liposoma seleccionado de carnitina y su derivado L-propionilcarnitina; un estabilizador seleccionado de colesterol, colesterol sulfato y estearilamina.

**2.** Los liposomas de fosfolípidos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los fosfolípidos se seleccionan de fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, dimiristoilfosfatidilcolina (DPMC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), palmitoil-estearoilfosfatidilcolina, esfingomielina y, preferiblemente, se seleccionan de fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DPMC) e incluso más preferiblemente de fosfatidilcolina.

**3.** Los liposomas de fosfolípidos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprenden DGLA a una concentración que varía de 0,05% a 0,3% y preferiblemente de 0,1% a 0,2% de la cantidad de fosfolípido usada.

**4.** Los liposomas de fosfolípidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprenden equol a una concentración comprendida entre 0,1% y 2% y preferiblemente entre 0,3% y 1% de la cantidad de fosfolípido usada.

**5.** Los liposomas de fosfolípidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho compuesto capaz de aumentar la capacidad catiónica del liposoma es L-propionilcarnitina a una concentración comprendida entre 0,1% y 2%, y preferiblemente entre 0,3% y 1,3% de la cantidad de fosfolípido usada.

**6.** Los liposomas de fosfolípidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde dicho estabilizador es estearilamina a una concentración comprendida entre 1% y 5% y más preferiblemente entre 2% y 4% de la cantidad de fosfolípido usada.

**7.** Los liposomas de fosfolípidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la superficie externa de los cuales están presentes polímeros hidrófilos seleccionados entre polilisina, poliornitina, fibronectina y/o mezclas de los mismos.

**8.** Los liposomas de fosfolípidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que comprenden: fosfatidilcolina DGLA a una concentración que varía de 0,05% a 0,3% y preferiblemente de 0,1% a 0,2% de la cantidad de fosfolípido usada, equol a una concentración comprendida entre 0,1% y 2% y preferiblemente entre 0,3% y 1% de la cantidad de fosfolípido usada, L-propionilcarnitina a una concentración comprendida entre 0,1% y 2% y preferiblemente entre 0,3% y 1,3% de la cantidad de fosfolípido usada, estearilamina a una concentración comprendida entre 1% y 5% y más preferiblemente entre 2% y 4% de la cantidad de fosfolípido usada, y que contiene además excipientes farmacéuticamente aceptables.

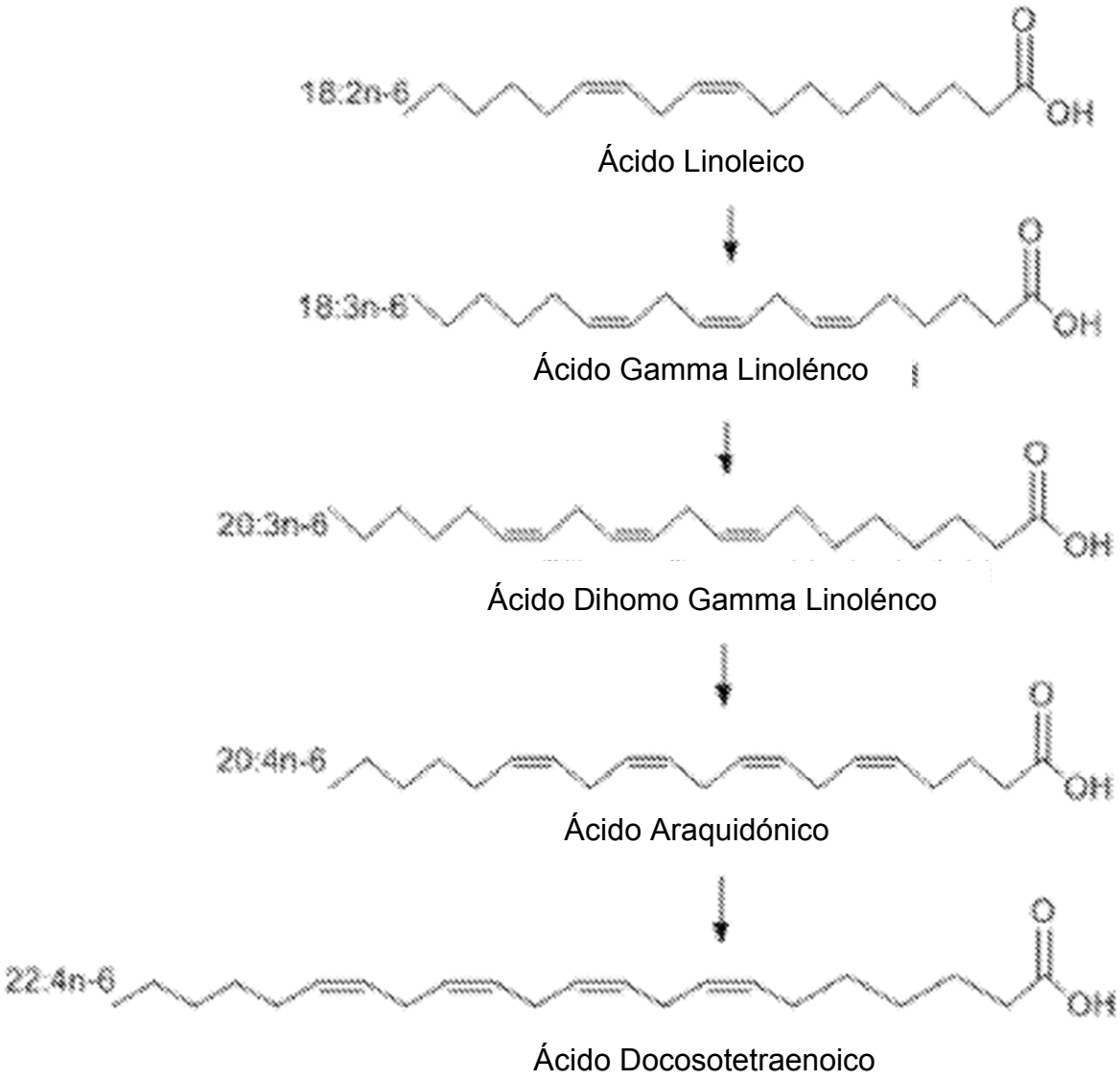
**9.** Los liposomas de fosfolípidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para usar en el tratamiento de la alopecia, calvicie, pérdida de cabello.

**10.** Composiciones farmacéuticas que comprenden liposomas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en asociación con excipientes y/o diluyentes adecuados farmacéuticamente aceptables.

**11.** Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 10 adecuadas para administración oral y/o tópica.

**12.** Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 10-11 para aplicación tópica en forma de suspensiones acuosas (lociones), ungüentos, cremas, geles, aerosoles, películas poliméricas.

**13.** Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones 10-11 para administración oral.

Fig. 1

**Metabolismo Ácido Linoleico**