

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 486**

51 Int. Cl.:

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2015 PCT/KR2015/008964**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16036051**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2015 E 15837593 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3189842**

54 Título: **Composición para prevenir la pérdida de cabello o promover el crecimiento de cabello, que contiene derivado de ácido oleanólico y sal farmacéuticamente aceptable del mismo**

30 Prioridad:

04.09.2014 KR 20140117819
04.09.2014 KR 20140117829

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

09.06.2020

73 Titular/es:

**COLLEGE OF MEDICINE POCHON CHA
UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC
COOPERATION FOUNDATION (100.0%)
CHA University 120, Haeryong-ro
Pocheon-si, Gyeonggi-do 11160, KR**

72 Inventor/es:

**KANG, SANG-JIN;
KIM, YOUNG-HO;
LEE, SUNG-HOU;
LEE, MIN-HO;
LEE, EUN-YOUNG;
CHOI, EUN-JU;
NOH, HYO-JIN y
NAM, YOU-JIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 765 486 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

Composición para prevenir la pérdida de cabello o promover el crecimiento de cabello, que contiene derivado de ácido oleanólico y sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una composición para prevenir la pérdida de cabello o promover el crecimiento de cabello, que comprende un derivado de ácido oleanólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Técnica antecedente

- 10 La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es uno de los componentes principales del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (eje HPA) y se activa por el estrés mental. La CRH, un péptido que consiste en 41 aminoácidos, es un contribuyente principal del eje HPA. En respuesta al estrés, la CRH desempeña un papel importante en la cascada de hormonas y neurotransmisores en los vertebrados.

- 15 El estrés psicoemocional grave afecta significativamente al crecimiento del cabello y causa el desarrollo de alopecia areata. Se ha informado que la CRH inhibe el alargamiento del tallo del cabello y promueve la apoptosis de los queratinocitos de la matriz capilar en un cultivo ex vivo de folículos pilosos humanos (Ito N, et al., Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA) axis and synthesize cortisol, FASEB J. 19 (2005) 1332-4). Además, se ha informado que los antagonistas de los receptores de CRH inducen el crecimiento del cabello en ratones sin pelo que sobreexpresan CRH (Lixin Wang, et al., CRH receptor antagonist astressin-B reverses and prevents alopecia in CRH over-expressing mice, Plos One. 6(2011) e16377-e16385). Se ha informado también que los folículos capilares humanos cultivados responden a la estimulación con CRH y exhiben el eje HPA, incluyendo los sistemas de retroalimentación reguladora (Natsuhito Ito, et al., Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and synthesize cortisol, FASEB J. 19(2005)1332-4).

- 20 Por consiguiente, la CRH desempeña un papel importante en el crecimiento del cabello humano, y especialmente se espera que una sustancia capaz de regular las expresiones de las citocinas reguladas por CRH pueda ser usada como un material para prevenir la pérdida de cabello o promover el crecimiento de cabello.

- 25 Base de datos GNPD Online Mint; Mayo de 2014 (2014-05), "El champú de alivio" ID de registro 2425049 se refiere a una composición de champú para proporcionar un cabello saludable y un cuidado del cuero cabelludo que comprende varios extractos, incluyendo un extracto de Pulsatilla coreana.

- 30 Li Wei et al.: "Oleanane-type triterpenoid saponins from the roots of Pulsatilla Korean and their apoptosis-inducing effects on HL-60 human promyelocytic leukemia cells - Article in Archives of Pharmacal Research 36(Vol. 6) Marzo de 2013, páginas 768 -774 es un artículo en el que se describen diversos componentes en el extracto de Pulsatilla coreana, junto con los resultados obtenidos al evaluar los efectos inductores de apoptosis del mismo.

- El documento ES 2396075 se refiere a una composición cosmética para regenerar y/o hidratar la piel que comprende varios extractos que incluyen un extracto de Hedera helix colchica.

- 35 El documento BR P10 905 267 se refiere a una crema cosmética que comprende saponinas extraídas a partir de Hedera helix y Hedera colchica con la aplicación de nanotecnología para el desarrollo de crema cosmética.

- El documento US 2006/067905 se refiere al uso de ácido oleanólico, preferentemente glucósidos de ácido oleanólico en el tratamiento de la pérdida de cabello en base al descubrimiento de que el ácido oleanólico inhibe la transformación de testosterona en dihidrotestosterona.

- 40 El documento JP H09 157139 se refiere a un agente tricógeno que contiene un compuesto a base de triterpeno, preferentemente ácido oleanólico, ácido cratególico, celastrol o una de sus sales, en una cantidad del 0,001-10% en peso basado en la cantidad total del agente, y a su uso como tónico para el cabello, un champú, un enjuague, una pomada, una loción capilar, una crema capilar y un tratamiento capilar, etc.

Divulgación

- 45 Problema técnico

- Los presentes inventores han evaluado el efecto de la CRH en las células de la papila dérmica del cabello humano que desempeñan un papel importante en la formación del cabello. Los presentes inventores han encontrado que la CRH inhibe las expresiones de las citocinas relacionadas con el crecimiento del cabello, concretamente, KGF, TGFβ-2, Wnt5a y Nexin, y promueve la transición desde la fase anágena a la fase catágena en el ciclo del cabello en el sistema de cultivo folicular. Con el fin de identificar una sustancia capaz de bloquear la acción de la CRH, incluyendo los antagonistas de los receptores de CRH, los presentes inventores aislaron diversos compuestos a partir de diversos productos herbales y sus extractos que han demostrado ser seguros; y realizaron extensos exámenes para descubrir aquellos materiales que muestran efectos antagonistas en el receptor de CRH. Como resultado de los mismos, se ha encontrado que cierto derivado de ácido

oleanólico inhibe marcadamente la transición de los cabellos en la fase anágena a los cabellos en la fase catágena por la CRH.

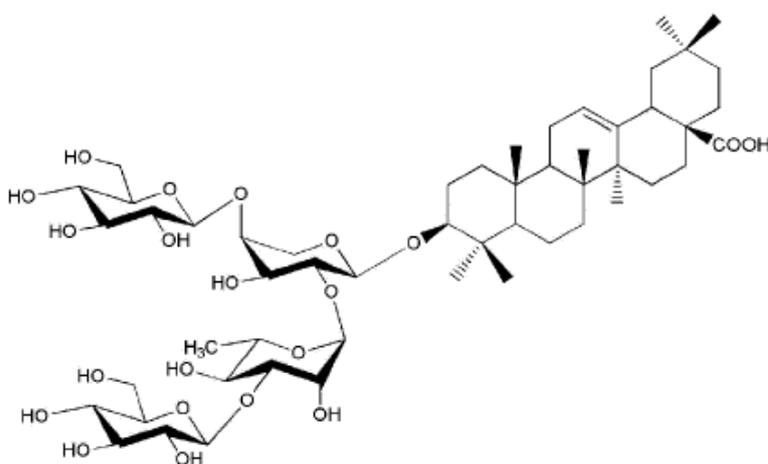
Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para prevenir la pérdida de cabello o promover el crecimiento de cabello, que comprende el derivado de ácido oleanólico o su sal como un ingrediente activo

5 Solución técnica

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición para su uso en la prevención de una pérdida de cabello inducida por estrés o para promover el crecimiento de cabello en un sujeto que tiene una pérdida de cabello inducida por estrés, que comprende un compuesto de Fórmula 1 o 2 o un una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como en una cantidad suficiente para prevenir la pérdida de cabello inducida por estrés o promover el crecimiento del

10

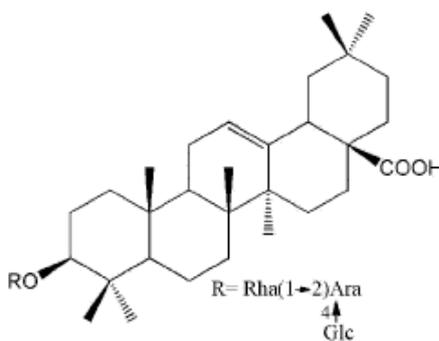
<Fórmula 1>



15

20

<Fórmula 2>



25

30

En la composición de la presente invención, la pérdida de cabello es una pérdida de cabello inducida por estrés.

Efectos ventajosos

La presente invención ha descubierto que cierto derivado de ácido oleanólico que tiene la estructura química de Fórmula 1 o 2 inhibe marcadamente la transición anágena-catágena del cabello, que se origina a partir de la acción antagonista sobre el receptor de la hormona de estrés CRH. Por consiguiente, el compuesto de Fórmula 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse de manera útil en una composición para prevenir la pérdida de

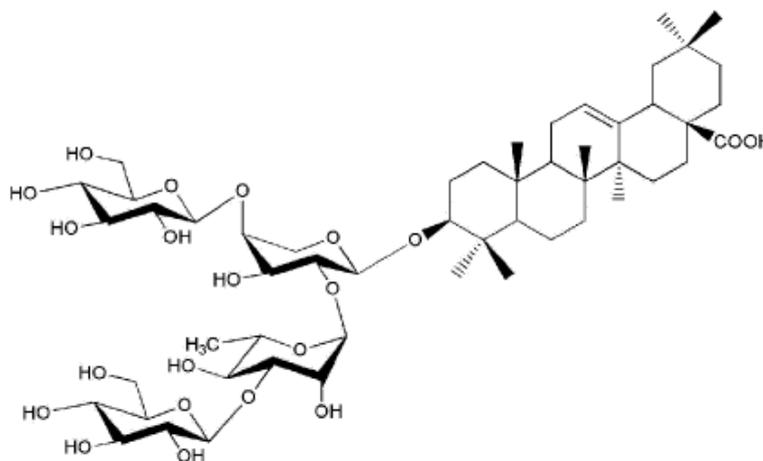
35

Mejor modo

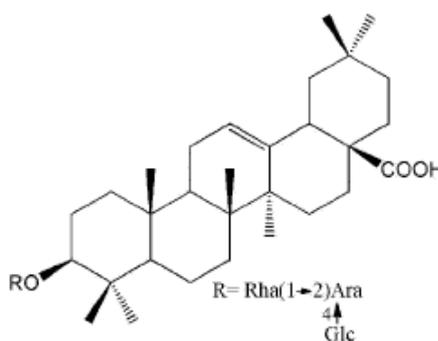
La presente invención proporciona una composición para su uso en la prevención de una pérdida de cabello inducida por estrés o para promover el crecimiento del cabello en un sujeto que tiene una pérdida de cabello inducida por estrés, que comprende un compuesto de Fórmula 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad suficiente para prevenir la pérdida de cabello inducida por estrés o promover el crecimiento de cabello en dicho sujeto como un

40

<Fórmula 1>



<Fórmula 2>



El compuesto de Fórmula 1 es un material conocido y su nombre químico es ácido 3-O-β-D-glucopiranosil (1→3)-α-L-ramnopiranosil (1→2) [β-D-glucopiranosil (1→4)]-α-L-arabinopiranosil oleanólico. El número CAS del mismo es 106577-41-7. El compuesto de Fórmula 2 es también un material conocido y su nombre químico es ácido oleanólico-3-O-α-L-ramnopiranosil-(1→2)-[β-D-glucopiranosil-(1→4)]-α-L-arabinopiranosido. El número CAS del mismo es 106577-39-3. El compuesto de Fórmula 2 se conoce también como 'Raddeanosido R13' o 'Hederacolchisido A1'. Los compuestos de las Fórmulas 1 y 2 pueden obtenerse según los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, Wei Li et al., Oleanane-type triterpenoid saponins from the roots of Pulsatilla koreana and their apoptosis-inducing effects on HL-60 human promyelocytic leukemia cells, Arch. Pharm. Res. (2013) 36, páginas 768-774, y similares. La sal del compuesto de Fórmula 1 o 2 incluye una sal convencional farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como sal de sodio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como sal de calcio y similares, pero no está limitada a las mismas.

La composición de la presente invención puede aplicarse de manera útil para prevenir la pérdida de cabello. La pérdida de cabello incluye alopecia, tal como alopecia areata y alopecia difusa, según las formas de pérdida de cabello, y alopecia, tal como la pérdida de cabello inducida por estrés y la pérdida de cabello femenino, según las causas de pérdida de cabello. La composición de la presente invención puede aplicarse preferentemente a una pérdida de cabello inducida por estrés de entre las pérdidas de cabello originadas por diversas causas.

La composición de la presente invención puede formularse en la forma de una composición farmacéutica y/o una composición cosmética. Por ejemplo, la composición de la presente invención puede estar en forma de una composición farmacéutica para prevenir la pérdida de cabello o promover el crecimiento del cabello, que comprende el compuesto de Fórmula 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo. Además, la composición de la presente invención puede estar en la forma de una composición cosmética para prevenir la pérdida de cabello o promover el crecimiento del cabello, que comprende el compuesto de Fórmula 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La composición farmacéutica puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede formularse en una formulación parenteral, tal como una solución, una suspensión, una emulsión, una loción, una pomada o una formulación liofilizada según procedimientos convencionales. Preferentemente, la composición farmacéutica puede formularse en una forma de dosificación transdérmica, tal como una solución para uso externo, una emulsión y una pomada. El vehículo farmacéuticamente aceptable incluye un diluyente o disolvente acuoso, tal como solución salina tamponada con fosfato,

5 agua purificada, agua esterilizada, etc., y un diluyente o disolvente no acuoso, tal como propilenglicol, polietilenglicol, aceite de oliva, etc. Y también, si necesario, el vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir agentes humectantes, agentes aromatizantes, conservantes y similares. La dosis del compuesto de Fórmula 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica varía dependiendo del estado y del peso corporal de un paciente, la gravedad de la enfermedad, la forma de dosificación, la ruta de administración y el tiempo, y puede ser seleccionada apropiadamente por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse a una dosis de 0,01 a 1.000 mg/kg por día, preferentemente de 0,1 a 100 mg/kg por día. La administración puede realizarse una o varias veces al día.

10 La composición de la presente invención puede estar en forma de una composición cosmética que comprende el compuesto de Fórmula 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo. La composición cosmética de la presente invención puede prepararse en diversas formas según los procedimientos convencionales de la misma, usando el compuesto de Fórmula 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la composición cosmética de la presente invención puede prepararse en forma de un producto cosmético, un champú, una loción capilar, una crema capilar, un gel capilar, una esencia para el cuero cabelludo, un tónico, etc., que contiene el compuesto de Fórmula 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede diluirse con un agua de limpieza, una solución astringente o una solución humectante, para su uso. Y, además, la composición cosmética puede incluir excipientes convencionales, tales como un estabilizante, un agente solubilizante, vitamina, un pigmento, un agente saborizante, que se usan convencionalmente en el campo de la composición cosmética. En la composición cosmética de la presente invención, el compuesto de Fórmula 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente en una cantidad suficiente para proporcionar los efectos para prevenir la pérdida de cabello o promover el crecimiento del cabello, por ejemplo, en una cantidad que varía del 0,001 al 50% en peso, preferentemente de aproximadamente el 1 al 20% en peso, en base al peso total de la composición.

La presente invención se describirá más detalladamente con referencia a los ejemplos siguientes. Estos ejemplos son solo para propósitos ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

25 **Ejemplo: Evaluación de los efectos de los compuestos de las Fórmulas 1 y 2 sobre la transición anágeno-catágeno en un ensayo de cultivo de folículo piloso humano**

30 Se lavaron tejidos normales del cuero cabelludo humano (Bundang Cha Hospital) con etanol al 70% durante 2 minutos, con solución salina tamponada con fosfato (PBS) durante 2 minutos, con 5X Anti-anti (Gibco) durante 2 minutos y a continuación con PBS durante 2 minutos, para eliminar cualquier contaminación. Los folículos pilosos en la fase anágena se seleccionaron y a continuación se cultivaron en medio de William (que contenía insulina, hidrocortisona, HEPES, Anti-anti) (en adelante, denominado "el medio", a menos que se describa lo contrario) durante un día. Los folículos pilosos que mantenían la fase anágena se usaron en el experimento.

35 Se seleccionaron los folículos pilosos en la fase anágena y a continuación se cultivó un folículo piloso por cada pocillo de una placa de cultivo celular de 24 pocillos junto con el medio. Se usaron 20 folículos pilosos por cada grupo. En ensayo se realizó con tres grupos, es decir, un grupo de control, un grupo de control positivo y grupos de ensayo. Los folículos pilosos del grupo control se cultivaron en el medio durante 3 días y 6 días. Los folículos pilosos del grupo de control positivo se cultivaron en el medio que contenía CRH (10^{-6} M) durante 3 días y 6 días. Los folículos pilosos de cada grupo de ensayo se pretrataron respectivamente durante 2 horas con el medio que contenía el compuesto de Fórmula 1 o 2 en la concentración de 0,5 μ M. La CRH (10^{-6} M) se añadió al medio de cada grupo de ensayo, que a continuación se mantuvo durante 3 días y 6 días. Después de cultivar cada grupo durante 3 días y 6 días, se observó el número de cabellos anágenos y cabellos catágenos en cada grupo a través de un microscopio estereoscópico. Los resultados de los mismos se muestran en la Tabla 1 a continuación.

<Tabla 1>

Efectos inhibitorios del compuesto de Fórmulas 1 y 2 contra la transición anágeno-catágeno				
	Grupo de control	Grupo de control positivo (CRH)	Grupo de ensayo	
			Compuesto de Fórmula 1	Compuesto de Fórmula 2
3 días	15%	60%	25%	10%
6 días	60%	95%	35%	10%

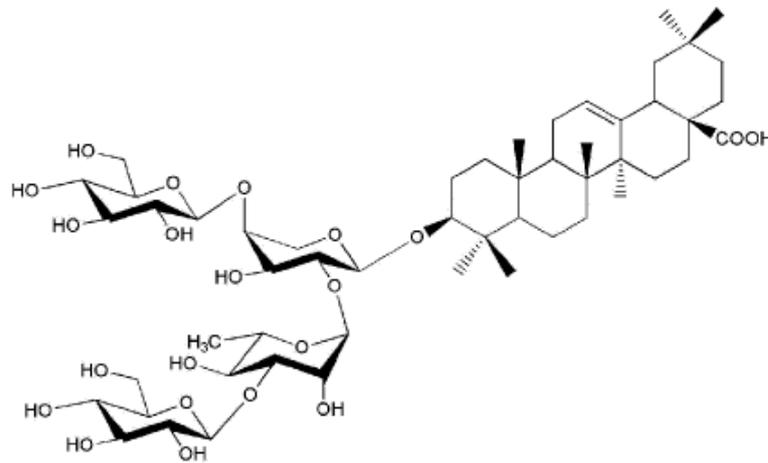
5 Tal como puede observarse a partir de los resultados de la Tabla 1, en el grupo de control, el 15% y el 60% de los cabellos se convirtieron de la fase anágena a la fase catágena después del cultivo durante 3 días y 6 días, respectivamente. En el grupo de control positivo, el 60% y el 95% de los cabellos se convirtieron a la fase catágena después del cultivo durante 3 días y 6 días, respectivamente, debido a los efectos de la CRH. En el grupo de ensayo tratado con el compuesto de Fórmula 1, solo el 25% y el 35% de los cabellos se convirtieron a la fase catágena después del cultivo durante 3 días y 6 días, respectivamente. En el grupo de ensayo tratado con el compuesto de Fórmula 2, solo el 10% y el 10% de los cabellos se convirtieron a la fase catágena después del cultivo durante 3 días y 6 días, respectivamente. A partir de los resultados anteriores, puede observarse que la CRH promueve la transición del cabello en la fase anágena al cabello en la fase catágena, y los compuestos de Fórmulas 1 y 2 bloquean efectivamente el efecto de la CRH, manteniendo de esta manera bien los cabellos en la fase anágena.

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en la prevención de una pérdida de cabello inducida por estrés o para promover el crecimiento del cabello en un sujeto que tiene una pérdida de cabello inducida por estrés, que comprende un compuesto de Fórmula 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad suficiente para prevenir la pérdida de cabello inducida por estrés o promover el crecimiento del cabello en dicho sujeto como un ingrediente activo.

<Fórmula 1>



<Fórmula 2>

