

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 418**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)
A61K 31/58	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)
A61P 17/14	(2006.01)
B82Y 5/00	(2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2013 PCT/BR2013/000335**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14032152**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2013 E 13832137 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2891486**

54 Título: **Nanopartículas poliméricas de finasterida y minoxidil, método para preparar las mismas, suspensión acuosa que contiene las mismas, composición farmacéutica y uso de las mismas**

30 Prioridad:

31.08.2012 BR 102012022036

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2018

73 Titular/es:

**BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA. (50.0%)
Av. Paulo Ayres, 280, Vila Iasi
CEP: 06767-220, Taboão da Serra - SP, BR y
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO
SUL - UFRGS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**POHLMANN, ADRIANA RAFFIN;
JORNADA, DENISE SOLEDADE;
NASCIMENTO, LUDMILA PINHEIRO DO y
GUTERRES, SILVIA STANISÇUASKI**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 683 418 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

Nanopartículas poliméricas de finasterida y minoxidil, método para preparar las mismas, suspensión acuosa que contiene las mismas, composición farmacéutica y uso de las mismas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para aplicación tópica para su uso en el tratamiento de la alopecia, comprendiendo dicha composición nanopartículas poliméricas, en forma de nanocapsoides, tal como se define en el presente documento, que contienen dos principios activos, finasterida y minoxidil, y aditivos y vehículos farmacéuticamente aceptables. La invención incluye además un procedimiento para la preparación de nanopartículas poliméricas en forma de nanocapsoides de finasterida y minoxidil, adecuadas para una composición de aplicación tópica para el tratamiento de la alopecia.

Fundamentos de la invención

15 La caída del cabello, también denominada alopecia, puede manifestarse de muchas formas. Puede ser irreversible en casos clasificados como alopecia cicatricial donde se produce la destrucción de folículos pilosos; o reversible en casos no cicatriciales que tienen varias causas y pueden originarse a partir de tratamientos farmacológicos, dieta, estrés fisiológico o psicológico, infecciones fúngicas, quimioterapia o herencia genética. Debido a esto, están usándose varios tratamientos farmacológicos y no farmacológicos (implantes y aplicaciones de láser) en un intento por revertir esta situación.

20 En la terapia capilar, con el fin de que un fármaco tenga la acción deseada, es necesario que alcance el folículo piloso (en la epidermis), donde está ubicada la enzima responsable de desencadenar la enfermedad, sin permear a los capilares sanguíneos que abastecen al folículo piloso (evitando una acción sistémica). Por tanto, para que una formulación sea eficaz, es necesario que pueda promover la penetración y la retención del fármaco a su sitio de acción (DRAKE, L. *et al.*; "The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia". *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999, vol. 41, n.º 4, págs. 550-554). 30.

25 La alopecia androgénica es la transformación de los folículos pilosos maduros (terminales) en folículos inmaduros (vello) a través de ciclos capilares sucesivos con un acortamiento del tiempo de fase anágena. Por tanto, debido a la reducción en el tiempo del crecimiento y el desarrollo del tallo, se hace progresivamente más corto, más fino y a menudo sin color (INUI, S.; ITAMI, S.; "Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla." *Journal of Dermatological Science*, 2011, vol. 61, págs. 1-6). Este es el tipo de alopecia más común y afecta principalmente a los hombres, estando relacionada, entre otros factores, con la regulación de hormonas sexuales. Una mayor comprensión de la calvicie androgénica procede de los estudios de Hamilton (1942) que describió el patrón de la caída del cabello y la fisiología de un proceso asociado a la predisposición genética del folículo piloso que se produce bajo la influencia de andrógenos (Trueb, RM; "Molecular mechanisms of androgenetic alopecia." *Experimental Gerontology*, 2002 v. 37, n.º 8-9, págs. 981-990). Sin embargo, no existe correlación entre la alopecia androgénica y los niveles de testosterona, testosterona libre y testosterona biodisponible. Es probable que las bases patogénicas de la calvicie estén mediadas a través de señalización intracelular en el folículo piloso (INUI, S.; ITAMI, S.; "Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla." *Journal of Dermatological Science*, 2011, vol. 61, págs. 1-6).

40 A través de la acción de la enzima 5 α -reductasa, la testosterona se convierte en una hormona más poderosa, la dihidrotestosterona (DHT). Se cree que su acción es mayor que la de la testosterona por dos motivos principales: (i) la DHT no puede convertirse en estrógeno mediante aromatasas, manteniendo sólo su actividad puramente androgénica, (ii) estudios *in vitro* demuestran que la DHT se une con más afinidad al receptor de andrógenos que la testosterona (LIU, S.; YAMAUCHI, H.; "Different patterns of 5 α -reductase expression, cellular distribution, and testosterone metabolism in human follicular dermal papilla cells." *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 368 págs. 858-864). La acción de estas hormonas androgénicas se produce por su diseminación a través de la membrana celular con el fin de unirse al receptor de andrógenos intracelular. Como resultado de esta unión, el complejo hormona-receptor experimenta cambios conformacionales, uniéndose de ese modo el complejo con el sitio promotor en el ADN, lo que desencadena la producción de ARN mensajeros que transcribirán la respuesta genética (INUI, S.; ITAMI, S.; "Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla." *Journal of Dermatological Science*, 2011, vol. 61, págs. 1-6). Con la unión de la DHT al receptor de andrógenos presente en el folículo piloso, la respuesta es la disminución en la fase anágena del ciclo de crecimiento del cabello, pasando de ese modo el cabello a la fase telógena temprana (Ellis, JA; Harrap, SB; "The genetics of androgenetic alopecia." *Clinics in Dermatology*, 2001, vol. 19, págs. 149-154).

55 La alopecia androgénica presenta un patrón en la caída del cabello, lo que facilita el diagnóstico y la distingue fácilmente de otros tipos. Por defecto, la pérdida inicial del tallo del pelo se produce en la parte frontal o sólo en el vértice, y puede extenderse a otras regiones. El grado de alopecia puede determinarse por la escala de Norwood-Hamilton. Esta escala identifica tres tipos de patrones de caída del cabello: patrón de vértice (donde la pérdida del tallo comienza en la parte trasera), patrón frontal (donde la pérdida del tallo comienza en la parte frontal) y el patrón normal (que comienza con pérdida tanto en la parte frontal como en la trasera), con todos los patrones dividiéndose

en siete fases de caída del cabello (Sinclair, RD; "Male androgenetic alopecia." *The Journal of Men's Health & Gender*, 2004 v. 1, n.º 4, págs. 319-327).

Actualmente, el tratamiento de la alopecia puede ser tanto tópico como sistémico. Entre los fármacos aprobados por ANVISA (Brasil), pueden citarse los siguientes: (i) como sistémicos, el medicamento compuesto por finasterida (1 mg) para uso oral, comercializado con el nombre de marca Propecia®, que actúa como bloqueante de la hormona DHT; y (ii) como tópicos: (a) un fármaco con una base de minoxidil, comercializado con el nombre de marca Regain®/Rogain® espuma con el 2% (para las mujeres) y el 5% (para los hombres) y (b) un fármaco basado en alfa-estradiol, comercializado con el nombre de marca Avicis® en forma de una disolución al 0,025%.

Los principios activos (finasterida y minoxidil) presentan varias dificultades de estabilidad, biodisponibilidad y formulación, que resultan de sus propiedades fisicoquímicas y biológicas/fisiológicas. Para resolver o reducir las características negativas de los principios activos, se investigan alternativas para "protegerlos frente a la degradación" o para "aumentar su solubilidad."

El desarrollo de nuevos sistemas de administración de fármacos ha sido el objetivo de las mejoras dirigidas a la potenciación de su eficacia terapéutica y seguridad de uso, cambiando aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Entre los sistemas de administración de fármacos coloidales, están las nanopartículas poliméricas y los liposomas (Avnesh Kumari, Sudesh Kumar Yadav, Subhash C. Yadav, *Biodegradable polymeric nanoparticle based drug delivery systems*, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, volumen 75, número 1, 1 de enero de 2010, páginas 1-18; Vladimir P. Torchilin, *RECENT ADVANCES WITH LIPOSOMES AS PHARMACEUTICAL CARRIERS*, *NATURE REVIEWS*, volumen 4, febrero de 2005, pág. 145). Debido a su potencial terapéutico a su estabilidad mejorada durante el almacenamiento y tras el contacto con fluidos biológicos, las nanopartículas poliméricas formadas por polímeros biodegradables han atraído cada vez más la atención de los investigadores cuando se comparan con los liposomas (SCHAFFAZICK, SH, *et al.*; "Characterization and physicochemical stability of nanoparticle polymeric systems for drug delivery." *New Chemistry*, 2003, Vol. 26, n.º 5, págs. 726-737).

Las nanopartículas poliméricas son sistemas portadores de fármacos coloidales que tienen diámetros de entre 10 y 1000 nm y se dividen, según sus arquitecturas supramoleculares, en vesículas o matrices. Las nanocápsulas (vesiculares) tienen un núcleo oleoso rodeado por una matriz de polímero, permitiendo que el fármaco se disperse en el núcleo y/o se adsorba en la pared polimérica. Las nanoesferas (matrices) no tienen núcleo oleoso, sólo una estructura polimérica, por lo que el fármaco puede adsorberse o retenerse en la matriz de polímero. Se han preferido las nanopartículas compuestas por polímeros biodegradables puesto que tienen mayor potencial terapéutico y alta estabilidad en fluidos biológicos y durante el almacenamiento (SCHAFFAZICK, SH, *et al.*; "Characterization and physicochemical stability of nanoparticle polymeric systems for drug delivery." *New Chemistry*, 2003, Vol. 26, n.º 5, págs. 726-737).

Pueden emplearse diferentes procesos fisicoquímicos para la preparación de estos sistemas de nanopartículas, tales como: (i) deposición interfacial de polímeros preformados, (b) precipitación con sales y (c) emulsionamiento-difusión. Entre las muchas técnicas para la preparación de nanocápsulas, debe destacarse la deposición interfacial de polímeros preformados propuesta por Fessi *et al* en 1989 (FESSI, H.; *et al*; "Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement", *International Journal of Pharmaceutics*, 1989, vol. 55, n.º 1, págs. R1-R4), en la que el polímero se disuelve en el disolvente orgánico junto con el componente oleoso, el tensioactivo lipófilo y el fármaco o principio activo que va a encapsularse. Esta fase orgánica/oleosa se inyecta con agitación moderada, sobre una fase acuosa, que está compuesta por agua y un tensioactivo hidrófilo. Esta mezcla produce espontáneamente nanocápsulas con diámetros promedio de entre 200 y 500 nm. Finalmente, se retiran el disolvente orgánico y el agua en exceso.

La mayoría de los productos tópicos disponibles para el tratamiento de la alopecia se formulan con los principios activos disueltos en una disolución de agua-alcohol. Sin embargo, debido a la baja permeabilidad de algunos fármacos a través de la capa de queratina, sólo una fracción de la dosis aplicada alcanza el sitio de acción, penetrando en los poros y los folículos pilosos (TSUJIMOTO, H. *et al.*; "Evaluation of the permeability of hair growing ingredient encapsulated PLGA nanospheres to hair follicles and their hair growing effects." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, vol. 17, págs. 4771-4777). Como resultado, el crecimiento del cabello usando estos productos no supera las expectativas del consumidor, lo que conduce a falta de adhesión al tratamiento. Estudios recientes han confirmado la hipótesis de que las nanopartículas pueden penetrar eficazmente en los folículos pilosos (Lademann, J., *et al.*; "Nanoparticles - An efficient carrier for drug delivery into the hair follicles." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, vol. 66, n.º 2, págs. 159-164) alcanzando estructuras funcionales profundas en las que permanecen almacenadas durante pocos días. En el caso de sustancias no particuladas, tales efectos a largo plazo no se han observado en los folículos pilosos ni en el estrato córneo. En principio, el estrato córneo carece de características de depósito para sustancias aplicadas tópicamente puesto que estas sustancias permanecen localizadas sobre la superficie de la piel o en las capas celulares superiores (que se eliminan continuamente mediante descamación). Por tanto, los folículos pilosos llegan a ser, a largo plazo, los únicos depósitos para sustancias no particuladas de uso tópico. Estas observaciones muestran que los folículos pilosos son dianas importantes para la administración de fármacos, puesto que están rodeados por una densa red de capilares sanguíneos y células dendríticas (células de Langerhans).

Por ejemplo, se evaluó el efecto de nanoesferas de poli(lactida-co-glicolida) (PLGA) que contienen tres principios activos diferentes (hinokitiol, ácido glicirretínico y 6-bencilaminopurina) para el crecimiento del cabello *in vivo* (TSUJIMOTO, H., *et al.*; "Evaluation of the permeability of hair growing ingredient encapsulated PLGA nanospheres to hair follicles and their hair growing effects". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, vol. 17, págs. 4771-4777). Analizando la intensidad de fluorescencia de estos principios activos en biopsias de cuero cabelludo humano, los autores encontraron que las nanoesferas tenían un efecto de permeabilidad en los poros de 2 a 2,5 veces mayor cuando se comparó con el grupo de control de los mismos principios activos en una disolución tampón (PBS). También fue posible observar un aumento en la actividad capilar, cuyo ciclo pasa de la fase de reposo a la fase de crecimiento, lo que sugiere que las nanoesferas de PLGA pueden ser portadores prometedores para fármacos en folículos pilosos.

Hasta la fecha, hay pocos documentos en la bibliografía que informen de que se porte finasterida en sistemas de nanopartículas. El documento US20060204588, propiedad de Elan Pharma International Limited, da a conocer una composición farmacéutica que contiene finasterida nanoparticulada (que tiene un tamaño promedio de menos de 2000 nm) y al menos un estabilizador de superficie que puede adsorberse por o asociarse con la superficie del principio activo. En cuanto al método de preparación de la formulación de finasterida nanoparticulada, este método consiste en dispersar finasterida en un medio de dispersión líquido y reducir mecánicamente su tamaño de partícula.

La solicitud de patente US20110117045, propiedad de Fujifilm Corporation, es un producto basado en nanopartículas de proteína que contienen un principio activo para el tratamiento del cabello; el producto consiste en nanopartículas producidas a partir de proteína (tal como caseína, colágeno, gelatina, albúmina, entre otros) que también contiene un principio activo que promueve el crecimiento del cabello, e incluye finasterida y minoxidil como uno de esos principios activos.

El documento WO2008062429, presentado por Panacea Biotech Limited, describe composiciones que contienen nanopartículas para la administración de principios activos, incluyendo agentes anti-alopecia, obtenidas en presencia de elementos inorgánicos, tales como óxidos metálicos de cinc, calcio y titanio. El documento WO2011031990, presentado por Follica Inc. describe métodos de tratamiento que comprenden la administración de composiciones de litio que estimulan el crecimiento del cabello, mencionando además el uso de microesferas para la administración. Sin embargo, estas nanopartículas no están en forma de nanocapsoides que contienen dentro de la estructura una combinación de los principios activos finasterida y minoxidil.

El documento WO2005000258, propiedad de Amorepacific Corporation, describe nanopartículas poliméricas autoensambladas que comprenden un polímero anfífilo y un principio fisiológicamente activo; en las que el polímero anfífilo comprende policaprolactona y polietilenglicol como bloque hidrófobo e hidrófilo, y el principio fisiológicamente activo está comprendido por dicho polímero anfífilo. El principio fisiológicamente activo puede ser finasterida (tal como se especifica en la reivindicación 10; véanse también los ejemplos 45-47) o minoxidil (véase la página 8, líneas 8-18). La motivación de las mejoras reivindicadas, es decir, el uso de un polímero anfífilo en la formación de nanopartículas que contienen un principio activo, es reducir la inestabilidad coloidal que produce la precipitación o la floculación que se produce cuando se usa un polímero hidrófobo en la preparación de nanopartículas.

Sin embargo, es deseable usar un homopolímero que sea técnicamente menos complejo y más sencillo de obtener que un copolímero que es realmente una estructura en bloques de polímero, en el que la razón de las partes hidrófilas y lipófilas es difícil de controlar, produciendo por tanto problemas en la formación posterior de nanopartículas, especialmente nanocápsulas.

Además, el uso de copolímeros de bloque que se preparan en una razón de 1:1 de las partes hidrófila y lipófila produce una falta de flexibilidad en el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) lo que puede limitar la calidad de la formulación nanotecnológica. La posibilidad de variar la concentración de estabilizador (tensioactivo o emulsionante hidrófilo) es una ventaja en la preparación de nanopartículas. Los homopolímeros lipófilos pueden formularse como nanopartículas empleando estabilizadores en proporciones variables en la formulación, permitiendo una optimización de la estabilidad física de los coloides de nanotecnología.

Sumario de la invención

La presente invención tiene como objetivo proporcionar una composición farmacéutica eficaz para el tratamiento tópico de la alopecia, comprendiendo dicha composición nanopartículas poliméricas en forma de nanocapsoides que contienen finasterida y minoxidil, un vehículo farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente aditivos.

La invención se refiere a una nanopartícula polimérica que comprende los principios activos finasterida y minoxidil, en la que dicha nanopartícula polimérica está en forma de un nanocapsóide que puede obtenerse mediante: (i) una fase orgánica que comprende: (a) un polímero hidrófobo, que es un polímero biodegradable del grupo de poliésteres que tienen un punto de fusión de menos de 120°C, que es una poli(ϵ -caprolactona), (b) un aceite fijo, que se selecciona de triglicéridos de cadena media, preferiblemente triglicéridos de los ácidos caprílico y cáprico, (c) un tensioactivo lipófilo de HLB bajo, que tiene un valor en el intervalo de 3 a 6, que es un monoestearato de sorbitano, (d) un disolvente orgánico, que es acetona, (e) un codisolvente, que es etanol, y (f) finasterida; y (ii) una fase acuosa que comprende: (g) un tensioactivo hidrófilo, que es polisorbato 80, (h) minoxidil e (i) agua.

En una realización la fase orgánica comprende: (a) desde el 0,05% hasta el 20,0% (p/p) de una poli(ϵ -caprolactona), (b) desde el 0,05% hasta el 25,0% (p/p) de triglicéridos de cadena media, (c) desde el 0,05% hasta el 25,0% (p/p) de un monoestearato de sorbitano, (d) desde el 10% hasta el 80% (p/p) de acetona, (e) del 0,001% al 50% (p/p) de etanol, y (f) desde el 0,005% hasta el 50,0% (p/p) de finasterida; y (ii) dicha fase acuosa comprende: (g) del 0,005% al 50,0% (p/p) de minoxidil, (h) del 0,05% al 20,0% (p/p) de polisorbato 80 e (i) desde el 10% hasta el 90% (p/p) de agua.

La invención también se refiere a la nanopartícula polimérica, en forma de los nanocapsoides según la invención para su uso en el tratamiento de la alopecia.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la alopecia que comprende: (A) del 0,01 al 1,0% (p/p) de finasterida y del 0,01 al 2,0% (p/p) de minoxidil, en forma de un nanocapsóide, según la invención, y (B) un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición farmacéutica es para administración tópica y está en forma de una disolución, gel o loción.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una comparación del perfil físico de los nanocapsoides de finasterida al 0,20% y minoxidil al 0,20% (n=3) [figura 1] y nanocapsoides de finasterida al 0,25% (n=3) [gráfico 2].

La figura 2 muestra una microscopía electrónica de transmisión de los nanocapsoides de finasterida al 0,1%.

La figura 3 muestra fotografías de los animales en el día 1 (foto 1), el día 15 (foto 2) y el día 23 (foto 3) de tratamiento para los grupos tratados con: (A) nanocápsulas de finasterida al 0,25%, (B) nanocapsoides de finasterida al 0,20%, minoxidil al 0,20% y (C) Pilexil®.

La figura 4 ilustra el análisis histopatológico de la piel retirada de la parte trasera de los animales después de 23 días de tratamiento con (A) nanocapsoides de finasterida al 0,20%, minoxidil al 0,20% y (B) Pilexil®.

La figura 5 muestra el número medio de folículos maduros analizados por animales de muestra histológica (n = 12) tratados con: (A) nanocápsulas de finasterida al 0,25%, (B) nanocapsoides de finasterida al 0,20%, minoxidil al 0,20% y (C) Pilexil®.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica eficaz para el tratamiento tópico de la alopecia, comprendiendo dicha composición sistemas nanoparticulados, que contienen preferiblemente (A) del 0,01 al 1,0% (p/p) de finasterida y del 0,01 al 2,0% (p/p) de minoxidil en forma de un nanocapsóide, y (B) un portador farmacéuticamente aceptable, en la que el nanocapsóide puede obtenerse mediante (i) una fase orgánica que comprende: (a) un polímero hidrófobo, que es un polímero biodegradable del grupo de poliésteres que tienen un punto de fusión de menos de 120°C, que es una poli(ϵ -caprolactona), (b) un aceite fijo, que se selecciona de triglicéridos de cadena media, (c) un tensioactivo lipófilo de HLB bajo, que tiene un valor en el intervalo de 3 a 6, que es un monoestearato de sorbitano, (d) un disolvente orgánico, que es acetona, (e) un codisolvente, que es etanol, y (f) finasterida; y (ii) una fase acuosa que comprende: (g) un tensioactivo hidrófilo, que es polisorbato 80, (h) minoxidil e (i) agua.

El término nanocapsóide, tal como se usa en el presente documento, significa nanocápsulas poliméricas preparadas mediante un procedimiento de nanoencapsulación en el que, en la fase orgánica, se emplean un disolvente y un codisolvente.

También se describe en el presente documento un procedimiento para la preparación de nanopartículas poliméricas, preferiblemente nanocapsoides de finasterida y minoxidil, que se componen de dicha composición.

La finasterida es un azosterioide sintético con potente acción antagonista selectiva sobre enzimas 5 α -reductasa de tipo 2. La finasterida actúa uniéndose de manera irreversible a la enzima, impidiendo la conversión de testosterona en su metabolito activo, dihidrotestosterona (DHT). El uso de finasterida se aprobó inicialmente para la reducción del tamaño de la próstata asociada con obstrucción urinaria (hiperplasia prostática benigna), puesto que la DHT en hombres, aunque responsable del desarrollo de la próstata, puede estar implicada en el desarrollo de hiperplasia. Sin embargo, se ha observado que los pacientes que tomaban este fármaco también presentaban una reversión en los síntomas de la alopecia. Por este motivo, ha comenzado el desarrollo de estudios para investigar el potencial de la finasterida en el tratamiento de la calvicie (Sinclair, RD, "Male androgenetic alopecia: Part II." The Journal of Men's Health & Gender, 2005, vol. 2, n.º 1, págs. 38-44). Un estudio realizado por Kaufmann *et al* (2008) con 1553 hombres con edades comprendidas entre los 18 y los 41 años evaluó la acción de la finasterida en dosis de 1 mg diario contra placebo durante cinco años. El resultado del tratamiento con finasterida condujo a una disminución en la probabilidad de caída del cabello visible, en comparación con la posibilidad aumentada de caída del cabello visible en pacientes tratados con placebo. En este estudio, al final de los cinco años, el 75% de los pacientes tratados con placebo desarrolló calvicie y sólo el 10% de los pacientes tratados con finasterida desarrolló la enfermedad. Una revisión de la seguridad y la eficacia del uso de finasterida para tratar alopecia androgénica en mujeres mostró en

conclusión que este fármaco puede usarse de manera segura y eficaz en los casos en que el tratamiento tópico con minoxidil no es eficaz (Stout, SM; STUMPF, JL; "Finasteride Treatment of Hair Loss in Women." *The Annals of Pharmacotherapy*, 2010, vol. 44, n.º 6, págs. 1090-1097).

5 Minoxidil se introdujo como terapia en el tratamiento de la hipertensión en 1965; sin embargo, se observó que minoxidil administrado por vía oral producía hipertriosis. Como resultado de la evidencia de este y estudios posteriores, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó minoxidil para el tratamiento de la alopecia androgénica en hombres (a una concentración del 5%) y en mujeres (a una concentración del 2%). Sin embargo, aunque la disolución tópica de minoxidil presenta seguridad y eficacia demostradas, pueden producirse efectos adversos con su uso. Friedman y colaboradores (2002) notificaron casos de alergia por contacto, que incluyó prurito, eritema y sequedad del cuero cabelludo. Algunos pacientes mostraron sensibilidad a minoxidil, pero principalmente al componente de propilenglicol presente en la disolución tópica como codisolvente y potenciador de la absorción (Friedman, ES, *et al*; "Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: Etiology and treatment." *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2002, vol. 46, n.º 2, págs. 309-312).

15 La presente invención evita las desventajas y los efectos adversos asociados con la administración sistémica de finasterida y minoxidil tópico y propone una composición de aplicación tópica de finasterida y minoxidil para el tratamiento de la alopecia con efectos secundarios reducidos producidos por estos dos principios activos.

20 La invención se basa en nanopartículas poliméricas que comprenden los principios activos finasterida y minoxidil, en la que dicha nanopartícula polimérica está en forma de un nanocapsóide que puede obtenerse mediante (i) una fase orgánica que comprende: (a) un polímero hidrófobo, que es un polímero biodegradable del grupo de poliésteres que tienen un punto de fusión de menos de 120°C, que es una poli(ϵ -caprolactona), (b) un aceite fijo, que se selecciona de triglicéridos de cadena media, (c) un tensioactivo lipófilo de HLB bajo, que tiene un valor en el intervalo de 3 a 6, que es un monoestearato de sorbitano, (d) un disolvente orgánico, que es acetona, (e) un codisolvente, que es etanol, y (f) finasterida; y (ii) una fase acuosa que comprende: (g) un tensioactivo hidrófilo, que es polisorbato 80, (h) minoxidil e (i) agua. Pueden prepararse nanocapsóides de finasterida y minoxidil por medio de una deposición interfacial de polímero preformado, en los que se realiza en primer lugar la disolución de finasterida, de un polímero hidrófobo, de un aceite fijo y un tensioactivo de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) bajo en un disolvente orgánico y un codisolvente, para formar la fase orgánica; y disolución de minoxidil, y un tensioactivo hidrófilo, preferiblemente neutro, en agua, para formar la fase acuosa.

30 Aunque las nanopartículas, un término que incluye nanoesferas, nanocápsulas y nanocapsóides, pueden producirse ventajosamente mediante la presente invención, la invención se refiere particularmente a los nanocapsóides, que pueden obtenerse mediante el método de deposición interfacial. Sin embargo, debe quedar claro que pueden usarse otros métodos para producir las nanocápsulas de la invención.

Dichas nanopartículas poliméricas en forma de nanocapsóides pueden obtenerse mediante las fases orgánica y acuosa, tal como sigue:

35 - La fase orgánica comprende: (a) un polímero hidrófobo, que es un polímero biodegradable del grupo de poliésteres que tienen un punto de fusión de menos de 120°C, que es una poli(ϵ -caprolactona), (b) un aceite fijo, que se selecciona de triglicéridos de cadena media, (c) un tensioactivo lipófilo de HLB bajo, que tiene un valor en el intervalo de 3 a 6, que es un monoestearato de sorbitano, (d) un disolvente orgánico, (e) un codisolvente, que es etanol y (f) finasterida; y

40 - La fase acuosa comprende: (g) un tensioactivo hidrófilo, que es polisorbato 80, (h) minoxidil e (i) agua.

Dicho polímero hidrófobo usado para encapsular la finasterida es un polímero biodegradable del grupo de poliésteres que tienen un punto de fusión de menos de 120°C, que es una poli(ϵ -caprolactona).

45 Dicho aceite fijo usado en la fase orgánica de la preparación de nanopartículas poliméricas de la invención se selecciona de triglicéridos de cadena media. Preferiblemente, los triglicéridos de cadena media usados como aceite fijo son los triglicéridos de los ácidos caprílico y cáprico.

El tensioactivo lipófilo usado en dicha fase orgánica de preparación de nanopartículas poliméricas de la invención es un tensioactivo de HLB bajo, que tiene un valor en el intervalo de 3 a 6, que es sólido o líquido, preferiblemente sólido, que es un monoestearato de sorbitano.

50 El disolvente usado en la fase orgánica de preparación de las nanopartículas poliméricas de la presente invención es un disolvente orgánico y el disolvente orgánico es acetona.

55 Dicho codisolvente usado en la fase orgánica de preparación de las nanopartículas poliméricas de la presente invención es etanol. El uso de etanol en la fase orgánica como codisolvente promueve la formación de nanocapsóides con calidad nanotecnológica inesperada, puesto que el polímero poli(ϵ -caprolactona) es insoluble en metanol o etanol. Sin embargo, para tener granulometría nanoscópica, los componentes de la fase orgánica deben ser solubles en agua y emplearse por debajo de la concentración de saturación.

La fase acuosa contiene un tensioactivo hidrófilo para la preparación de las nanopartículas de la invención, en la que el tensioactivo hidrófilo es polisorbato 80.

La suspensión acuosa de nanopartículas poliméricas en forma de nanocapsoides, comprende:

5 - en la fase orgánica (a) desde el 0,005% hasta el 50,0% (p/p) de finasterida; (b) desde el 0,05% hasta el 20,0% (p/p) de una poli(caprolactona ϵ); (c) desde el 0,05% hasta el 25,0% (p/p) de triglicéridos de cadena media; (d) desde el 0,05% hasta el 25,0% (p/p) de un monoestearato de sorbitano; (e) desde el 10% hasta el 80% (p/p) de acetona; y (f) del 0,001% al 50% (p/p) de etanol; y

- en la fase acuosa (a) desde el 0,005% hasta el 50,0% (p/p) de minoxidil; (b) desde el 0,05% hasta el 20,0% (p/p) de polisorbato 80; y (c) desde el 10% hasta el 90% (p/p) de agua.

10 La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la alopecia comprende desde el 0,01 hasta el 1,0% (p/p) de finasterida y del 0,01 al 2,0% (p/p) de minoxidil en forma de nanopartículas poliméricas, en forma de nanocapsoides, dispersos en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La composición farmacéutica para el tratamiento de la alopecia contiene opcionalmente aditivos tales como dispersantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes emolientes, espesantes, agentes secuestrantes, conservantes, antioxidantes, fragancias y similares.

Las siguientes son realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, debe entenderse que tales ejemplos se proporcionan únicamente para fines ilustrativos, y que se les sugerirán diversas modificaciones o cambios, a la luz las realizaciones dadas a conocer en el presente documento, a los especialistas en la técnica.

EJEMPLO 1: Preparación de nanocapsoides de la invención que contienen finasterida al 0,20% y minoxidil al 0,20%

20 Ejemplo 1.1: Preparación de nanocapsoides de finasterida y minoxidil

Se prepararon las suspensiones de nanocapsoides de finasterida a partir de una disolución orgánica de una mezcla de acetona y etanol que contenía poli(ϵ -caprolactona), triglicéridos de cadena media (triglicéridos de los ácidos caprílico y cáprico), monoestearato de sorbitano y finasterida empleando la composición descrita en la tabla 1.

25 Tabla 1: Composición de las suspensiones de nanocapsoides de poli(ϵ -caprolactona) que contenían finasterida al 0,20% y minoxidil al 0,20% basándose en la formulación final

Fase orgánica	Cantidad
Triglicéridos de ácidos caprílico y cáprico	3,30 ml
Monoestearato de sorbitano	770 mg
Poli(ϵ -caprolactona)	1000 mg
Acetona	200 ml
Etanol	50 ml
Finasterida	200 mg
Polisorbato 80	770 mg
Minoxidil	200 mg
Agua destilada	500 ml

30 El polímero (poli(ϵ -caprolactona)) se solubilizó en la fase orgánica junto con finasterida, triglicéridos de los ácidos caprílico y cáprico, y el tensioactivo de HLB bajo (monoestearato de sorbitano) con calentamiento moderado entre 20°C y 40°C, preferiblemente a 40°C, empleando acetona como el disolvente y etanol como el codisolvente. Se disolvieron el tensioactivo neutro (polisorbato) y minoxidil en agua para formar la fase acuosa. Tras la solubilización de todos los componentes de las fases orgánica y acuosa, se inyectó la fase orgánica, usando un embudo, sobre la fase acuosa.

35 Después de la formación de la emulsión primaria de nanocapsoides de la invención, se mantuvo con agitación moderada durante 10 minutos, y luego se concentró hasta un volumen final de 100 ml en un evaporador rotatorio a presión reducida en un baño termostático en el matraz de evaporación entre 10°C y 80°C, preferiblemente entre 30°C y 45°C para eliminar el disolvente orgánico y el codisolvente y el agua en exceso, para ajustar la concentración final de finasterida y minoxidil.

Ejemplo 1.2: Caracterización de la formulación

A. Determinación del pH

40 La determinación del pH se realizó en un potenciómetro calibrado con un tampón de pH 4,0 y 7,0, directamente en las suspensiones, mediante el promedio de tres repeticiones.

B. Determinación del diámetro y el índice de polidispersión de las partículas mediante dispersión múltiple de la luz.

Para la determinación del diámetro y el índice de polidispersidad de la suspensión de nanopartículas mediante dispersión dinámica de la luz, se usó el nanodispositivo Zetasizer® modelo ZEN 3600 ZS, Malvern, EE.UU. Para ambos, se diluyeron las muestras en agua MilliQ® (filtrada a través de un filtro de 0,45 micrómetros, Millipore Millex-HP) 500 veces a temperatura ambiente y se determinaron los resultados mediante el promedio de tres repeticiones.

C. Determinación de la distribución del tamaño de partícula mediante difracción láser

Para evaluar si hay presencia concomitante de población micrométrica, se realizaron análisis del tamaño de partícula mediante difracción láser (Mastersizer 2000, Malvern, RU). Los análisis se llevaron a cabo añadiendo una muestra de la formulación en la dispersión secundaria que contenía aproximadamente 100 ml de agua destilada. La cantidad añadida a ella fue suficiente para lograr un oscurecimiento de entre 0,02 y 0,10. Para impedir la interferencia de la señal de fondo (del agua) se midió antes de la adición de la muestra.

D. Potencial zeta

El potencial zeta de la suspensión de nanopartículas se determinó mediante metodología de electroforesis con el dispositivo Zetasizer® nano-ZS modelo ZEN 3600 (Malvern, EE.UU.). La determinación se llevó a cabo usando una dilución de 500 veces en disolución de NaCl 10 mM (filtrada a través de un filtro de 0,45 micrómetros, Millipore Millex-HP), y los resultados obtenidos fueron el promedio de tres determinaciones.

E. Viscosidad

La viscosidad de las suspensiones se midieron usando un viscosímetro de vibración (SV-10, A & D Company, Japón). Para lograr esto, se midió la viscosidad directamente en las suspensiones durante 30 segundos con recogida de datos cada 5 segundos a una temperatura de $25 \pm 1,0^\circ\text{C}$.

F. Valoración de finasterida en la formulación

Para la valoración de finasterida, la suspensión de nanopartículas poliméricas se trató con acetonitrilo en ultrasonidos (durante 30 min) dando como resultado la extracción del fármaco de la formulación. Entonces se realizó la valoración del fármaco mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC).

El análisis se realizó en el cromatógrafo Perkin Elmer serie 200, usando un detector ultravioleta-visible (con $\lambda = 210 \text{ nm}$ para la finasterida), columna LiChrospher 100 RP-18 ($5 \mu\text{m}$, $250 \times 4 \text{ mm}$), precolumna del mismo material ($5 \mu\text{m}$) y fase móvil isocrática de acetonitrilo:agua (75:25), flujo de $1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$, volumen de inyección de $100 \mu\text{l}$.

G. Valoración de minoxidil en la formulación

La valoración de minoxidil se llevó a cabo en un espectrofotómetro. Para ambos, la suspensión de nanopartículas poliméricas se trató con metanol en ultrasonidos (durante 30 minutos) dando como resultado la extracción de la formulación farmacológica. Poco después de esto, se leyeron las muestras en un espectrofotómetro, a una longitud de onda de 248 nm , usando una formulación de nanocapsoides blancos como haz de referencia (preparada de la misma manera sin presencia de fármacos).

H. Comprobación para determinar la presencia de cristales

Para verificar cualquier presencia simultánea de cristales (fármacos dispersos en la fase acuosa) se realizó inicialmente la cuantificación mediante HPLC de una formulación recién preparada del fármaco. Tras esto, la formulación se dividió en dos muestras: la primera se dejó reposar y la segunda se agitó antes del ensayo, que se realizó de nuevo tras 30 días. De la muestra que se dejó reposar, sólo se recogió una alícuota del sobrenadante (evitando cualquier movimiento). De la otra, se recogió una alícuota (correspondiente al 20% del sobrenadante) tras agitar con vórtex durante 15 segundos.

I. Ensayo *in vivo* para determinar la capacidad de recuperación de cabello

La técnica usada fue una modificación de la técnica descrita por Matias *et al* (1989), aprobada por el Comité Ético de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul.

Para los experimentos, se usaron ratones hembra híbridos B6CBAF1 del vivero de la Universidad de Vale do Itajaí (UNIVALI). Los animales estuvieron en condiciones normales de temperatura y humedad relativa durante el experimento, con ciclos de luz y oscuridad de 12 horas cada uno. Todos los animales recibieron una inyección subcutánea de testosterona al 1% dispersa en una mezcla de polisorbato 80 en agua ($100 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$) a una dosis de 1 mg por día. Se realizaron cinco inyecciones por semana durante 4 semanas.

En la primera semana, los animales recibieron sólo inyecciones de testosterona. En el primer día de la segunda semana del experimento, se retiró el pelo de los lomos de todos los animales con crema depilatoria Veet®, para la retirada total del pelo. Tras retirar el pelo, se mantuvieron inyecciones diarias de testosterona, y se añadió al

tratamiento una aplicación tópica diaria de la formulación, dependiendo del grupo de tratamiento (placebo, tratamiento, control). Para los grupos de tratamiento, se usó la formulación optimizada que contenía los nanocapsoides de la presente invención, que se comparó con los resultados de la formulación de finasterida al 0,25% dada a conocer en la solicitud de patente en tramitación junto con la presente del mismo solicitante de la presente solicitud de patente. También se sometió a prueba la formulación para el tratamiento tópico de la alopecia androgénica, disponible comercialmente con el nombre de marca Pilexil® (extracto de *Serenoa serrulata* al 22,0%, Valeant).

Para monitorizar el crecimiento del pelo, se tomaron fotografías en los días 1, 15 y 23. En el día 24, se sacrificó a los animales mediante dislocación cervical. Se retiró una muestra de piel de los lomos de 4 animales de cada grupo y se evaluó microscópicamente. Para este fin, los portaobjetos se enviaron al laboratorio Zanol, donde se prepararon y se tiñeron con hematoxilina-eosina. Entonces se continuó con el análisis con un microscopio óptico (Zeiss - Primo Star acoplado a la cámara Canon Power Shot, PC1250) para determinar en qué fase de crecimiento estaba en pelo. (MATIAS, JR, *et al.*; "Animal models of androgen-dependent disorders of the pilosebaceous apparatus. 1. The androchronogenetic alopecia (AGA) mouse as a model for male-pattern baldness. Archives of Dermatological Research, v. 281, págs. 247-253, 1989).

Para cuantificar los datos obtenidos mediante histología, se continuó con el recuento de folículos maduros (con pigmentación e insertados en el tejido adiposo) de cada uno de los portaobjetos histológicos de cada grupo. Por tanto, se analizaron 4 portaobjetos por grupo, y el recuento se basó en 3 focos diferentes del mismo portaobjetos, que sumaban 12 campos analizados por grupo. Para una comparación entre los grupos, se realizó el análisis estadístico mediante ANOVA ($\alpha = 0,05$).

J. Ensayo *in vivo* para determinar la capacidad de recuperación de pelo

Los análisis se realizaron con un microscopio electrónico de transmisión (JEOL, JEM 1200 ExII, Electron Microscopy Center - UFRGS) que funcionaba a 80 kV. Se depositaron las suspensiones diluidas sobre la película de soporte de carbono en cuadrículas, se tiñeron negativamente con disolución de acetato de uranilo (2% p/v) y se observaron usando una ampliación de 250.000 veces.

EJEMPLO 1.3: Caracterización fisicoquímica de la formulación de nanocapsoides que contiene finasterida al 0,20% y minoxidil al 0,20%.

La tabla 2 muestra los valores de diámetro (para dispersión múltiple de la luz), el índice de polidispersión, el potencial zeta, el pH y la viscosidad para la formulación de nanocapsoides de la invención que contiene la combinación de finasterida y minoxidil.

Tabla 2. Caracterización fisicoquímica de la formulación de nanocapsoides que contiene la combinación de finasterida y minoxidil (finasterida al 0,20% y minoxidil al 0,20%) de la invención, en comparación con la caracterización de la formulación de finasterida al 0,25% (tal como se da a conocer en la solicitud en tramitación junto con la presente del mismo solicitante de la presente solicitud)

Análisis	Formulación de finasterida al 0,20% y minoxidil al 0,20%	Formulación de finasterida al 0,25%
Diámetro promedio (nm)	255 ± 2	221 ± 3
Índice de polidispersión	0,22 ± 0,02	0,14 ± 0,03
Potencial zeta (mV)	-11,7 ± 1,2	-14,9 ± 2,7
pH	6,4 ± 0,1	4,6 ± 0,1
Viscosidad (mPa.s)	1,25 ± 0,19	1,21 ± 0,07

Esta formulación que contiene los dos principios activos, finasterida y minoxidil, presentó características fisicoquímicas próximas a las de la formulación que contienen sólo finasterida (nanocápsulas de poli (ϵ -caprolactona) que contienen el 0,25% del principio activo) como por ejemplo, el diámetro y el potencial zeta. Sin embargo, se demostró que el pH estaba más próximo al valor neutro, probablemente debido a la presencia de la disolución de minoxidil en la fase acuosa externa.

La figura 1 muestra una comparación entre el perfil de granulometría de los nanocapsoides de finasterida y minoxidil (finasterida al 0,20% y minoxidil al 0,20%) de la invención y de las nanocápsulas de finasterida (finasterida al 0,25%). Tal como se indica, los nanocapsoides de la invención que contienen la combinación tienen una población micrométrica ligeramente disminuida en comparación con la nanométrica. Para facilitar esta vista, en la figura 1 se presentaron por separado los perfiles del triplicado de cada formulación.

Para una mejor evaluación de las características morfológicas de la formulación, se realizó en análisis de transmisión con microscopía electrónica tal como se muestra en la figura 2.

Ejemplo 1.4: Ensayo para determinar la capacidad de recuperación capilar de los nanocapsoides de finasterida y minoxidil de la invención

Se evaluó la mejora en la eficacia de la capacidad de recuperación capilar mediante el uso de la formulación de nanocapsoides que contiene la combinación de los fármacos finasterida y minoxidil de la invención con un ensayo *in vivo* con esta formulación, y se comparó con los resultados usando la formulación de nanocápsulas que contiene finasterida al 0,25% y el uso de una formulación disponible en el mercado que tiene acción antiandrogénica indicada para el tratamiento de la alopecia: Pilexil® (Valeant), con el principio activo extracto de *Serenoa serrulata*.

Para realizar la prueba, se trataron animales del linaje B6CBAF1 durante una semana con inyecciones subcutáneas de testosterona, y en la segunda semana, se les depiló el lomo para el tratamiento y la determinación, por tanto, de la capacidad de recuperación capilar de las formulaciones sometidas a prueba. La figura 3 muestra la comparación de tratamientos a través de las fotografías de los animales representativos de cada grupo en los días 1, 15 y 23; tratados con (A) la formulación de nanocápsulas que contiene finasterida al 0,25%, tal como se da a conocer en la solicitud en tramitación junto con la presente del mismo solicitante de la presente invención; (B) la formulación de la invención que contiene nanocapsoides que comprende finasterida al 0,20% y minoxidil al 0,20%; y (C) Pilexil®.

Tal como se indica, la formulación de la presente invención presentó un resultado visual muy superior al producto en el mercado para el tratamiento de la alopecia androgénica (Pilexil®).

Cuando se comparó con la formulación de nanocápsulas que contiene finasterida al 0,25%, el resultado fue ligeramente superior. Este resultado puede observarse mejor cuando todos los animales de los grupos se analizaron juntos. Puede observarse una cobertura más completa de pelo en todos los animales tratados con la formulación de la presente invención. A su vez, en el grupo tratado con la formulación de nanocápsulas que contiene finasterida al 0,25%, algunos animales todavía mostraron algunas zonas sin cobertura completa por la nueva capa de pelo.

El análisis histopatológico, mostrado en la figura 4, y el recuento de células, mostrado en la figura 5, de las imágenes del portaobjetos mostraron diferencias significativas entre los grupos (ANOVA, $\alpha = 0,05$).

La formulación de nanocapsoides con una combinación de los fármacos finasterida y minoxidil de la presente invención mostró un número de folículos por campo significativamente superior que la formulación de Pilexil®, siendo similar al mostrado por la formulación de nanocápsulas que contiene finasterida al 0,25% (ANOVA, $\alpha = 0,05$).

Aunque los resultados visuales, a través de las fotografías adjuntas, de crecimiento del cabello usando la formulación de nanocapsoides que contiene minoxidil y finasterida de la presente invención han sido ligeramente superiores en comparación con los presentados mediante el uso de la formulación de nanocápsulas que contiene finasterida al 0,25%, los resultados de los recuentos de células mostraron similitud entre estas dos formulaciones. Por tanto, puede concluirse que la adición de minoxidil ayuda en la aceleración del crecimiento del pelo (resurgimiento) sin favorecer sin embargo el desarrollo (maduración) del mismo. Es decir, minoxidil acelera el crecimiento del pelo, pero no revierte la involución capilar que se produce en la alopecia androgénica; esta reversión la proporciona finasterida.

EJEMPLO 2: Composiciones farmacéuticas que comprenden nanocapsoides de minoxidil y finasterida

Ejemplo 2.A - Formulación en forma de disolución tópica

Se prepararon nanocapsoides de finasterida y minoxidil tal como se describe en el ejemplo 1.1. Se preparó la disolución tópica dando como resultado la formulación en la tabla 3.

Tabla 3: Formulación en forma de una disolución tópica que contiene la suspensión de nanocapsoides que contiene finasterida al 0,025% y minoxidil al 0,20%.

Componentes	Porcentaje
Triglicéridos de los ácidos caprílico y cáprico	3,23
Monoestearato de sorbitano	0,77
Poli(ϵ -caprolactona)	1,00
Finasterida	0,025
Polisorbato 80	0,77
Minoxidil	0,20
Agua destilada	94,005

Ejemplo 2.B - Formulación en forma de gel tópico

Se prepararon nanocapsoides de finasterida y minoxidil tal como se describe en el ejemplo 1.1.

Las suspensiones de nanocapsoides, preparadas tal como se describe en el ejemplo 2.A, se espesaron con Carbopol® 940 al 0,2%. Se añadió trietanolamina c.s.p. para obtener una viscosidad adecuada para aplicación tópica. El gel resultante tiene la formulación mostrada en la tabla 4.

Tabla 4: Formulación en forma de gel tópico que contiene la suspensión de nanocapsoides de finasterida al 0,05% y minoxidil al 0,25%.

Componentes	Porcentaje
Triglicéridos de los ácidos caprílico y cáprico	3,23
Monoestearato de sorbitano	0,77
Poli(ϵ -caprolactona)	1,00
Finasterida	0,05
Polisorbato 80	0,77
Carbopol 940	0,20
Agua destilada	93,73
Trietanolamina	c.s.p.

Ejemplo 2.C: Formulación en forma de una loción tópica

5 Inicialmente, se preparó la fase 1 tal como se describe en el ejemplo 2.A, y se empleó la composición de la fase 1 en la tabla 5. Por separado, se combinaron los componentes de la fase 2 en un baño de agua a 50°C y se retiraron del calentamiento tras la fusión. A continuación, se añadió la fase 3 a la fase 1 y se dispersó con agitación magnética constante. A esta mezcla se le añadieron las fases 1 y 3 en la fase 2 fundida y se enfrió hasta 40°C con agitación mecánica moderada para evitar la incorporación de aire.

Tabla 5: Formulación en forma de loción tópica que contiene la suspensión de nanocapsoides que contiene finasterida al 0,1% y minoxidil al 0,3%.

Componentes, fase 1	Porcentaje (%)
Triglicéridos de los ácidos caprílico y cáprico	3,23
Monoestearato de sorbitano	0,77
Poli(ϵ -caprolactona)	1,00
Finasterida	0,10
Polisorbato 80	0,77
Minoxidil	0,30
Agua destilada	89,53
Componentes, fase 2	Porcentaje (%)
Aceite de coco	2,0
Propilparabeno	0,2
Metilparabeno	0,1
Componentes, fase 3	Porcentaje (%)
Salcare SC91 (INCI: Poliacrilamida e isoparafina C13-14 y lauril éter-7)	2,0

10 Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la técnica a la que se refiere la invención.

Aunque se han descrito determinadas realizaciones, se presentan únicamente a modo de ejemplo, y no se pretende que limiten el alcance de la invención. De hecho, las nuevas realizaciones descritas en el presente documento pueden implementarse en una variedad de otras formas.

REIVINDICACIONES

1. Nanopartícula polimérica que comprende los principios activos finasterida y minoxidil, en la que dicha nanopartícula polimérica en forma de un nanocapsoides puede obtenerse mediante:
 - (i) una fase orgánica que comprende:
 - 5 (a) un polímero hidrófobo, que es un polímero biodegradable del grupo de poliésteres que tienen un punto de fusión de menos de 120°C, que es una poli(ϵ -caprolactona),
 - (b) un aceite fijo, que se selecciona de triglicéridos de cadena media,
 - (c) un tensioactivo lipófilo de HLB bajo, que tiene un valor en el intervalo de 3 a 6, que es un monoestearato de sorbitano,
 - 10 (d) un disolvente orgánico, que es acetona,
 - (e) un codisolvente, que es etanol, y
 - (f) finasterida; y
 - (ii) una fase acuosa que comprende:
 - (g) un tensioactivo hidrófilo, que es polisorbato 80,
 - 15 (h) minoxidil, y
 - (i) agua.
2. Nanopartícula polimérica según la reivindicación 1, en la que dichos triglicéridos de cadena media son triglicéridos de los ácidos caprílico y cáprico.
3. Nanopartícula polimérica según la reivindicación 1, en la que:
 - 20 (i) dicha fase orgánica comprende:
 - (a) desde el 0,05% hasta el 20,0% (p/p) de una poli(ϵ -caprolactona),
 - (b) desde el 0,05% hasta el 25,0% (p/p) de triglicéridos de cadena media,
 - (c) desde el 0,05% hasta el 25,0% (p/p) de un monoestearato de sorbitano,
 - (d) desde el 10% hasta el 80% (p/p) de acetona,
 - 25 (e) del 0,001% al 50% (p/p) de etanol, y
 - (f) desde el 0,005% hasta el 50,0% (p/p) de finasterida; y
 - (ii) dicha fase acuosa comprende:
 - (g) del 0,005% al 50,0% (p/p) de minoxidil,
 - (h) del 0,05% al 20,0% (p/p) de polisorbato 80, y
 - 30 (i) desde el 10% hasta el 90% (p/p) de agua.
4. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la alopecia que comprende:
 - (A) del 0,01 al 1,0% (p/p) de finasterida y del 0,01 al 2,0% (p/p) de minoxidil, en forma de un nanocapsoides, según las reivindicaciones 1 a 3, y
 - (B) un portador farmacéuticamente aceptable.
- 35 5. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que es para administración tópica y está en forma de una disolución, gel o loción.
6. Nanopartícula polimérica, en forma de los nanocapsoides, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de la alopecia.

FIGURA 1

Gráfico 1

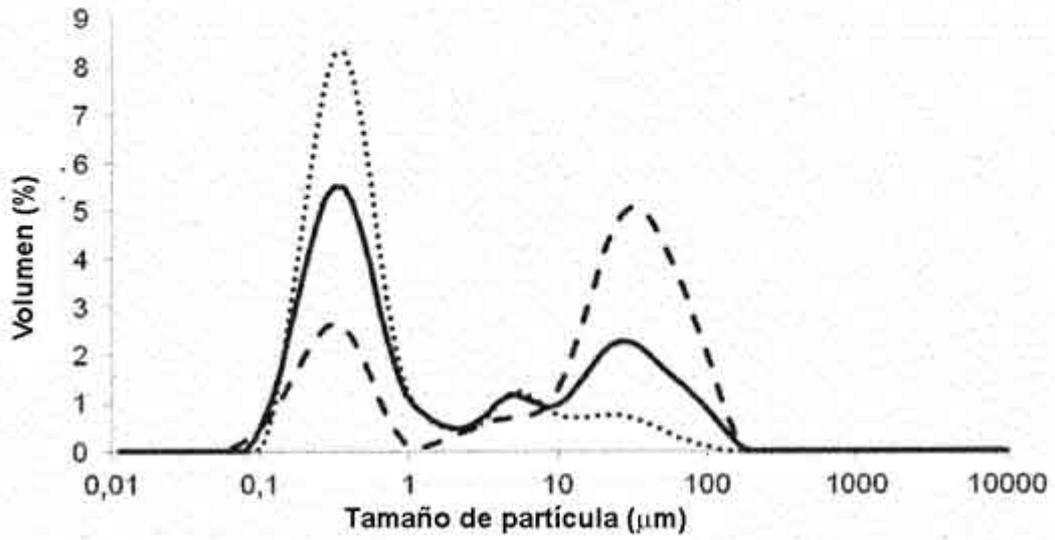


Gráfico 1

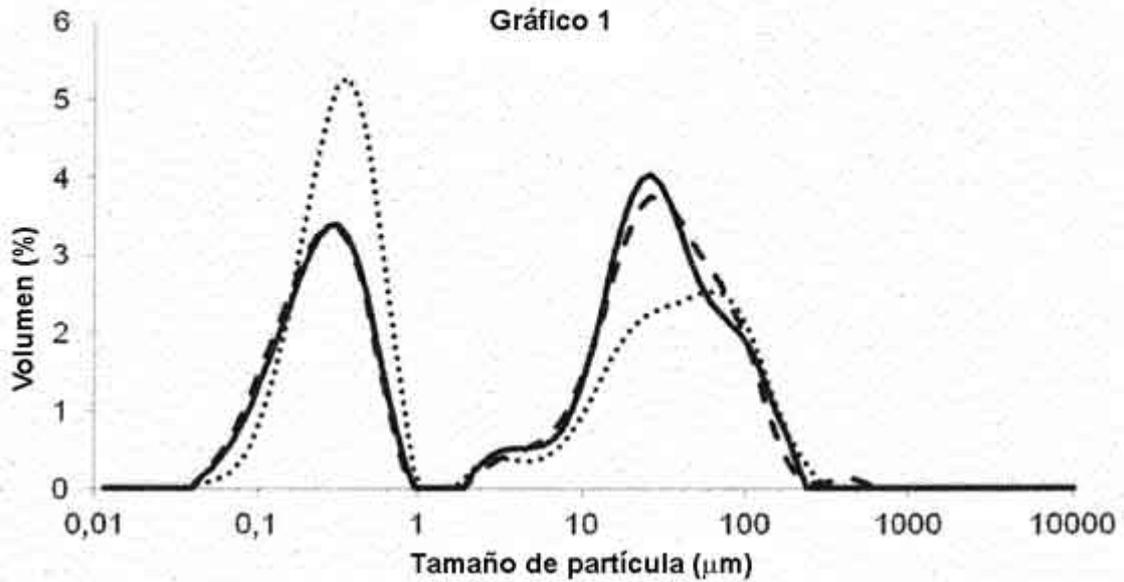


FIGURA 2

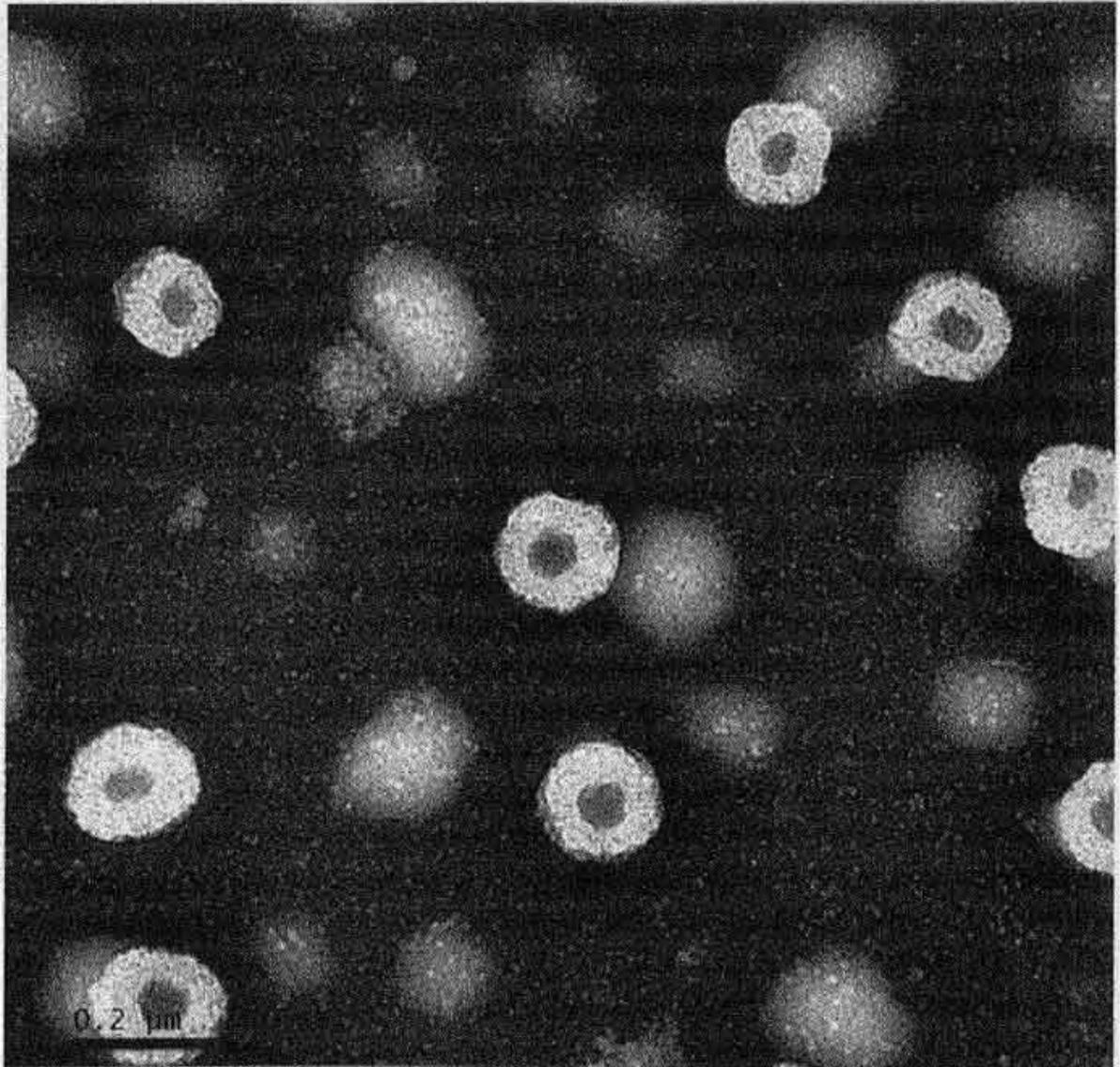


FIGURA 3

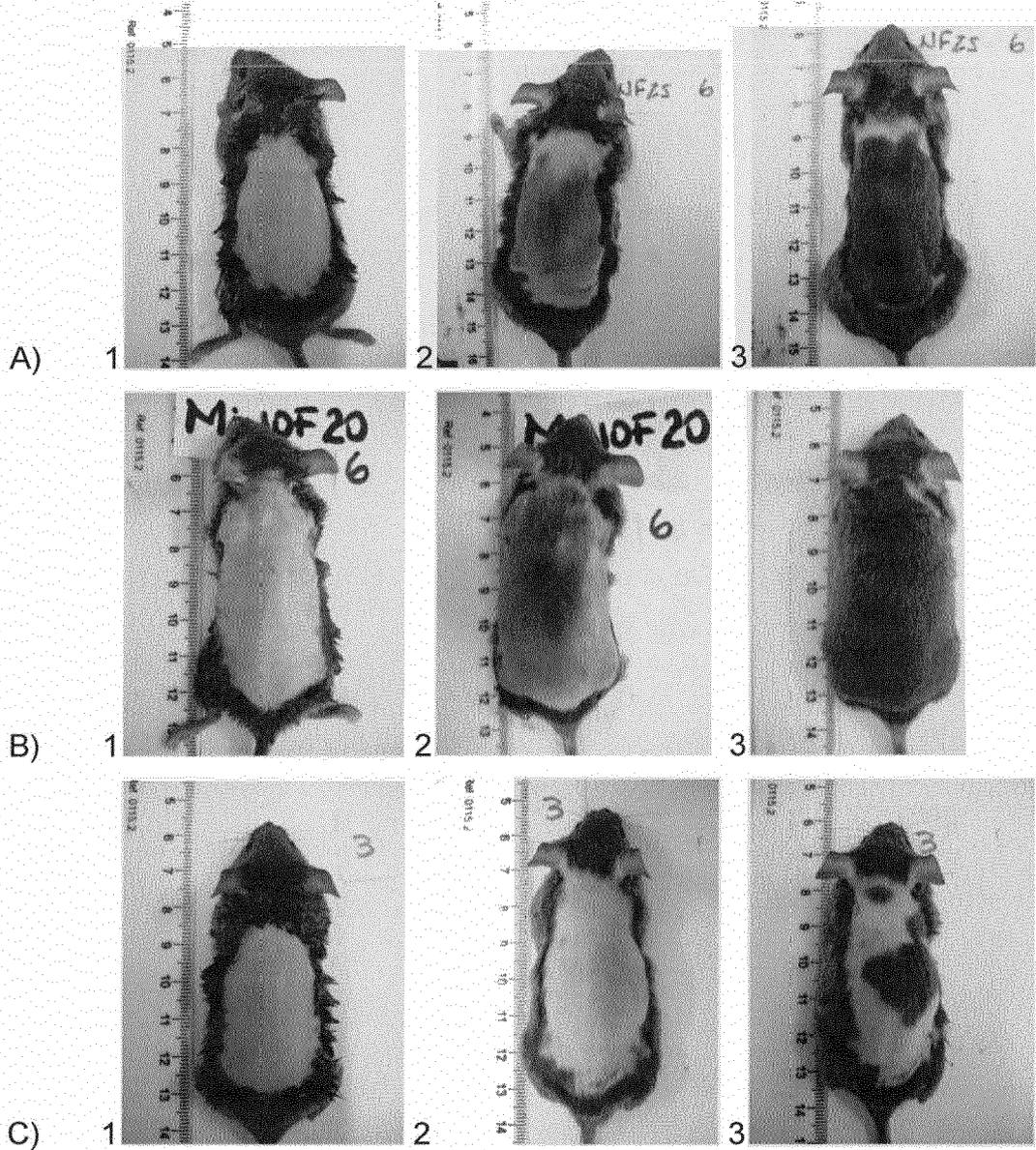


FIGURA 4

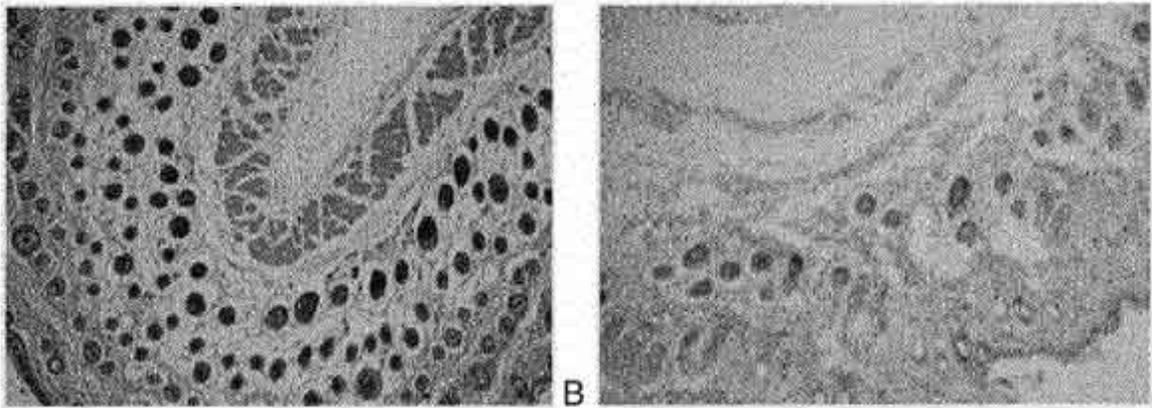


FIGURA 5

