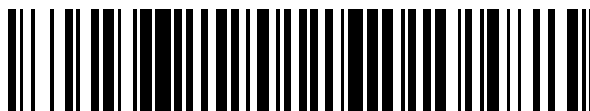


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 009**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/10** (2006.01)  
**A23L 33/10** (2006.01)  
**A23L 33/175** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 31/295** (2006.01)  
**A61K 33/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2016** **E 16382101 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019** **EP 3213747**

54 Título: **Comprimidos con un alto contenido de principios activos útiles para el tratamiento de la pérdida de cabello o la estimulación de su crecimiento**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.09.2019**

73 Titular/es:

**LABORATORIO REIG JOFRE S.A. (100.0%)**  
**C/ Gran Capitá 10**  
**08970 Sant Joan Despí, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**GONZÁLEZ PLÁGARO, JORDI;**  
**NIETO ABAD, CARLOS;**  
**BORRÁS SCHIERLOH, JOSÉ MARÍA;**  
**JODAR CHACÓN, JORGE y**  
**NAVARRO PUJOL, FRANCISCO**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

ES 2 725 009 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

Comprimidos con un alto contenido de principios activos útiles para el tratamiento de la pérdida de cabello o la estimulación de su crecimiento

5

La invención se refiere a composiciones que tienen una alta carga de fármaco útiles para el tratamiento de la pérdida de cabello.

**Antecedentes de la técnica**

10

La pérdida de cabello es un trastorno común y embarazoso que afecta a hombres y mujeres de todas las edades. La pérdida de cabello se produce cuando se interrumpe el ciclo de crecimiento y desprendimiento del cabello o cuando el folículo piloso se destruye y se reemplaza con tejido cicatricial. La causa exacta de la pérdida de cabello no se comprende completamente, pero por lo general se relaciona con uno o más de los siguientes factores: edad y factores genéticos, nutrición inadecuada, desequilibrio hormonal, trastornos médicos tales como el cáncer y la anemia, determinados tipos de medicamentos y quimioterapia, factores ambientales tales como la contaminación, trauma y estrés, pérdida rápida de peso, infecciones y cuidado inadecuado del cabello. La herencia afecta a la edad en que comienza la pérdida de cabello, a la tasa de pérdida de cabello y a la extensión de la calvicie.

15

20 La calvicie de patrón es más común en los hombres y puede comenzar tan pronto como en la pubertad. Este tipo de pérdida de cabello puede implicar tanto el adelgazamiento como la miniaturización del cabello, es decir, el cabello se vuelve suave, fino y corto. El adelgazamiento del cabello y la pérdida de cabello también son comunes en las mujeres y no menos desmoralizantes. Las razones pueden variar desde una deficiencia de vitaminas o una anemia debida a una deficiencia de hierro hasta razones más complejas como una afección médica subyacente.

25

Muchos de los remedios para la pérdida de cabello disponibles en la actualidad dependen de productos químicos sintéticos. Dichos productos proporcionan solamente un alivio temporal. La aplicación de productos químicos temporales y dañinos no es un escenario ideal para el tratamiento de los trastornos del cabello, que necesitan una solución que se pueda usar durante toda la vida del individuo. Por otro lado, determinados componentes nutricionales pueden proporcionar algunos remedios eficaces, a largo plazo y fáciles de usar, en particular, en aquellos casos en que la pérdida de cabello se debe a una deficiencia de vitaminas o de hierro.

30

Se conocen varios principios activos por ser útiles para prevenir la caída del cabello. Por tanto, el documento WO2009150421A2 desvela una composición farmacéutica para prevenir la pérdida de cabello que contiene metilsulfonilmetano y L-lisina. De acuerdo con el presente documento, el metilsulfonilmetano contiene azufre que se requiere para la producción de queratina y colágeno. Ambos son constituyentes importantes del cabello. La L-lisina aumenta la reserva de hierro y evita la pérdida de cabello.

35

El documento GB 2314 019 A desvela comprimidos que comprenden L-lisina, vitamina C, hierro y vitamina B12 para el tratamiento de la pérdida de cabello.

40

También se conoce el uso de sales de hierro y de productos de tinte para el cabello de ácido ascórbico, por ejemplo, el documento CN101812246A desvela productos de tinte para el cabello que contienen un mordiente que contiene sales de hierro y ácido ascórbico.

45

Se usan formulaciones de complementos nutricionales que contienen principios activos como vitaminas, una fuente de hierro u otros principios activos útiles para el tratamiento de dichos trastornos. Sin embargo, estas formulaciones generalmente requieren un alto contenido de principios activos, que en el caso de que se formulen en forma de comprimidos, dan como resultado comprimidos de un tamaño considerable.

50

Debido a la alta carga de fármaco de los agentes activos necesarios, la cantidad de excipientes necesarios para formular el comprimido se minimiza para evitar problemas para deglutir el comprimido, pero entonces las propiedades mecánicas de los agentes activos, tales como la capacidad de compactación, predominan en el comprimido.

55

Con respecto a la preparación de los comprimidos, se prefiere generalmente la técnica de compresión directa a la granulación húmeda. La técnica de compresión directa comprende mezclar los ingredientes secos seguido de comprimirlos en comprimidos, reduce los costes altos implicados en la granulación húmeda debido a la etapa de secado, que incluye equipos, mano de obra, tiempo, validación del proceso y gasto de energía. Además, la compresión directa puede mejorar la estabilidad física y química de los comprimidos en comparación con la granulación húmeda. Por estas razones, las empresas se están enfocando cada vez más en este proceso. Desafortunadamente, una formulación con un alto contenido de principios activos no puede prepararse fácilmente mediante compresión directa debido a la escasa fluidez y una escasa compresibilidad de la mezcla debido a las propiedades mecánicas de los principios activos. Esto da como resultado comprimidos que sufren el efecto de "decapado", es decir, exfoliación y variabilidad del peso.

65

Por otro lado, las composiciones formuladas en forma de comprimidos generalmente se recubren para facilitar la deglución y tienen un aspecto más estético. Para recubrirse, el núcleo debe ser lo suficientemente duro como para soportar el proceso de recubrimiento, debe tener poca friabilidad y no debe tener efecto de decapado.

5 Por tanto, el desarrollo de una técnica para la compresión directa y, en particular, para comprimidos de alta carga de fármaco, es más difícil que para la granulación húmeda. Es más difícil conseguir una mezcla homogénea y una mezcla que fluya libremente con el fin de obtener comprimidos con una dureza y friabilidad aceptables. Además, la compresión directa exige el uso de excipientes con propiedades estrictamente definidas.

10 La celulosa microcristalina se ha usado ampliamente como excipiente para la compresión directa. La celulosa microcristalina también se ha usado como excipiente de comprimidos con un alto contenido de principio activo. Por tanto, por ejemplo, el documento WO9942087A desvela composiciones farmacéuticas con un alto contenido de principio activo (al menos el 70 % p/p de KCl) en forma de microgránulos recubiertos, donde la mayor parte de los  
15 excipientes es celulosa microcristalina (10-25 % p/p). La celulosa microcristalina utilizada es AVICEL PH105, que tiene un tamaño de partícula medio de 20  $\mu\text{m}$ .

A pesar de lo que se conoce en la técnica, todavía existe la necesidad de proporcionar formulaciones que tengan el alto contenido de principios activos necesario para la prevención de la pérdida de cabello que pueden administrarse  
20 en forma de un comprimido preparado mediante compresión directa con pequeñas cantidades de excipientes puesto que la cantidad de principios activos ya es alta para un comprimido. También debe ser adecuado para el recubrimiento.

### Resumen de la invención

25 Los inventores han desarrollado un comprimido que comprende la gran carga de principios activos que se necesitan para el tratamiento de la pérdida de cabello que puede prepararse mediante compresión directa a pesar del alto contenido de principios activos y donde el núcleo tiene las características apropiadas que permiten un recubrimiento adicional. Este objetivo se consigue gracias al uso de L-lisina con una distribución de tamaño de partícula  
30 heterogénea que mejora sorprendentemente la comparabilidad de la mezcla y, también, debido a la selección específica de componentes y sus cantidades.

Estas buenas propiedades con respecto a la buena compresibilidad no se obtienen cuando se usa una L-lisina con una distribución de tamaño de partícula más homogénea, a pesar del hecho de que a priori, se consideraría más  
35 apropiada para un proceso de compresión directa.

Con respecto a los excipientes, la celulosa microcristalina específica utilizada como diluyente en la formulación de la invención contribuye a obtener una buena compresibilidad. Se caracteriza por su enorme tamaño de partícula (tamaño de partícula medio de 180  $\mu\text{m}$ -250  $\mu\text{m}$ ). A priori, un alto tamaño de partícula implicaría bajos valores de  
40 dureza. Contrariamente a lo que se esperaría, la compresión directa de la composición de la invención usando celulosa microcristalina de calidad 200 funciona sorprendentemente bien en términos de compresibilidad y de obtención de buenos valores de dureza, friabilidad y tiempo de disgregación.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una composición administrable por vía oral en forma de  
45 un comprimido obtenible mediante compresión directa, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de principios activos y excipientes aceptables comestibles, en la que, la cantidad total de los principios activos es igual o superior al 50 % del peso de la composición del núcleo del comprimido; la combinación de principios activos comprende al menos: a) metil-sulfonilmetano que está presente en una cantidad dentro del intervalo del 5 al 40 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido, b) L-lisina o una  
50 sal de la misma en forma de partículas, que está presente en una cantidad dentro del intervalo del 10 al 40 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido y en la que el 40-70 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 400 \mu\text{m}$  y el 60-85 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 250 \mu\text{m}$ ; c) fumarato ferroso que está presente en una cantidad dentro del intervalo del 2 al 20 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido y el al menos un excipiente aceptable comestible  
55 comprende: d) celulosa microcristalina en forma de partículas, que está presente en una cantidad dentro del intervalo del 20 al 50 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido y en la que hasta un 5 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 400 \mu\text{m}$ , al menos el 10 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 250 \mu\text{m}$ ; y al menos el 50 % en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula  $\geq 150 \mu\text{m}$ ; e) al menos un lubricante; y f) al menos un disgregante.

60 Opcionalmente, los comprimidos comprenden ácido ascórbico que está presente en una cantidad dentro del intervalo del 1 al 10 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido.

Ventajosamente, puede formularse una mezcla de los componentes de la composición anterior con las  
65 características mencionadas anteriormente en forma de núcleos de comprimidos mediante compresión directa sin

añadir agua o ningún otro disolvente. Por tanto, la técnica de compresión directa es rápida, implica solo una etapa antes de la compresión y no incluye ningún disolvente, por lo que la degradación de los principios activos durante el procesamiento se reduce en gran medida.

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición como se ha definido anteriormente, para su uso para el tratamiento de la pérdida de cabello y/o la estimulación de su crecimiento en un sujeto que lo necesite.

#### **Descripción detallada de la invención**

- 10 Se entenderá que todos los términos que se usan en el presente documento en la presente solicitud, a menos que se indique lo contrario, tienen su significado habitual conocido en la técnica. Otros términos de definiciones más específicos que se usan en la presente solicitud son los que se exponen a continuación y se pretende que se apliquen de manera uniforme en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones a menos que una definición expuesta expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia.

- 15 La expresión "alto contenido de principio activo" o "alta carga de principio activo" se ha usado indistintamente para describir una cantidad de principio activo en un comprimido que es más alta de lo que normalmente sería posible sin usar el proceso y los componentes que se describen en el presente documento.

- 20 La composición de la presente invención puede ser un complemento nutricional.

- La expresión "complemento dietético", "complemento alimenticio" o "complemento nutricional" como se usa en el presente documento se refiere indistintamente a una preparación destinada a complementar la dieta y proporcionar nutrientes, tales como vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos o aminoácidos, entre otros, que pueden faltar o  
25 pueden no consumirse en cantidad suficiente en la dieta de una persona.

- La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de principio activo que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo o aliviar, en cierta medida, uno o más de los síntomas de la afección que se aborda. La dosis particular de principio activo administrada de acuerdo  
30 con la presente invención se determinará, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodean el caso.

- La expresión "excipientes o vehículos aceptables comestibles" se refiere a materiales, composiciones o vehículos comestibles aceptables. Cada componente debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición. También debe ser adecuado para el uso en seres humanos y animales con una  
35 relación riesgo/beneficio razonable.

Para los fines de la invención, cualquier intervalo dado incluye tanto el punto final inferior como el superior del intervalo. Los intervalos dados deben considerarse aproximados, a menos que se especifique lo contrario.

- 40 Los intervalos de cantidades de cada uno de los componentes de la composición se proporcionan con respecto al peso del comprimido sin recubrir o a la composición del núcleo del comprimido. Por tanto, en caso de que el comprimido esté recubierto, las cantidades de los componentes dados se refieren al núcleo del comprimido.

- Como se ha mencionado anteriormente, la composición de la presente invención contiene una alta carga de principios activos. Esto da como resultado un alto peso del comprimido. Generalmente, el peso del comprimido está entre 0,6-1,6 g. Preferentemente, el peso del comprimido sin recubrir es de 1,4 g. También, más preferentemente, el peso del comprimido recubierto es de 1,5 g.

- Todas las realizaciones mencionadas anteriormente o que se mencionan a continuación también se desvelan  
50 opcionalmente en combinación con una o más características de las otras realizaciones que se definen a continuación o definidas anteriormente.

- La cantidad total de principios activos en el comprimido de la presente invención es igual o superior al 50 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En una realización preferida, la cantidad total de  
55 principios activos es igual o superior al 55 % del peso de la composición del núcleo del comprimido. En una realización más preferida, la cantidad total de principios activos es igual o superior al 58 % del peso de la composición del núcleo del comprimido. En otra realización preferida, la cantidad total de principios activos está dentro del intervalo del 50-75 % del peso de la composición del núcleo del comprimido. En otra realización más preferida, la cantidad total de principios activos está dentro del intervalo del 50-65 % del peso de la composición del  
60 núcleo del comprimido. En una realización aún más preferida, la cantidad total de principios activos está dentro del intervalo del 50-60 % del peso de la composición del núcleo del comprimido.

- La L-lisina en la composición de la presente invención está en forma de partículas en las que el 40-70 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 400 \mu\text{m}$  y el 60-85 % en peso de las partículas tiene un tamaño de  
65 partícula  $\geq 250 \mu\text{m}$ . Las determinaciones del tamaño de partícula de la L-lisina se han realizado mediante análisis

por tamizaje. El hecho de que el 40-70 % en peso de las partículas quede retenido en un tamiz que tiene un tamaño de poro de 400  $\mu\text{m}$  significa que el 30-60 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula inferior a 400  $\mu\text{m}$ , y el hecho de que el 60-85 % en peso de las partículas quede retenido en un tamiz que tiene un tamaño de poro de 250  $\mu\text{m}$  significa que el 15-40 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula inferior a 250  $\mu\text{m}$ .

5

En una realización preferida, la L-lisina en la composición de la presente invención está en forma de partículas, en la que el 44-60 % en peso de las partículas de la L-lisina tiene un tamaño de partícula  $\geq 400 \mu\text{m}$  y el 68-78 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 250 \mu\text{m}$ . En una realización más preferida, la L-lisina en la composición de la presente invención está en forma de partículas, en la que el 45-51 % en peso de las partículas de la L-lisina tiene un tamaño de partícula  $\geq 400 \mu\text{m}$  y el 70-76 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 250 \mu\text{m}$ .

10

El análisis por tamizaje asume que todas las partículas serán redondas o casi y pasarán a través de las aberturas cuadradas cuando el diámetro de las partículas sea inferior al tamaño de la abertura cuadrada en el tamiz. Un análisis por tamizaje típico implica una columna anidada de tamices con tela de malla de alambre (tamiz). Una muestra ponderada representativa se vierte en el tamiz superior que tiene las aberturas de tamiz más grandes. Cada tamiz inferior en la columna tiene aberturas más pequeñas que el anterior. En la base hay un recipiente redondo, denominado receptor. La columna se coloca normalmente en un agitador mecánico. El agitador sacude la columna, por lo general durante un período de tiempo fijo. Una vez finalizada la agitación, se pesa el material de cada tamiz. Después, el peso de la muestra de cada tamiz se divide por el peso total para proporcionar un porcentaje retenido en cada tamiz.

15

20

Los resultados se presentan como el porcentaje de partículas que pasan a través de cada tamiz. En primer lugar, se calcula el porcentaje retenido en cada tamiz y después puede encontrarse el porcentaje acumulativo de agregado retenido en cada tamiz sumando la cantidad total de partículas que quedan retenidas en cada tamiz y la cantidad en los tamices anteriores. El porcentaje acumulado que pasa del agregado se encuentra restando el porcentaje retenido del 100 %. El método empleado es el que se desvela en la Farmacopea Europea, monografía 2.9.38 (01/2010). Estimación de la distribución del tamaño de partícula mediante tamizaje analítico.

25

La L-lisina está presente en la composición en una cantidad dentro del intervalo del 10 al 40 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En una realización preferida, la cantidad de L-lisina en la composición de la presente invención está dentro del intervalo del 21 al 27 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En una realización más preferida, la cantidad de L-lisina en la composición de la presente invención está dentro del intervalo del 26 al 27 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido.

30

La L-lisina puede estar en forma de una sal aceptable para su uso humano. La expresión "sales aceptables para su uso humano" utilizada en el presente documento abarca cualquier sal formada a partir de ácidos atóxicos aceptables, incluyendo los ácidos orgánicos e inorgánicos. No hay ninguna limitación con respecto a las sales, excepto porque deben ser apropiadas para su uso humano (uso farmacéutico, uso comestible, etc.). Preferentemente, la sal aceptable es la sal clorhidrato.

40

El metilsulfonilmetano está presente en la composición en una cantidad dentro del intervalo del 5 al 40 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En una realización preferida, la cantidad de metilsulfonilmetano en la composición de la presente invención está dentro del intervalo del 15 al 25 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En una realización más preferida, la cantidad está dentro del intervalo del 17 al 22 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En una realización aún más preferida, la cantidad está dentro del intervalo del 21 al 22 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido.

45

El fumarato ferroso está presente en la composición en una cantidad dentro del intervalo del 2 al 20 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En una realización preferida, la cantidad de fumarato ferroso está dentro del intervalo del 2 al 8 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En otra realización más preferida, la cantidad de fumarato ferroso está dentro del intervalo del 4 al 6,5 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En otra realización más preferida, la cantidad de fumarato ferroso es del 6 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido.

50

La composición de la presente invención puede comprender adicionalmente principios activos adicionales. En una realización particular, comprende biotina como principio activo adicional en una cantidad que está en el intervalo del 0,001 al 0,01 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido.

60

El material que se ha de comprimir en un comprimido de acuerdo con la presente invención comprende varios excipientes, que ayudan a transmitir las propiedades de fluidez, lubricación y cohesión a los principios activos que se formulan en forma de un comprimido. Por tanto, la composición de la invención comprende varios excipientes

65

aceptables comestibles que son al menos los siguientes: celulosa microcristalina, al menos un lubricante y al menos un disgregante.

5 La celulosa microcristalina en la composición está presente en una cantidad que está en el intervalo del 20 al 50 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En una realización preferida, la cantidad de celulosa microcristalina está dentro del intervalo del 29 al 41 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En una realización más preferida, la cantidad está dentro del intervalo del 35 al 40 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido. En una realización aún más preferida, la cantidad está dentro del intervalo del 38 al 39 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del  
10 comprimido.

La celulosa microcristalina en la composición de la presente invención es celulosa microcristalina de calidad 200, que está disponible en el mercado. De acuerdo con el *Handbook of Pharmaceutical excipients*, 6ª edición, 2009 de Raimon C. Rowe, PJ Sheskey y ME Quin, p129-132, esta calidad de celulosa microcristalina tiene un tamaño  
15 de partícula medio nominal de 180 µm y tiene una cantidad igual a o superior al 10 % de las partículas que quedan retenidas en un tamiz de malla 60 (equivalente a 250 µm) y una cantidad igual o superior al 50 % de las partículas que quedan retenidas en un tamiz de malla 100 (equivalente a 149 µm). Esto significa que al menos el 10 % en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula  $\geq 250$  µm y que al menos el 50 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 150$  µm.  
20

Los lubricantes se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, lauril sulfato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ésteres de sacarosa o ácidos grasos, polietilenglicol, ácido esteárico y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el lubricante es estearato de magnesio. En general, el lubricante está presente en una cantidad que varía entre el 0,25 y el 5 % en peso de la composición del núcleo del  
25 comprimido.

Los disgregantes tienen un papel importante en la disgregación y el proceso de disolución de los comprimidos. La composición de la invención comprende al menos un disgregante para dicho fin. Los disgregantes se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en croscarmelosa de sodio (carboximetilcelulosa de sodio reticulada),  
30 crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), glicolato de sodio de almidón, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de maíz y silicatos de calcio de almidones modificados, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el disgregante es croscarmelosa de sodio. En general, el disgregante está presente en la composición en una cantidad del 0,5 al 15 % en peso de la composición del núcleo del comprimido.

35 La composición de la invención también puede comprender otros excipientes tales como diluyentes, sustancias de deslizamiento, antioxidantes o aglutinantes.

Aparte de la celulosa microcristalina, algunos ejemplos de diluyentes adecuados son lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en  
40 polvo, mezclas secadas por pulverización de lactosa y celulosa microcristalina (disponible en el mercado), almidón de maíz, carbonato de calcio, sacarosa, glucosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, lactitol, manitol, sorbitol y/o mezclas de los mismos. Se prefiere usar diluyentes de calidad de compresión directa.

Son ejemplos de sustancias de deslizamiento adecuados dióxido de silicio, talco y silicato de aluminio. En una  
45 realización preferida, la sustancia de deslizamiento está presente y es talco.

Son ejemplos de antioxidantes adecuados acetato de vitamina E,  $\alpha$ -tocoferol, palmitato de ascorbilo, hidroxí-anisól butilado, hidroxítolueno butilado y mezclas de los mismos.

50 Son ejemplos de aglutinantes adecuados polivinilpirrolidona, almidones tales como almidón pregelatinizado o almidón común, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa y mezclas de los mismos.

Además de lo anterior, las composiciones pueden contener aditivos adicionales tales como edulcorantes,  
55 aromatizantes, agentes colorantes, mezclas de los mismos y cualquier otro componente adecuado conocido por los expertos en la materia.

En una realización preferida particular, la composición de la invención es aquella en la que la cantidad de metilsulfonilmetano está dentro del intervalo de 21 al 22 % en peso con respecto al peso de la composición del  
60 núcleo del comprimido, la cantidad de L-lisina o una sal de la misma está dentro del intervalo del 26 al 27 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido, la cantidad de fumarato ferroso está dentro del intervalo del 6 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido, la cantidad de ácido ascórbico está dentro del intervalo del 3 al 4 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido, la cantidad de biotina está en el intervalo del 0,005 al 0,006 % en peso con respecto al peso de la  
65 composición del núcleo del comprimido y la cantidad de celulosa microcristalina está en el intervalo del 35-40 % en

peso con respecto al peso total de la composición.

La capacidad de compresibilidad de la mezcla utilizada para la obtención de los comprimidos es una característica clave en la calidad de los comprimidos. Esta característica afecta a las propiedades farmacotécnicas del comprimido, tales como dureza, friabilidad y disgregación. Para la determinación de estos parámetros, se han usado los métodos desvelados en la Farmacopea Europea. Por tanto, la determinación de la dureza de los comprimidos se ha realizado de acuerdo con lo establecido en la Farmacopea Europea, monografía 2.9.8 (01/2008); la determinación de la friabilidad se ha realizado de acuerdo con lo establecido en la Farmacopea Europea, monografía 2.9.7 (01/2010); y la determinación de la desagregación de comprimidos se ha realizado de acuerdo con lo establecido en la Farmacopea Europea, monografía 2.9.1 (04/2011).

Los comprimidos de la presente invención pueden recubrirse, es decir, pueden contener un recubrimiento exterior. El recubrimiento permite una coloración distintiva y puede potenciar la estabilidad de los comprimidos. En una realización particular, el recubrimiento exterior es un recubrimiento de película. Una capa de película se disgrega en el estómago y/o el intestino después de la deglución.

Son ejemplos de compuestos adecuados para recubrir los comprimidos azúcares, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa de sodio, recubrimientos a base de ácido metacrílico tales como Eudragits® y recubrimientos a base de almidón.

El recubrimiento se aplica en una cantidad del 3 % al 20 % en peso en función del peso total del comprimido recubierto, preferentemente del 8 % al 12 % en peso del comprimido recubierto total. Más preferentemente, la cantidad es del 8,5 al 9,5 % en peso basado en el peso total del comprimido recubierto.

Los comprimidos pueden prepararse mediante un proceso que comprende: a) combinar en seco los principios activos y los excipientes; y b) comprimir la mezcla seca en comprimidos en una prensa de comprimidos. En una realización particular, en primer lugar, los principios activos se mezclan con la celulosa microcristalina y después se añaden el resto de los excipientes. La combinación puede realizarse en diferentes mezcladores conocidos en la técnica. La etapa de compresión puede realizarse en una máquina de compresión excéntrica usando herramientas de compresión para comprimidos bicóncavas o planos con o sin ranura de rotura y cuya forma puede ser de redonda (de 7 a 12 mm de diámetro) a alargada (de 16x8 mm a 24x11 mm).

Posteriormente a la etapa b), los comprimidos pueden someterse a una etapa de recubrimiento. En una realización particular, los comprimidos se someten a una etapa de recubrimiento con película mediante el uso de una paila de recubrimiento.

Preferentemente, todas las etapas del proceso se realizan en una atmósfera controlada, por ejemplo, con humedad, oxígeno y temperatura bajos.

También es parte de la invención la composición como se ha definido anteriormente para su uso para el tratamiento de la pérdida de cabello o la estimulación de su crecimiento en un sujeto que lo necesite. Preferentemente, el sujeto es una mujer. Más preferentemente, la mujer tiene niveles de hierro y/o ferritina por debajo de los niveles normales.

Este aspecto también puede formularse como el uso de una composición como se ha definido anteriormente para la fabricación de una composición para el tratamiento de la pérdida de cabello y/o para la estimulación de su crecimiento en un sujeto que lo necesite. La presente invención también se refiere a un método para la pérdida de cabello y/o para estimular su crecimiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición como se ha definido anteriormente, en un sujeto que lo necesite, en particular, el sujeto es una mujer.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y las variaciones de la palabra, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Además, la palabra "comprende" abarca el caso de "que consiste en". Se harán evidentes objetos, ventajas y características adicionales de la invención para los expertos en la materia tras el examen de la descripción o pueden aprenderse mediante la puesta en práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

## Ejemplos

### Ejemplo 1: Comprimidos recubiertos

#### Ejemplo 1A:

Tabla 1A: Composición de comprimido

Composición del núcleo del comprimido	Peso (mg)	% p/p con respecto al núcleo
Metilsulfonilmetano	300	21,4
Clorhidrato de L-lisina (equivalente a 300 mg de L-lisina base por comprimido)	375,2	26,8
Fumarato ferroso (equivalente a 28 mg de hierro por comprimido)	85,2	6,1

(continuación)

Composición del núcleo del comprimido	Peso (mg)	% p/p con respecto al núcleo
Ácido ascórbico recubierto (equivalente a 50 mg de ácido ascórbico no recubierto por comprimido)	51,8	3,7
Biotina	0,075	0,0053
Celulosa microcristalina, calidad 200	538,7	38,5
AcDiSol (celulosa microcristalina)	28	2,0
Estearato de magnesio	7,0	0,5
Talco	14	1,0
Total	1400	100

Capa de recubrimiento	Peso (mg)	% p/p con respecto al comprimido recubierto
Capa de recubrimiento	140	9,1
Comprimido recubierto	1540	

5 Ejemplo 1B:

Tabla 1B: Composición del comprimido

Composición del núcleo del comprimido	Peso (mg)	% p/p con respecto al núcleo del comprimido
Metil-sulfonil-metano	400,00 mg	28,6
Clorhidrato de L-lisina	501,80 mg	35,9
Fumarato ferroso	106,50 mg	7,6
Ácido ascórbico	60,00 mg	4,3
Ácido fólico	0,15 mg	0,011
Cianocobalamina	0,002 mg	0,0001
Celulosa microcristalina, calidad 200	280,80 mg	20,08
AcDiSol (celulosa microcristalina)	28,00 mg	2,0
Estearato de magnesio	7,00 mg	0,5
Talco	14,00 mg	1,0
<b>Total</b>	1398,25	
Capa de recubrimiento	Peso (mg)	% p/p con respecto al comprimido recubierto
Hipromelosa	38,22 mg	
Celulosa microcristalina	5,88 mg	
Ácido esteárico	5,88 mg	
Dióxido de titanio	8,82 mg	
<b>Capa de recubrimiento</b>	58,8	4
<b>Comprimido recubierto</b>	1457,05	

10

Tabla 2: Tamaño de partícula de clorhidrato de L-lisina basado en análisis por tamizaje

Tamaño de partícula (µm)	%
<500	aproximadamente el 60-65
<400	aproximadamente el 50-55
<250	aproximadamente el 25-30
<180	aproximadamente el 10-15



<100	aproximadamente el 3-5
------	------------------------

Las composiciones del núcleo del comprimido se prepararon mezclando en primer lugar los diferentes principios activos en un mezclador y después comprimiendo la mezcla e en comprimidos en una máquina de comprimir usando herramientas de compresión bicóncavas.

5

Los comprimidos se someten a una etapa de recubrimiento con película mediante el uso de una paila de recubrimiento.

#### 10 Ejemplos 2-9: Efecto del tamaño de partícula de la L-lisina sobre la compresibilidad de los comprimidos de acuerdo con la invención

Tabla 3: Composición del núcleo del comprimido para los ejemplos 2-9

Composición del núcleo del comprimido	Peso (mg)	% p/p con respecto al núcleo
Metilsulfonilmetano	300	21,4
Clorhidrato de L-lisina (equivalente a 300 mg de L-lisina base por comprimido) con la distribución de tamaño de partícula que se muestra	375,2	26,8
Fumarato ferroso (equivalente a 28 mg de hierro por comprimido)	85,2	6,9
Ácido ascórbico (equivalente a 50 mg de ácido ascórbico no recubierto por comprimido)	51,8	3,7
Biotina	0,075	0,0054
Celulosa microcristalina, calidad 200	538,7	38,5
AcDiSol	28	2,0
Estearato de magnesio	7,0	0,5
Talco	14	1,0
Total	1400	

15

Tabla 4: Tamaño de partícula de L-lisina de los Ejemplos 2-9 basado en el análisis por tamizaje.

Ejemplos	Tamaño de partícula de clorhidrato de L-lisina (µm)					Observaciones durante la compresibilidad
	< 500	< 400	< 250	< 180	< 100	
2	64 %	53 %	30 %	13 %	3 %	No se detectaron problemas
3	60 %	49 %	24 %	11 %	3 %	No problemas detectados
4	62 %	51 %	27 %	12 %	3 %	No se detectaron problemas
5	62 %	51 %	27 %	12 %	3 %	No se detectaron problemas
Ejemplos comparativos						
6	45 %	23 %	8 %	2 %	0 %	Efecto de decapado y problemas de laminación
7	52 %	26 %	12 %	4 %	1 %	Efecto de decapado y problemas de laminación
8	45 %	23 %	8 %	2 %	0 %	Efecto de decapado y problemas de laminación
9	52 %	26 %	12 %	4 %	1 %	Efecto de decapado y problemas de laminación

20 Las composiciones del núcleo del comprimido de los Ejemplos 2-9 se prepararon de la misma manera que las composiciones del Ejemplo 1. Se analizaron los diferentes comprimidos obtenidos. La Tabla 5 incluye los resultados de las propiedades farmacotécnicas de la dureza, friabilidad y disgregación de los comprimidos. Para la determinación de estos parámetros, se han utilizado los métodos desvelados en la Farmacopea Europea, en particular la Farmacopea Europea, monografía 2.9.8 (01/2008); la Farmacopea Europea, monografía 2.9.7 (01/2010); y la Farmacopea Europea, monografía 2.9.1 (04/2011) respectivamente.

25

Para la determinación del tamaño de partícula, se ha usado el método desvelado en la Farmacopea Europea, monografía 2.9.38.

30

Tabla 5: Caracterización del comprimido

	Dureza	Friabilidad		Tiempo de disgregación (recomendado 3-6')
		Pérdida de peso (recomendada ≤ 0,5 %)	Aspecto	
Ejemplos				
2	271 N	0,27 %	Cumplimiento	4,5 min
3	269 N	0,30 %	Cumplimiento	5,2 min
4	265 N	0,22 %	Cumplimiento	6,0 min
5	269 N	0,24 %	Cumplimiento	4,7 min

(continuación)

	Dureza	Friabilidad		Tiempo de disgregación (recomendado 3-6')
		Pérdida de peso (recomendada ≤ 0,5 %)	Aspecto	
Ejemplos comparativos				
6	162 N	0,72 %	No cumple	30 s
7	144 N	0,60 %	No cumple	42 s
8	158 N	0,64 %	No cumple	40 s
9	150 N	0,62 %	No cumple	38 s

5 Los resultados muestran que los lotes de clorhidrato de L-lisina de los Ejemplos 2-5 muestran mejores propiedades que los de los Ejemplos 6-9. En particular, las composiciones de los Ejemplos 2-5 muestran mayor dureza, menores valores de friabilidad, mayores tiempos de disgregación y ningún problema de compresibilidad.

**Ejemplo comparativo 10-12: Efecto de la presencia de celulosa microcristalina de calidad 200**

10

La cantidad de diluyente en estos ejemplos es inferior a la reivindicada. Sin embargo, ilustran la contribución de la celulosa microcristalina calidad 200 en la compresibilidad del comprimido de la invención en comparación con el hidrógeno fosfato de calcio.

15

Comprimido 6: Composición del comprimido

Composición del núcleo del comprimido	Ejemplo comparativo 10	Ejemplo comparativo 11	Ejemplo comparativo 12
Metilsulfonilmetano	28,57 %	28,57 %	28,57 %
Clorhidrato de L-lisina	35,84 %	35,84 %	Ferial
Fumarato ferroso	9,78 %	9,78 %	9,78 %
Vitamina C recubierta	4,42 %	4,42 %	4,42 %
Ácido fólico	0,011 %	0,011 %	0,011 %
Vitamina B-12	0,0001 %	0,0001 %	0,0001 %
Celulosa microcristalina calidad 200	17,9 %	5,0 %	---
Hidrógeno fosfato de calcio (Emcompress®)	---	12,9	17,9 %
Croscarmelosa de sodio	2,00 %	2,00 %	2,00 %
Estearato de magnesio	0,50 %	0,50 %	0,50 %

Tabla 7: Caracterización del comprimido

	Dureza	Friabilidad		Tiempo de disgregación
		Pérdida de peso	Aspecto	
Ejemplos comparativos				
10	224 N	0,36 %	Cumplimiento	4,5 min
11	235 N	0,44 %	Cumplimiento	5,2 min
12	150 N	0,62 %	Cumplimiento	6,0 min

20

Los ejemplos comparativos previos muestran el efecto sobre las propiedades de los comprimidos de la celulosa microcristalina utilizada que tiene un tamaño de partícula mayor que el de la utilizada en el documento WO9942087A y también se ha comparado con el uso de otro diluyente (hidrógeno fosfato de calcio).

Los resultados muestran que el uso de esta celulosa microcristalina específica tiene una contribución en los valores de dureza mayores y en los valores de friabilidad menores obtenidos con la composición de la invención.

REFERENCIAS CITADAS EN LA SOLICITUD

- 5
- WO2009150421A2
  - CN101812246A
- 10
- WO9942087A
  - *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6ª edición, 2009 de Raimon C. Rowe PJ Sheskey y ME Quin, p. 129-133

## REIVINDICACIONES

1. Una composición administrable por vía oral en forma de un comprimido obtenible mediante compresión directa, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de principios activos y excipientes  
5 aceptables comestibles, en la que, la cantidad total de los principios activos es igual o superior al 50 % del peso de la composición del núcleo del comprimido; la combinación de principios activos comprende al menos:
- 10 a) metilsulfonilmetano que está presente en una cantidad dentro del intervalo del 5 al 40 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido;
- b) L-lisina o una sal de la misma en forma de partículas, que está presente en una cantidad dentro del intervalo del 10 al 40 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido, y en la que el 40-70 %  
15 en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 400 \mu\text{m}$  y el 60-85 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 250 \mu\text{m}$ ;
- c) Fumarato ferroso que está presente en una cantidad dentro del intervalo del 2 al 20 % en peso con respecto al peso total de la composición del núcleo del comprimido, y
- 20 el excipiente aceptable comestible comprende:
- d) celulosa microcristalina en forma de partículas, que está presente en una cantidad dentro del intervalo del 20 al 50 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido y en la que hasta un 5 % en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula de un tamaño de partícula  $\geq 400 \mu\text{m}$ , al menos el 10 % en  
25 peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 250 \mu\text{m}$ ; y al menos el 50 % en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula  $\geq 150 \mu\text{m}$ ;
- e) al menos un lubricante; y
- f) al menos un disgregante.
- 30 2. La composición según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente otro diluyente.
3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que es un complemento nutricional.
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es un comprimido de 0,6-1,6 g.  
35
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el 44-60 % en peso de las partículas de la L-lisina tiene un tamaño de partícula  $\geq 400 \mu\text{m}$  y el 68-78 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 250 \mu\text{m}$ .
- 40 6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el 45-51 % en peso de las partículas de la L-lisina tiene un tamaño de partícula  $\geq 400 \mu\text{m}$  y el 70-76 % en peso de las partículas tiene un tamaño de partícula  $\geq 250 \mu\text{m}$ .
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la cantidad de metilsulfonilmetano está dentro del intervalo del 17 al 22 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido; la  
45 cantidad de L-lisina o una sal de la misma está dentro del intervalo del 21 al 27 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido; y la cantidad de fumarato ferroso está dentro del intervalo del 2 al 8 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido.
- 50 8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende adicionalmente biotina como principio activo en una cantidad que está en el intervalo del 0,001 al 0,01 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido.
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el lubricante es estearato de magnesio.  
55
10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que el disgregante es croscarmelosa de sodio.
11. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la cantidad de metilsulfonilmetano está dentro del intervalo del 21 al 22 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido, la  
60 cantidad de L-lisina o una sal de la misma está dentro del intervalo del 26 al 27 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido, la cantidad de fumarato ferroso está dentro del intervalo del 6 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido, la cantidad de ácido ascórbico está dentro del intervalo del 3 al 4 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido, la cantidad de  
65 biotina está en el intervalo del 0,005 al 0,006 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del

comprimido, y

la cantidad de celulosa microcristalina está en el intervalo del 35-40 % en peso con respecto al peso de la composición del núcleo del comprimido.

5 12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende adicionalmente un recubrimiento externo.

13. Una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso para el tratamiento de la pérdida de cabello y/o la estimulación de su crecimiento en un sujeto que lo necesite.

10

14. La composición para su uso según la reivindicación 13, en la que el sujeto es una mujer.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- |    |   |                                |   |                                   |
|----|---|--------------------------------|---|-----------------------------------|
| 10 | • | WO 2009150421 A2 [0005] [0075] | • | CN 101812246 A [0007] [0075]      |
|    | • | GB 2314019 A [0006]            | • | WO 9942087 A [0013] [0073] [0075] |

**Literatura diferente de patentes citada en la descripción**

- |    |   |   |
|----|---|---|
| 15 | • | <b>RAIMON C. ROWE; PJ SHESKEY; ME QUIN.</b> <i>Handbook of Pharmaceutical excipients.</i> 2009, 129-132 [0044]  |
| 20 | • | <b>RAIMON C.; ROWE PJ; SHESKEY; ME QUIN.</b> <i>Handbook of Pharmaceutical Excipients.</i> 2009, 129-133 [0075] |