

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 467**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2015 PCT/AU2015/050682**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16065426**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2015 E 15854489 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3212192**

54 Título: **Minoxidil oral para el tratamiento del efлюvio telógeno**

30 Prioridad:

29.10.2014 AU 2014904327

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

13.07.2020

73 Titular/es:

**SAMSON CLINICAL PTY LTD. (100.0%)
Level 29, 525 Collins Street
Melbourne, Victoria 3000, AU**

72 Inventor/es:

SINCLAIR, RODNEY

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 773 467 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

Minoxidil oral para el tratamiento del efluvio telógeno

5 **Descripción****Campo técnico**

10 **[0001]** La presente invención se refiere al tratamiento o la prevención del efluvio telógeno.

Antecedentes

15 **[0002]** Los folículos pilosos del cuero cabelludo no producen pelo continuamente. Pasan por ciclos a través de una fase de crecimiento que puede durar dos o más años, y a continuación regresan a una fase de reposo durante hasta dos meses antes de comenzar a producir otra vez una nueva fibra capilar. En cualquier momento en un cuero cabelludo humano sano, aproximadamente entre el 80% y el 90% de los folículos pilosos están produciendo pelo. Estos folículos activos se encuentran en lo que se denomina la fase anágena. Esto deja hasta un 10% y un 20% de folículos pilosos del cuero cabelludo en un estado de reposo denominado telógeno, en donde no producen ninguna fibra capilar. Se producen cambios de la cantidad concreta de pelo desprendido en varias afecciones de pérdida del cabello que incluyen el efluvio anágeno, el efluvio telógeno agudo y crónico, la alopecia areata, la alopecia cicatricial, la pérdida de cabello de patrón masculino (MPHL) y la pérdida de cabello de patrón femenino (FPHL).

20 **[0003]** Comúnmente, los hombres se quejan de una mayor pérdida de cabello o caída (*shedding*: en todo el texto “caída” o “caer” (el pelo)) de cabello, después de lavarse el pelo. En varias afecciones de pérdida de cabello que incluyen el efluvio anágeno, el efluvio telógeno agudo y crónico, la alopecia areata, la alopecia cicatricial y la pérdida de cabello de patrón masculino (MPHL) se producen cambios en la cantidad concreta de pelo desprendido.

25 **[0004]** La pérdida de cabello de patrón femenino (FPHL) es la causa más común de pérdida de cabello con la que nos encontramos en la práctica clínica para mujeres (Messenger et al. 2010). La FPHL es un trastorno poligénico complejo caracterizado clínicamente por un aclaramiento difuso del cabello sobre el cuero cabelludo frontal medio e histológicamente por una miniaturización de los folículos pilosos. La proporción de folículos miniaturizados aumenta con la severidad de la pérdida de cabello (Messenger et al. 2006). La FPHL tiene un impacto negativo en la calidad de vida, y la prevalencia de la FPHL aumenta con la edad. En un estudio de población de más 700 mujeres, se observó FPHL en un 12% de mujeres de entre 20 y 29 años de edad y en 57% de mujeres de edad >80. La severidad de la pérdida de cabello aumenta también con la edad.

30 **[0005]** Una de las afecciones de este tipo que da como resultado un aumento de la pérdida de cabello o una caída excesiva del mismo es el efluvio telógeno (TE). Esta afección actúa tanto sobre hombres como sobre mujeres, apareciendo más comúnmente en mujeres. El TE es una alopecia no cicatricial caracterizada por una caída excesiva de pelo claviforme telógeno de manera difusa desde el cuero cabelludo. Generalmente comienza entre 8 y 12 semanas después de un evento desencadenante tal como un embarazo, una enfermedad importante o una cirugía complicada, y se resuelve antes de entre 3 y 6 meses. Una vez resuelto, un efluvio telógeno autolimitado puede diagnosticarse retrospectivamente como efluvio telógeno agudo (Harrison S y Sinclair R, 2002). A la caída telógena que persiste más allá de los 6 meses se le denomina efluvio telógeno crónico (CTE) (Whiting, DA 1996). El CTE puede ser primario o secundario con respecto a una variedad de desencadenantes que incluyen la alopecia androgenética (AGA), una carencia nutricional, una endocrinopatía, una enfermedad del tejido conectivo o una inducción por parte de un fármaco (Messenger et al., 2010).

35 **[0006]** La etiología del CTE primario es desconocida (Whiting, DA, 1996). La evolución natural se corresponde con una caída de cabello continuada durante muchos años. Estudios de seguimiento a largo plazo de mujeres con CTE primario (Bittencourt C., 2014) y un examen histomorfométrico e inmunohistoquímico de biopsias del cuero cabelludo de pacientes tanto con FPHL como con CTE han confirmado que el CTE primario no es un pródromo con respecto a la AGA (Whiting, DA 1996).

40 **[0007]** El CTE primario se produce de la manera más común repentinamente en mujeres de entre 30 y 50 años de edad. Las características clínicas adicionales observadas comúnmente en el CTE primario incluyen recesión bitemporal de la línea anterior del cabello, una reducción del grosor del diámetro de sus coletas (Whiting, DA 1996) y tricodinia (Kivanç-Altunay, I. et al. 2003). El ensanchamiento de la línea de la parte central sugiere AGA y no es una característica del CTE primario. Aparte de la identificación y el tratamiento de un evento desencadenante tal como el hipotiroidismo, no existe ningún tratamiento conocido para el efluvio telógeno agudo (ATE) o el CTE (García-Hernández MJ. et al. 1999). Los tratamientos usados comúnmente para la AGA, tales como finasterida, acetato de ciproterona, espironolactona y flutamida no funcionan en el TE (Messenger A. et al. 2010). En la actualidad, el único tratamiento sugerido para el CTE es el minoxidil tópico, aunque los resultados son variables y con frecuencia decepcionantes. Uno de los estudios demostró una mejora en el 55,2% de los pacientes estudiados, usando minoxidil tópico 5% para los

hombres y minoxidil tópico 5% con 50 mg de acetato de ciproterona para las mujeres (García-Hernández et al. 1999). Únicamente el 25,2% de los pacientes presentó una respuesta moderada al tratamiento (García-Hernández et al. 1999). En la actualidad no existen tratamientos de la FDA o la TGA disponibles para el efluvio telógeno crónico.

5 **[0008]** El documento AU 2011 100 917 B4 da a conocer la utilidad de minoxidil oral de baja dosis en cápsulas, usado o bien de manera individual o bien en combinación con una terapia antiandrogénica oral para promover el rebrote de cabello del cuero cabelludo en la alopecia androgenética y otros trastornos asociados a la pérdida de cabello.

10 **[0009]** El documento WO 2010/036947 A2 se refiere a la administración oral y/o transdérmica y a la reducción de la toxicidad asociada a composiciones de finasterida y minoxidil.

15 **[0010]** El documento US 2008/064765 A1 da a conocer una composición para crecimiento del cabello que comprende por lo menos un agente anti-androgénico, por lo menos un agente modulador del azúcar en sangre y, opcionalmente, minoxidil que se administra de manera tópica.

20 **[0011]** El documento WO 94/18936 A1 describe el tratamiento de la calvicie usando minoxidil el cual se administra por vía tópica u oral.

25 **[0012]** El documento US 6.136.860 A describe el tratamiento de la pérdida de cabello en mujeres y, especialmente, el efluvio telógeno, usando minoxidil el cual se administra por vía tópica, opcionalmente en combinación con antiandrogénos.

30 **[0013]** V. C. Fiedler-Weiss et al. en *Arch. Dermatol.*, vol. 123, nov. 1987, páginas 1.488 a 1.490, informan sobre la evaluación de minoxidil administrado oralmente en el tratamiento de la alopecia areata. Se concluye que la administración oral de minoxidil revela una mejora cosmética solamente en el 18 % de los pacientes.

35 **[0014]** M. K. Hordinsky en *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, vol. 25, n.º 1, 2006, páginas 51 a 56, reseña la administración de administración tópica de minoxidil con el fin de normalizar la morfología de los folículos pilosos, aumentar la duración del anágeno, y estimular la conversión de folículos miniaturizados en folículos anágenos.

40 **[0015]** V. C. Fiedler-Weiss et al. en *Dermatologica*, vol. 175, supl. 2, 1987, páginas 29 a 35, describe la eficacia del minoxidil oral en la alopecia areata severa. Se observó un rebrote más amplio en pacientes cuando se administró minoxidil oralmente en comparación con la administración tópica.

45 **[0016]** Existe una necesidad de tratamientos nuevos para afecciones de pérdida del cabello y caída excesiva del mismo tanto para hombres como para mujeres, incluyendo el telógeno efluvio. Existe también una necesidad de herramientas rápidas, económicas y simples para monitorizar la caída excesiva de cabello.

Sumario

50 **[0017]** Las investigaciones que se describen en el presente han llevado al hallazgo inesperado de que la pérdida de cabello o la caída excesiva del mismo se puede tratar eficazmente mediante una dosis diaria baja de minoxidil oral. Investigaciones relacionadas han llevado también al hallazgo inesperado de que el efluvio telógeno, un trastorno del cuero cabelludo caracterizado por el aclaramiento o la caída de pelo como resultado de la entrada prematura del cabello en la fase telógena (la fase de reposo del folículo piloso), se puede tratar con minoxidil oral. Además, se ha observado que la administración de una concentración de sal farmacéutica con minoxidil oral tiene un efecto ventajoso sobre la presión sanguínea. Además, se ha desarrollado una escala analógica visual novedosa para la valoración de la pérdida de cabello o la caída de cabello. Esta escala define la caída normal de cabello así como la gama de caída de cabello observada en la pérdida de cabello de patrón femenino (FPHL) y, por lo tanto, permite diagnosticar a mujeres que padecen pérdida de cabello o una caída excesiva del mismo. Esta escala analógica visual ha facilitado la valoración de la caída del cabello en condiciones normales y condiciones de pérdida del mismo.

55 **[0018]** En un aspecto, la presente invención proporciona minoxidil para su uso en un método de tratamiento o prevención del efluvio telógeno administrando a un sujeto una dosis oral de minoxidil dentro del intervalo de 0,1 mg a 20 mg, o de 0,1 mg a 15 mg, o de 0,1 mg a 10 mg, o de 0,1 mg a 5 mg, o de 0,1 mg a 3 mg, o de 0,1 mg a 2,5 mg, o de 0,1 mg a 2 mg, o de 0,1 mg a 1,5 mg, o de 0,1 mg a 1 mg, o de 0,1 mg a 0,75 mg, o de 0,1 mg a 0,5 mg o de 0,1 mg a 0,25 mg al día. En un ejemplo, el efluvio telógeno es efluvio telógeno crónico.

60 **[0019]** En un ejemplo, la dosis de minoxidil oral es 25 mg, o es 20 mg, o es 15 mg, o es 10 mg, o es 5 mg, o es 3 mg, o es 2,5 mg, o es 2 mg, o es 1,5 mg, o es 1 mg, o es 1,75 mg, o es 0,5 mg, o 0,49 mg, o 0,48 mg ó 0,25 mg ó 0,24 mg ó 0,1 mg al día. En un ejemplo, la dosis de minoxidil oral es de 2,5 mg al día. En un ejemplo, la dosis de minoxidil oral es de 1 mg al día. En un ejemplo, la dosis de minoxidil oral de 0,5 mg al día. En un ejemplo, la dosis de minoxidil oral es de 0,25 mg al día. En un ejemplo, la dosis de minoxidil oral de 0,24 mg al día. En un ejemplo, la dosis de minoxidil oral es de 0,1 mg al día.

[0020] En un ejemplo, el método comprende, además, administrar un: antagonista de aldosterona, inhibir de la 5 α -reductasa, fármaco antiandrógeno no esteroideo y/o un antiandrógeno esteroideo.

5 **[0021]** En un ejemplo, el método comprende, además, administrar espironolactona dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a 500 mg, o de aproximadamente 10 mg a 400 mg, o de aproximadamente 10 mg a 300 mg, o de aproximadamente 15 mg a 200 mg, o de aproximadamente 15 mg a 150 mg, o de aproximadamente 18 mg a 100 mg, o de aproximadamente 20 mg a 80 mg, o de aproximadamente 20 mg a 50 mg, o de aproximadamente 22 mg a 40 mg, o de aproximadamente 23 mg a 35 mg, o de aproximadamente 23 mg a 30 mg, o es aproximadamente 25 mg. En un ejemplo, la espironolactona se encuentra a una concentración de aproximadamente 25 mg.

15 **[0022]** En un ejemplo, el método comprende, además, administrar cloruro de sodio con el intervalo de aproximadamente 10 mg a 200 mg, de aproximadamente 15 mg a 150 mg, de aproximadamente 15 mg a 125 mg, de aproximadamente 20 mg a 100 mg, de aproximadamente 25 mg a 80 mg, de aproximadamente 30 mg a 70 mg, de aproximadamente 40 mg a 60 mg, de aproximadamente 45 mg a 55 mg. En un ejemplo, cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 50 mg. En un ejemplo, cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 20 mg.

[0023] En un ejemplo, el método comprende, adicionalmente, administrar una o más de:

- 20 (i) finasterida dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 1 mg;
 (ii) dutasterida dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a 1 mg;
 (iii) flutamida dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a 500 mg;
 (iv) acetato de ciproterona dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 25 (v) bicalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 (vi) enzalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 (vii) nilutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 (viii) drosperidona dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 10 mg;
 (ix) apalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg; y/o
 30 (x) buseralina dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 10 mg.

[0024] En un aspecto, la presente invención proporciona, también, una composición para su uso en el tratamiento o la prevención del efluvio telógeno por administración oral, que comprende:

- 35 (i) minoxidil dentro del intervalo de 0,1 mg a 5 mg;
 (ii) minoxidil a una concentración de 0,1 mg; (iii) minoxidil a una concentración de 0,24 mg; (iv) minoxidil a una concentración de 0,25 mg; (v) minoxidil a una concentración de 0,5 mg; (vi) minoxidil dentro del intervalo de 0,1 mg a 5 mg y espironolactona dentro del intervalo de 10 mg a 500 mg; o
 (vii) minoxidil a una concentración de 0,25 mg y espironolactona a una concentración de 25 mg.

40 **[0025]** En un ejemplo, la composición comprende, adicionalmente, uno o más de:

- 45 (i) cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 10 a 200 mg;
 (ii) cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 50 mg;
 (iii) cinc a una concentración de aproximadamente 0,1 a 20 mg;
 (iv) cinc a una concentración de aproximadamente 8 mg;
 (v) selenio a una concentración de 20 μ g a 200 μ g;
 (vi) cafeína a una concentración de aproximadamente 50 mg a 250 mg;
 (vii) regaliz a una concentración de aproximadamente 50 mg a 250 mg;
 50 (viii) por lo menos una vitamina; y/o
 (ix) por lo menos un aminoácido.

[0026] En un ejemplo, la composición comprende, adicionalmente, una o más de:

- 55 (i) finasterida dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 1 mg;
 (ii) dutasterida dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a 1 mg;
 (iii) flutamida dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a 500 mg;
 (iv) espironolactona dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a 500mg;
 (v) acetato de ciproterona dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 60 (vi) bicalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 (vii) enzalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 (viii) nilutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 (ix) drosperidona dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 10 mg;
 (x) apalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg; y/o
 (xi) buseralina dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 10 mg.

- [0027] En un ejemplo, la composición según se describe en la presente está en forma de una cápsula. En un ejemplo, la composición según se describe en la presente está en forma de un comprimido.
- 5 [0028] En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende 2,5 mg de minoxidil para el tratamiento de efluvio telógeno en un sujeto.
- [0029] En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende 1 mg de minoxidil para el tratamiento del efluvio telógeno en un sujeto.
- 10 [0030] En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende 0,5 mg de minoxidil para el tratamiento del efluvio telógeno en un sujeto.
- [0031] La presente exposición proporciona, también, una escala analógica visual para la valoración de la pérdida de cabello o la caída excesiva del mismo, que comprende una pluralidad de imágenes, en donde cada imagen es representativa de un nivel de caída de cabello diaria.
- 15 [0032] En un ejemplo, al menos una imagen es representativa de un nivel normal de caída de cabello diaria. En un ejemplo, al menos una imagen es representativa de un nivel excesivo de caída diaria de cabello.
- 20 [0033] Por ejemplo, cada imagen puede ser de un mechón de pelo. El mechón de pelo puede comprender pelos cortos, pelos a la altura del hombro o pelos largos. En un ejemplo, el mechón de pelo comprende pelos a la altura del hombro o largos.
- 25 [0034] En un ejemplo, el mechón de pelo comprende pelos que tienen un tono de negro, marrón, rubio, pelirrojo o gris. En un ejemplo, la escala analógica visual se personaliza según la longitud y/o el color del cabello de los sujetos.
- [0035] En un ejemplo, una escala analógica visual comprende por lo menos una o más de: (i) una imagen de un mechón de aproximadamente 5 a 25 pelos; (ii) una imagen de un mechón de aproximadamente 25 a 75 pelos; (iii) una imagen de un mechón de aproximadamente 75 a 150 pelos; (iv) una imagen de un mechón de aproximadamente 150 a 200 pelos; (v) una imagen de un mechón de aproximadamente 200 a 250 pelos; (vi) una imagen de un mechón de aproximadamente 250 a 300 pelos; (vii) una imagen de un mechón de aproximadamente 300 a 350 pelos; (viii) una imagen de un mechón de aproximadamente 350 a 400 pelos; (ix) una imagen de un mechón de aproximadamente 400 a 450 pelos; (x) una imagen de un mechón de aproximadamente 450 a 500 pelos; (xi) una imagen de un mechón de aproximadamente 500 a 550 pelos; (xii) una imagen de un mechón de aproximadamente 550 a 600 pelos; (xiii) una imagen de un mechón de aproximadamente 600 a 650 pelos; (xiv) una imagen de un mechón de aproximadamente 650 a 700 pelos; (xv) una imagen de un mechón de aproximadamente 700 a 750 pelos; (xvi) una imagen de un mechón de aproximadamente 750 a 800 pelos; (xvii) una imagen de un mechón de aproximadamente 800 a 850 pelos; (xviii) una imagen de un mechón de aproximadamente 850 a 900 pelos; (xix) una imagen de un mechón de aproximadamente 900 a 950 pelos; (xx) una imagen de un mechón de aproximadamente 950 a 1.000 pelos.
- 30 [0036] En un ejemplo, una escala analógica visual comprende: (i) una imagen de un mechón de aproximadamente 5 a 25 pelos; (ii) una imagen de un mechón de aproximadamente 25 a 75 pelos; (iii) una imagen de un mechón de aproximadamente 75 a 150 pelos; (iv) una imagen de un mechón de aproximadamente 100 a 300 pelos; (v) una imagen de un mechón de aproximadamente 200 a 500 pelos; (vi) una imagen de un mechón de aproximadamente 250 a 750 pelos.
- 35 [0037] En un ejemplo, una escala analógica visual comprende: (i) una imagen de un mechón de aproximadamente 5 a 25 pelos; (ii) una imagen de un mechón de aproximadamente 25 a 75 pelos; (iii) una imagen de un mechón de aproximadamente 75 a 150 pelos; (iv) una imagen de un mechón de aproximadamente 150 a 300 pelos; (v) una imagen de un mechón de aproximadamente 300 a 500 pelos; (vi) una imagen de un mechón de aproximadamente 500 a 1.000 pelos.
- 40 [0038] En un ejemplo, la presente exposición proporciona una escala analógica visual en la que las imágenes son imágenes fotográficas. En un ejemplo, la presente exposición proporciona a una escala analógica visual en la que se visualizan imágenes sobre una única página o sobre una pantalla. En un ejemplo, la presente exposición proporciona a una escala analógica visual en la que las imágenes se visualizan sobre una página independiente o sobre una pantalla. En un ejemplo, las imágenes están numeradas. La página puede ser, por ejemplo, una página A4.
- 45 [0039] En un ejemplo, la presente exposición proporciona un método de diagnóstico o monitorización de una afección caracterizada por pérdida de cabello o caída excesiva del mismo en un sujeto, o un tratamiento de monitorización de una afección caracterizada por pérdida de cabello o caída excesiva del mismo en un sujeto, comprendiendo el método determinar el nivel de caída diaria de cabello usando una escala analógica visual de la presente exposición. En un ejemplo, la afección caracterizada por pérdida de cabello o caída excesiva del mismo es una de alopecia areata,
- 50
- 55
- 60

5 alopecia androgenética, efluvio telógeno (crónico y agudo), efluvio anágeno, calvicie de patrón masculino, calvicie de patrón femenino, problemas de tiroides, moniletrix, anemia, alopecia cicatricial (liquen plano pilar, lupus eritematoso discoide, folliculitis decalvante), hipotricosis congénita, síndrome de ovario poliquístico o malnutrición. En un ejemplo, la afección es alopecia androgénica. En un ejemplo, la afección es efluvio telógeno. En un ejemplo, la afección es efluvio telógeno crónico. En un ejemplo, la afección es efluvio telógeno agudo. En un ejemplo, la afección es alopecia androgénica. En un ejemplo, el sujeto es mujer.

10 **[0040]** En un ejemplo, el sujeto puede usar la escala analógica visual después de haberse lavado el cabello. En un ejemplo, un sujeto puede usar la escala analógica visual antes de lavarse el cabello. En un ejemplo, el sujeto puede registrar, adicionalmente, eventos de lavado del cabello.

15 **[0041]** En un ejemplo, un sujeto indica cuánto cabello se cae en un único día seleccionando una imagen de la escala analógica visual, en donde la imagen seleccionada indica la cantidad de cabellos caído en cualquier día dado. En un ejemplo, un sujeto indica cuánto cabello se le cae en un día promedio seleccionando una imagen de la escala analógica visual, en donde la imagen seleccionada indica la cantidad de cabello caído. En un ejemplo, la escala analógica visual se usa a diario o semanalmente para la valoración de la pérdida de cabello o la caída del mismo.

20 **[0042]** En un ejemplo, la escala comprende seis imágenes. En un ejemplo, cuatro imágenes se corresponden con niveles normales de caída del cabello y dos imágenes se corresponden con niveles excesivos de caída del cabello.

[0043] Por ejemplo, se pueden representar niveles normales de caída del pelo mediante una o más de (i) una imagen de un mechón de aproximadamente 5 a 25 pelos; (ii) una imagen de un mechón de aproximadamente 25 a 75 pelos; (iii) una imagen de un mechón de aproximadamente 75 a 150 pelos.

25 **[0044]** Por ejemplo, se pueden representar niveles excesivos de caída del pelo mediante (i) una imagen de un mechón de aproximadamente 300 a 750 pelos y/o (ii) una imagen de un mechón de aproximadamente 500 a 1.000 pelos.

30 **[0045]** En un ejemplo, el método comprende, adicionalmente, monitorizar una o más o la totalidad de: (i) la caída diaria de cabello a lo largo del tiempo, (ii) la caída diaria de cabello como respuesta a un tratamiento; (iii) la caída diaria de cabello como respuesta a un tratamiento de pérdida de cabello o de caída excesiva del mismo; (iv) la caída diaria de cabello como respuesta a un tratamiento según se describe en la presente.

35 **[0046]** En un ejemplo, la presente exposición proporciona el uso de la escala analógica visual según una cualquiera de las reivindicaciones para detectar un nivel normal o uno excesivo de caída diaria del cabello.

40 **[0047]** Según se describe en la presente de acuerdo con cualquier ejemplo, puede administrarse, adicionalmente, minoxidil con otro u otros tratamientos para la pérdida de cabello o la caída excesiva del mismo. En un ejemplo, otros tratamientos para la pérdida de cabello o la caída excesiva del mismo incluyen tratamientos que se administran por vía oral, intravenosa y tópica. En un ejemplo, se administra, adicionalmente, minoxidil con un antiandrógeno oral. Tratamientos ejemplificativos incluyen: finasterida (propecia), dutasterida (avodart), flutamida, espironolactona (aldactone), cimetidina (tagamet), acetato de ciproterona, bicalutamida, enzalutamida, nilutamida, apalutamida, busrelina, ácido trans retinoico, anticonceptivos orales tales como píldoras anticonceptivas con índices de andrógenos en baja dosis, estrógeno y/o progesterona.

45 **[0048]** Según se describe en la presente de acuerdo con cualquier ejemplo, el sujeto tiene una afección caracterizada por pérdida de cabello o caída excesiva del mismo. Según se describe en la presente de acuerdo con cualquier ejemplo, el sujeto tiene una afección caracterizada por una miniaturización de los folículos pilosos. Según se describe en la presente de acuerdo con cualquier ejemplo, la pérdida de cabello o la caída excesiva del mismo es el resultado de una afección genética. Según se describe en la presente de acuerdo con cualquier ejemplo, la pérdida de cabello o la caída excesiva del mismo es el resultado de factores medioambientales. Las afecciones ejemplificativas se incluyen alopecia areata, alopecia androgenética, efluvio telógeno, efluvio anágeno (asociado a quimioterapia), calvicie de patrón masculino, calvicie de patrón femenino, moniletrix, problemas de tiroides (por ejemplo, enfermedad caracterizada por hipotiroidismo e hipertiroidismo), infecciones con escamas, anemia, síndrome del ovario poliquístico y malnutrición. En un ejemplo, la afección es alopecia androgénica.

55 **[0049]** Según se describe en la presente de acuerdo con cualquier ejemplo, el sujeto es un mamífero. Según se describe en la presente de acuerdo con cualquier ejemplo, el sujeto es humano. Según se describe en la presente de acuerdo con cualquier ejemplo, el sujeto es hembra.

60 **Breve descripción de los dibujos**

[0050]

Figura 1: Muestra una realización de la escala analógica visual para la valoración de la pérdida de cabello o la caída excesiva del mismo. Las imágenes número 1 a 4 representan, respectivamente, mechones de 10, 50, 100 y 200 pelos largos y se consideran niveles normales de caída del cabello para mujeres y niñas con pelo largo. Las imágenes 5 y 6 muestran mechones de 400 y 750 pelos largos y se consideran niveles excesivos de caída del cabello para mujeres y niñas con pelo largo. En esta realización, la escala analógica visual proporciona una puntuación de caída del cabello (HSS) de 1 a 6.

Figura 2: Pacientes 1, 2 y 3 antes (izquierda) y después de 12 meses de terapia (derecha).

Figuras 3: Pacientes 4 y 5 antes (izquierda) y después de 12 meses de terapia (derecha).

Figura 4: Paciente 6 antes (izquierda) y después de 3 meses de terapia (derecha) y una dermatoscopia que confirma el diagnóstico de moniletrix. Paciente 7 antes (arriba) y después (imágenes de abajo) de la terapia.

Figura 5: Puntuación de caída del cabello media en la línea basal, a los seis y a los doce meses, de treinta y seis mujeres tratadas con minoxidil oral en dosis en un intervalo entre 0,25 mg y 2,5 mg diarios y durante 6 meses. La caída del cabello se valoró con la escala analógica visual.

Figura 6: Paciente 8 antes (izquierda) y después (derecha) de la terapia.

Figura 7: Paciente 9 antes (izquierda) y después (derecha) del tratamiento.

Figura 8: Paciente 10 antes (izquierda) y después (derecha) de la terapia. Paciente 11 antes (izquierda) y después (derecha) del tratamiento.

Figura 9: Paciente 12 antes (izquierda) y después (derecha) de la terapia. Pacientes 13 antes (izquierda) y después (derecha).

Figura 10: Paciente 14 antes (izquierda) y después (derecha) de la terapia. Paciente 15 antes (izquierda) y después (derecha) del tratamiento.

Descripción de realizaciones

[0051] Según se describe en la presente, el “minoxidil” es un derivado de piperodinopirimidina y un potente vasodilatador (ID CAS: 38304-91-5).

[0052] Según se describe en la presente, la “espironolactona” es un antagonista de aldosterona y se ha usado como diurético ahorrador de potasio durante más de 50 años (ID CAS: 52-01-7). Estructuralmente es un esteroide, con núcleos esteroideos básicos con cuatro anillos.

[0053] Según se describe en la presente, la “finasterida”, a la que se hace referencia también como “propecia”, es un inhibidor de la 5 α -reductasa de tipo II, actúa inhibiendo la actividad de la 5 α -reductasa, una enzima que convierte testosterona en dihidrotestosterona (ID CAS: 98319-26-7). Es un fármaco sintético para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y la calvicie de patrón masculino y se puede administrar oralmente.

[0054] Según se describe en la presente, la “dutasterida” es un inhibidor de la 5 α -reductasa que inhibe la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (ID CAS: 164656-23-9).

[0055] Según se describe en la presente, la “flutamida” es un fármaco antiandrógeno no esteroideo, oral (ID CAS: 13311-84-7).

[0056] Según se describe en la presente, la “ciproterona” es un antiandrógeno esteroideo oral (ID CAS: 2098-66-0).

[0057] Según se describe en la presente, la “bicalutamida” es un fármaco antiandrógeno no esteroideo oral (ID CAS: 90357-06-5).

[0058] Según se describe en la presente, la “enzolutamida” es un fármaco antiandrógeno no esteroideo oral (ID CAS: 90357-06-5).

[0059] Según se describe en la presente, la “nilutamida” es un fármaco antiandrógeno no esteroideo oral (ID CAS: 90357-06-5).

[0060] Según se describe en la presente, la “apalutamida” es un fármaco antiandrógeno no esteroideo oral (ID CAS: 90357-06-5).

- [0061] Según se describe en la presente, la “buserilina” es un fármaco antiandrógeno no esteroideo oral (ID CAS: 90357-06-5).
- 5 [0062] Según se describe en la presente, la “palmera enana americana” es un fármaco antiandrógeno no esteroideo oral (ID CAS: 90357-06-5).
- [0063] Según se describe en la presente, el “ácido azeleico” es un fármaco antiandrógeno no esteroideo oral (ID CAS: 90357-06-5).
- 10 [0064] Según se describe en la presente, la “buserilina” es un fármaco antiandrógeno no esteroideo oral (ID CAS: 90357-06-5).
- [0065] Según se describe en la presente, el término “sujeto” se refiere a un mamífero, particularmente humano. En un ejemplo, el sujeto, es hembra.
- 15 [0066] Según se describe en la presente, los términos “tratar” o “tratamiento” de una afección según se usan en la presente significan: (1) prevenir o retardar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un mamífero que puede estar afectado por o estar predispuesto al estado, trastorno o afección pero no experimenta o presenta todavía síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la dolencia o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma, o (3) aliviar la dolencia, es decir, provocar una remisión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.
- 20 [0067] Los métodos descritos en la presente son pertinentes para la detección y/o el tratamiento de la “pérdida de cabello”. Una forma particular de “pérdida de cabello” es la “caída de cabello” descrita como cuando se desprende cabello de áreas de la piel en la que el mismo está habitualmente presente, tales como el cuero cabelludo. La caída de cabello se puede describir o bien como niveles normales de caída de cabello o bien como niveles excesivos de caída de cabello. La presente exposición proporciona una herramienta y un método para caracterizar la pérdida de cabello como normal o excesiva. La caída de cabello o la pérdida de cabello excesiva puede ser una consecuencia de una de las siguientes afecciones: alopecia areata, alopecia androgenética, efluvio telógeno (crónico y agudo), efluvio anágeno, calvicie de patrón masculino, calvicie de patrón femenino, problemas de tiroides, moniletrix, anemia, hipotricosis congénita, síndrome de cabello anágeno corto, síndrome de cabello anágeno suelto, pérdida de cabello inducida por fármacos e inducida por quimioterapia, alopecia cicatricial (liquen plano pilar, lupus eritematoso discoide, foliculitis decalvante), hipotricosis congénita, síndrome de ovario poliquístico o malnutrición. En un ejemplo, la afección es alopecia androgénica. En un ejemplo, la afección es efluvio telógeno. En un ejemplo, la afección efluvio telógeno crónico. En un ejemplo, la afección es efluvio telógeno agudo. En un ejemplo, el sujeto es hembra. En un ejemplo, el sujeto es macho.
- 25 [0068] Según se describe en la presente, la composición se administra “oralmente” y, por lo tanto, se formula en una forma adecuada para administración oral, es decir, como una preparación sólida o líquidas. Las formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, pellets, polvos, y similares. Las formulaciones orales líquidas adecuada incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, espumas, geles, aceites y similares. En una realización preferida, la composición de esta invención es una forma de dosificación sólida.
- 30 [0069] Según se describe en la presente, la escala analógica visual se puede usar para valorar niveles diarios de pérdida de cabello o caída del mismo. La escala analógica visual comprende una pluralidad de imágenes en una página (o pantalla) individual o página (o pantalla) independiente en donde cada imagen visualiza un mechón de cabello representativo de un nivel de caída del mismo. La escala analógica visual puede comprender imágenes representativas de un nivel normal y/o un nivel excesivo de caída de cabello. Las imágenes pueden representar niveles normales de caída del cabello, por ejemplo, (i) una imagen de un mechón de aproximadamente 5 a 25 pelos; (ii) una imagen de un mechón de aproximadamente 25 a 75 pelos; (iii) una imagen de un mechón de aproximadamente 75 a 150 pelos; y/o pueden representar niveles excesivos de caída del cabello, por ejemplo, (i) una imagen de un mechón de aproximadamente 300 a 750 pelos; (ii) una imagen de un mechón de aproximadamente 500 a 1.000 pelos. La escala analógica visual es adecuada para uso doméstico o para uso por parte de un sujeto o en el ámbito clínico por parte de médicos. Un sujeto o un médico puede usar la escala para determinar si el nivel diario de caída del cabello es un nivel normal o excesivo de caída del mismo determinando visualmente si la cantidad de caída de cabello diaria, o en un día promedio, se corresponde con una imagen representativa de una caída normal o excesiva de cabello diaria. Por lo tanto, la escala analógica visual se puede usar a diario, o en días alternos, o varios días en una semana, o una vez por semana o bisemanalmente para valorar la caída del cabello. Alternativamente, la escala analógica visual se puede usar por parte de un médico para valorar la caída del cabello en citas programadas para un sujeto. La escala analógica visual se puede usar para determinar si la caída del cabello está aumentando o disminuyendo como respuesta a un régimen de tratamiento particular y/o para el diagnóstico de una afección de pérdida de cabello. Adicionalmente, la escala
- 35
40
45
50
55
60

analógica visual se puede usar en combinación con un cuestionario y u otros diagnósticos con el fin de diagnosticar una pérdida de cabello o una afección de caída excesiva del mismo.

5 [0070] Ninguna descripción de documentos, acciones, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en la presente memoria descriptiva debe considerarse como una admisión de que cualquiera o la totalidad de estas materias forman parte de la base de la técnica anterior o constituían conocimiento general común en el campo pertinente para la presente exposición por que existían antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

10 [0071] Durante la totalidad de esta memoria descriptiva, el vocablo “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “comprendiendo”, se interpretarán de manera que implican la inclusión de un elemento, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas, mencionado, pero no la exclusión de ningún otro elemento, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas.

15 [0072] Los presentes ejemplos deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativos.

[0073] Las etapas, características, enteros, composiciones y/o compuestos dados a conocer en la presente o indicados en la memoria descriptiva de esta solicitud de manera individual o en conjunto, y cualquiera y todas las combinaciones de dos o más de dichas etapas o características.

20

Ejemplos

Ejemplos 1 (Referencia)

25 Métodos

[0074] Escala analógica visual: se contaron los pelos claviformes negros/castaños, largos, que cayeron de una mujer con FPHL y los mismos se separaron en 6 mechones que comprendían 10, 50, 100, 200, 400 ó 750 pelos. Los mechones se fotografiaron y se dispusieron en orden de tamaño para desarrollar una escala analógica visual que se muestra en la Figura 1. La escala se sometió a una prueba piloto en relación con su viabilidad como herramienta de valoración de la pérdida de cabello en una clínica de tratamiento contra la caída del cabello. La fiabilidad del tipo *test-test* se definió mediante la puntuación de las mujeres nuevamente después de 2 semanas. Posteriormente, se obtuvieron puntuaciones de caída del cabello de mujeres recién diagnosticadas con pérdida de cabello de patrón femenino (FPHL). Se definió una caída normal entre alumnas de colegio adolescentes.

35

[0075] Para valorar la fiabilidad del observador en relación con la escala de caída del cabello, a 50 mujeres que atendían a una clínica de tratamiento contra la caída del cabello por biopsias del cuero cabelludo se les pidió que mirasen una página A4 que contenía las 6 fotos de mechones de cabello. A las mujeres se les pidió que señalase la fotografía que presentaba la mejor correlación con la cantidad de cabello que se caería en un día de lavado del mismo, y qué foto presentaba la mejor correlación con la cantidad que se caía en un día sin lavado. Se registró también la frecuencia de lavado del cabello. Los resultados se puntuaron de 1 a 6. Cuando volvieron 2 semanas más tarde para retirarles las suturas, se les mostró nuevamente la escala analógica visual y se les planteó las mismas preguntas.

40

[0076] Grupo de Pérdida de Cabello de Patrón Femenino: a mujeres recién diagnosticadas clínicamente con FPHL y/o histológicamente con alopecia androgenética que atendían a una clínica especializada en el tratamiento contra la caída del cabello se les pidió que puntuasen la caída de cabello usando la escala analógica visual de caída de pelo. Se excluyeron las mujeres que ya recibían un tratamiento oral con antiandrógenos o que usaban minoxidil tópico. Se incluyeron solamente mujeres con el pelo largo o a la altura del hombro.

45

[0077] Grupo de control: Como parte de un proyecto escolar de ciencias, a 100 niñas con el cabello largo liso (por debajo del hombro) con edades entre 11 y 15 años se les mostraron las fotografías y se les plantearon las mismas preguntas.

50

Resultados

55

[0078] Cincuenta mujeres con FPHL se inscribieron en el estudio piloto. La longitud del cabello se registró como corta, a la altura del hombro o larga. Las puntuaciones en la semana 2 concordaron con las puntuaciones en la semana 0 para 46 de entre 50 mujeres. Las puntuaciones divergieron en 1 grado en 4 mujeres. De estas cuatro mujeres, las 4 tenían, todas ellas, el pelo corto. En la totalidad de los 4 casos en los que se produjo una divergencia con la puntuación original, la diferencia fue solamente de 1 grado. Dos mujeres aumentaron su puntuación y 2 mujeres redujeron su puntuación. El coeficiente de correlación (r) fue 0,98 y el coeficiente de determinación (r^2) fue de 0,96 indicando una fuerte correlación (Tabla 1).

60

Tabla 1:

Puntuación caída cabello	Valoración 1	Valoración 2
1	2	2
2	3	3
3	6	7
4	10	10
5	13	13
6	16	17
MEDIA	4,54	4,54
Coefficiente de Correlación		R= 0,98
Coefficiente de Determinación		R ² =0,96

[0079] Puesto que las fotografías eran mechones de pelo largo, y las mujeres con pelo corto tenían unas mayores dificultades a la hora de usar el diagrama para puntuar su caída de cabello (y, debido a las tendencias de moda actuales, se encontraron muy pocas alumnas con un pelo corto o a la altura del hombro en el grupo de control), las pacientes con FPHL y con cabello corto o a la altura del hombro se excluyeron de análisis posteriores.

[0080] Grupo de Pérdida de Cabello de Patrón Femenino: durante un periodo de 52 semanas se obtuvieron puntuaciones de 209 mujeres consecutivas con pérdida de cabello de patrón femenino que no había sido tratado previamente. La edad media era de 46,3 años.

[0081] Entre las 209 mujeres con cabello largo, la caída se puntuó como: grado 6 en 93; grado 5 en 49; grado 4 en grado; grado 3 en 20; grado 2 en 6 y grado 1 en 1 mujer. La puntuación de caída media fue de 4,93. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[0082] Grupo de Control: 100 alumnas con una edad media de 13,51 años participaron en el estudio. Todas tenían el pelo largo. No se entrevistó a ninguna niña con el pelo a la altura del hombro o corto.

[0083] Se muestran las puntuaciones en la Tabla 2. Aunque en este grupo de edad se tiene conocimiento de pérdida de cabello androgenética, la misma es inusual y estos datos se usaron como control normal. 99 niñas presentaron una caída \leq grado 4. Solamente 1 niña presentó una caída de grado 5. Ninguna niña presentó una caída de grado 6. La puntuación de caída de cabello media fue de 2,68, lo cual es significativamente inferior a la puntuación de caída media observada en FPHL ($p < 0,0001$).

Tabla 2:

Puntuación Caída Cabello	209 mujeres con pelo largo y FPHL	100 alumnas con pelo largo y sin FPHL
1	1	7
2	6	28
3	20	56
4	40	8
5	49	1
6	93	0
MEDIA	4,93 (SD1,10)	2,66 (SD0,76)
Valor de P		<0,0001
Coefficiente de Correlación	R= 0,98	
Coefficiente de determinación	R ² = 0,96	

[0084] Se describe una escala analógica visual para valorar la pérdida de cabello en mujeres que está relacionada con un aumento de la caída de cabello. Esta herramienta solamente se estudió en mujeres y niñas con pelo largo y a la altura del hombro, ya que las mujeres del grupo piloto con el pelo corto encontraron que esta escala era difícil de usar.

[0085] Datos del estudio piloto indicaron que las mujeres pueden autopuntuar su caída de pelo de manera fiable.

[0086] Datos de alumnas con una edad media de 13,51 años, entre las cuales sería inhabitual una alopecia androgenética, se usaron para definir una caída de cabello normal como fases 1, 2, 3 ó 4 para niñas con pelo largo. Las niñas con el pelo corto no se estudiaron. El cabello largo está muy de moda en Australia para las alumnas adolescentes, y en la actualidad es difícil a encontrar niñas con el pelo corto.

[0087] Una nueva escala analógica visual de caída del cabello define forma precisa la caída de cabello normal y anómala en mujeres con el pelo largo (Figura 1). Los grados 1 a 4 pueden considerarse normales para mujeres con el

pelo largo. Los grados 5 y 6 de caída indican una caída de cabello excesiva en mujeres. Se observa una caída de cabello excesiva en el 68% de mujeres con FPHL que tienen el pelo largo.

Ejemplo 2

[0088] Valoración de la seguridad y la eficacia de una única cápsula oral de una vez al día que contenía 0,25 mg de minoxidil y 25 mg de espironolactona en el tratamiento de la FPHL.

Métodos

[0089] A mujeres con una pérdida de cabello de patrón femenino en fase Sinclair 2 a 5 se les ofreció tratamiento con una única cápsula de una vez al día que contenía 0,25 mg de minoxidil junto con espironolactona de 25 mg. Para mujeres con una presión sanguínea de línea basal \leq 90/60 ó un historial pasado de hipertensión postural o desvanecimientos, a la cápsula se le adicionaron 50 mg de cloruro de sodio. Se puntuó la caída del cabello usando una escala analógica visual (figura 1). La densidad del cabello se puntuó usando la escala de Sinclair de fase 5 (Messenger et al. 2010). Las mujeres pasaron revisiones a intervalos de 3 meses. Se registró la presión sanguínea en cada visita, y a las pacientes se les preguntó específicamente sobre la presencia de pelo facial o corporal no deseado en cada visita de seguimiento y cualesquiera otros efectos secundarios.

[0090] Se llevaron a cabo pruebas de conteo sanguíneo completo, función renal, electrolitos y función hepática en la línea basal a intervalos de 3 meses.

Resultados

[0091] 100 mujeres con pérdida de cabello de patrón femenino en fase de Sinclair 2 a 5 y diagnosticadas recientemente se trataron con una cápsula de una vez al día que contenía 0,25 mg de minoxidil y 25 mg de espironolactona, y se le realizó un seguimiento prospectivo durante 12 meses.

[0092] La edad media era de 48,44 años (intervalo 18 a 80). La severidad media de la pérdida de cabello en la línea basal era de 2,79 Sinclair (intervalo 1-5). La puntuación media de caída del cabello en la línea basal era de 4,82. La duración media del diagnóstico fue de 6,5 años (intervalo de 0,5 a 30).

[0093] Se observaron efectos secundarios en 8 de las mujeres pero fueron en general leves. Ninguna paciente desarrolló hiperpotasemia o ninguna otra anomalía en el análisis de sangre. Seis de estas mujeres continuaron con el tratamiento y dos mujeres que desarrollaron urticaria interrumpieron el mismo.

[0094] La presión sanguínea sistólica media en la línea basal fue de 122,92 mmHg. La presión diastólica media en la línea basal fue de 79,17 mmHg. La presión sanguínea en seguimiento después de 3 meses fue de 118,40 sistólica y 72,69 diastólica. El cambio medio de la presión sanguínea sistólica fue de -4,52 mmHg. El cambio medio de la presión sanguínea diastólica fue de -6,48. Se produjeron síntomas de hipertensión postural en pacientes (2) que requirieron la introducción de 50 mg diarios de cloruro de sodio.

[0095] Cuatro pacientes notificaron hipertriosis. Esto se gestionó mediante una combinación de depilación con pinzas, o depilación a la cera.

[0096] Se previó un aumento temporal de la caída del cabello entre 3 y 6 semanas después del inicio del tratamiento. Veintidós pacientes notificaron esta caída con una preocupación considerable. A todas las pacientes se les había avisado previamente sobre la posibilidad de un aumento temporal de la caída del cabello en el inicio de la terapia y se les aconsejó que continuaran con el tratamiento. Ninguna mujer interrumpió el tratamiento como consecuencia del aumento de la caída de cabello tras el comienzo de la terapia. Para 16 mujeres esta caída cesó antes de 4 semanas, mientras para 4 mujeres persistió durante 6 semanas más y para 2 mujeres persistió durante más de 12 semanas.

[0097] Dos pacientes abandonaron la medición debido a una urticaria que se supuso en relación con la espironolactona. La urticaria mejoró antes de 7 días desde el abandono y no recidivó cuando se retomó el minoxidil como monoterapia.

[0098] La severidad media de la pérdida de cabello en la línea basal fue 2,79 Sinclair (intervalo 1 a 5). La puntuación de caída de cabello media en la línea basal fue de 4,82.

[0099] La reducción media de la puntuación de la severidad de pérdida de cabello fue de 0,1 a los 3 meses, 0,85 a los 6 meses, 1,1 a los 9 meses y 1,3 a los 12 meses (figuras 2 y 3). La reducción media de la puntuación de caída del cabello fue de 1,1 a los 3 meses, 2,3 a los 6 meses, 2,7 a los 9 meses y 2,6 a los 12 meses.

[0100] Las cápsulas de una vez al día que contienen 0,25 mg de minoxidil y 25 mg de espironolactona fueron bien toleradas en la mayoría de las pacientes con FPHL y son una alternativa razonable en mujeres intolerantes, o reacias, al

uso de minoxidil tópico. Aunque con la espironolactona se tiene conocimiento de hiperpotasemia, aumento de creatinina y hepatitis, no encontramos ninguna anomalía hematológica con la dosis usada en este estudio. La mayoría de mujeres percibió una reducción de la caída del cabello a los 3 meses y un aumento de la densidad del mismo a los 6 meses.

5 Ejemplo 3

10 [0101] La Moniletrix es una genodermatosis autosómica dominante caracterizada por fragilidad y rotura del cabello, queratosis pilar y un arrosariado patognomónico del tallo piloso. Se tiene conocimiento también de una variante autosómica recesiva. No existe ningún tratamiento satisfactorio para la Moniletrix. Informamos sobre dos casos de Moniletrix en los que el tratamiento con minoxidil oral condujo a una mejora significativa en el volumen y la longitud del

15 [0102] Se ha establecido una correspondencia del gen de la moniletrix autosómica dominante con el agrupamiento de genes de queratina epitelial en 12q13, (Ven Steensel et al. 2005) y se han observado mutaciones puntuales en los genes de queratina específica del córtex capilar KRT86, KRT83 y KRT81 (Horev et al. 2003; De Cruz et al. 2012). Mutaciones en la desmogleína 4 son responsables de la variante recesiva autosómica de la moniletrix. La moniletrix presenta variaciones considerables inter- y intra-familiares en cuanto a la edad de aparición, la severidad, y la evolución natural (De Cruz et al. 2012). La mayoría de las veces, el cabello es normal al nacer y es sustituido progresivamente por pelo corto, frágil y quebradizo durante los primeros meses de vida. La rotura de cabello secundaria a fragilidad del mismo puede unir acompañada por queratosis folicular mayormente en el occipucio. Junto con el cuero cabelludo pueden verse afectados las cejas, las pestañas, y el pelo púbico, axilar y en general del cuerpo.

20 [0103] En la mayoría de pacientes, la pérdida de cabello persiste con pocos cambios durante toda su vida. Durante el embarazo se tiene conocimiento de mejoras espontáneas o recuperaciones completas. No existe ningún tratamiento curativo para la moniletrix. La reducción de traumatismos debidos al cuidado del cabello puede hacer que disminuya el desgaste y que mejoren casos afectados severamente (Sinclair y De Berker 1997).

Métodos

30 [0104] Paciente 6: una mujer con 40 años de edad se presentó con cabello frágil, disperso y ralo de toda la vida. Se le había diagnosticado moniletrix en la infancia y se presentó buscando tratamiento para su cabello. Notificó una mejora notable en el volumen y la longitud del cabello durante cada uno de sus embarazos, la cual recayó doce meses posparto. Las comorbilidades incluían enfermedad de Crohn y déficit auditivo. A su hija y a dos hijos también se les había diagnosticado moniletrix y padecían de cabello disperso y frágil. En la revisión, tenía un cabello corto quebradizo, sin brillo y frágil por todo el cuero cabelludo. Su cabello se desmenuzó cuando se hacía rodar entre nuestros dedos. Se observó que tenía pequeñas pápulas queratósicas en la nuca. No se detectaron anomalías en las uñas o los dientes. Una dermatoscopia (Figura 4) confirmó el diagnóstico de Moniletrix. Puesto que la aplicación de minoxidil tópico podía

35 [0105] Paciente 7: una mujer de 35 años de edad con cabello frágil, disperso y ralo desde la infancia, secundario a moniletrix, se presentó para valoración y tratamiento. Tenía un historial familiar positivo de moniletrix que afectaba a su hijo, su hija y a su nieto. Una revisión reveló cabello corto frágil, sin brillo y quebradizo por todo el cuero cabelludo, pápulas queratósicas en el cuero cabelludo occipital y queratosis pilar. No había presencia de anomalías en las uñas o los dientes. Una dermatoscopia reveló nodos elípticos que estaban separados por internodos más estrechos (Figura 4). Puesto que la aplicación de minoxidil tópico podía acentuar potencialmente la rotura de pelos frágiles, se comenzó con 0,25 mg de Minoxidil oral diario.

Resultados

50 [0106] Paciente 6: una revisión después de seis meses reveló un crecimiento de pelo significativo con disminución de las roturas y un aumento del volumen y la longitud del cabello (Figura 4). La paciente no experimentó ningún efecto secundario o complicación del tratamiento.

55 [0107] Paciente 7: al realizar un examen tres meses después de la consulta inicial, la caída de cabello se redujo significativamente. No obstante, la densidad del pelo permaneció invariable. Se incrementó el minoxidil a 0,5 mg diarios. Se produjo una mejora significativa en cuanto a la densidad del cabello en una revisión a los 6 meses (Figura 4).

60 [0108] El minoxidil oral es un tratamiento prometedor para la pérdida de cabello asociada a Moniletrix. Cuando se usa en dosis bajas, parece que es bien tolerado.

Ejemplo 4

[0109] El efлюvio telógeno crónico (CTE) puede ser primario o secundario con respecto a una variedad de causas que incluyen reacción a fármacos, déficit nutricional y pérdida de cabello de patrón femenino (FPHL). El objetivo de este estudio es valorar el tratamiento del CTE con minoxidil oral una vez al día.

5 **Métodos**

10 [0110] Los objetivos de este estudio consistieron en revisar el uso del minoxidil oral en el CTE con respecto a la respuesta a la caída del cabello y a la seguridad. La caída del cabello se valoró mediante Puntuaciones de Caída del Cabello (HSS) anotadas por el propio paciente, usando la escala analógica visual que se describe en el Ejemplo 1 y la Figura 1. Las Puntuaciones de Caída del Cabello (HSS) se situaron en la escala de 1 a 6 (siendo el 6 el nivel más alto de caída de cabello). Los pacientes incluidos en este estudio fueron mujeres con un diagnóstico de CTE basado en un historial de > 6 meses de caída de cabello telógeno creciente, una HSS de 4-6, sin pérdida visible de cabello en el cuero cabelludo frontal medio (fase Sinclair 1) y sin miniaturización de los folículos pilosos tras biopsia del cuero cabelludo.

15 [0111] Se recogieron, para cada paciente, datos referentes a la dosificación de minoxidil oral, tratamientos previos que incluyen el uso de minoxidil tópico, presión sanguínea, efectos secundarios, hipertricosis y tricodinia. Las respuestas notificadas por los pacientes se basaban en una escala analógica visual HSS en cada consulta. Para el análisis se extrajeron las HSS antes del inicio del minoxidil oral, y puntuaciones a los 6 y 12 meses. Los pacientes se trataron con un minoxidil de una vez al día (0,5 a 2,5 mg).

20 [0112] Los datos se analizaron usando el software estadístico de Matlab R2014b. Las puntuaciones de caída del cabello en la línea basal, a los 6 y a los 12 meses se analizaron usando la prueba de suma de Wilcoxon para comparaciones por pares. Se analizaron también diferencias de la presión sanguínea en la línea basal y a los 6 meses usando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Usando un modelo de regresión lineal generalizado se analizaron la relación entre los resultados (HSS a los seis y 12 meses) y variables específicas de pacientes individuales que incluían el uso previo de edad, minoxidil tópico, duración de la enfermedad, dosificación y HSS en la línea basal.

25 **Resultados**

30 [0113] En este análisis se incluyeron treinta y seis pacientes con CTE, a los cuales se les recetó minoxidil oral. La edad media era de 46,9 años (intervalo de 21 a 83 años) y la dosificación de minoxidil oral usada varió entre 0,5 y 2,5 mg, administrándose a la mayoría de los pacientes 1 mg. La HSS media de línea basal fue de 5,63. La HSS media mejoró a los 6 y a los 12 meses entre 3,9 y 3,05 respectivamente (Figura 5). Se produjo una reducción del HSS media desde la línea basal a los 6 meses, de 1,7 (p<0,001), y una reducción de la HSS media de la línea basal a los 12 meses, de 2,58 (p<0,001). De manera similar, se observó una reducción media de 0,89 en la HSS entre 6 meses y 12 meses (p=0,003). La correlación entre la duración de la enfermedad y el minoxidil tópico previo con la HSS a los 6 meses (R2<0,22) y los 12 meses (R2<0,11) era débil. Once pacientes habían usado previamente minoxidil tópico al 5%. De estos pacientes, el cambio medio de la HSS fue superior, aunque no significativo estadísticamente, en comparación con los pacientes que no usaron minoxidil tópico. Las reducciones medias de la HSS para pacientes que habían usado previamente minoxidil tópico y no habían usado minoxidil tópico fueron de 2 y 1,56 (p=0,22) a los seis meses y 3,18 y 2,32 a los 12 meses (p=0,11). La HSS mejoró en 31 pacientes después de 6 meses; en 4 pacientes la HSS permaneció igual. Y en 1 paciente la puntuación aumentó en la marca de los 6 meses antes de mejorar, en comparación con la línea basal, en la marca de los 12 meses. Después de 12 meses, la HSS permaneció igual o mejoró con respecto a la línea basal en todos los pacientes excepto 3.

45 [0114] No se produjeron diferencias significativas entre la presión sanguínea en la línea basal y a los 6 meses (p>0,05). La presión sanguínea más baja registrada fue de 90/70. La totalidad del resto de pacientes del estudio tenía una presión sanguínea por encima de 100/70. En la Tabla 3 se presentan dosis medias en grupos de pacientes sobre la base de la presencia de efectos secundarios (los valores de p representan la significación de diferencias correspondientes en las dosis). Las 5 mujeres que describieron tricodinia en la línea basal percibieron, todas ellas, mejora o resolución antes de tres meses. El cambio medio de la presión sanguínea fue de menos 0,5 mmHg sistólica y más 2,1 mmHg diastólica. Dos pacientes desarrollaron vértigo postural transitorio que se resolvió con tratamiento continuado. Una paciente desarrolló edema en tobillo. Trece mujeres desarrollaron hipertricosis facial. Para 6 mujeres esta fue leve y no requirieron tratamiento. Cuatro pacientes se depilaron el labio superior o la frente a la cera y tres pacientes hicieron que se les eliminara el cabello con láser. Ninguna paciente desarrolló anomalía alguna en análisis de sangre.

Tabla 3:

	Sí	No	Valor de p
Hipertricosis	1,46 mg	0,99 mg	0,07
Tricodinia	1,19 mg	1,11 mg	0,75

50 [0115] Todas las pacientes de este estudio mostraron una mejora en la marca o bien de los 6 meses o bien de los 12 meses, con 33 pacientes que mejoraron con respecto a la línea basal en la marca de los 12 meses. Este análisis de 36 pacientes de un único centro dermatológico revela que el Minoxidil oral de baja dosis puede reducir la caída del cabello

en mujeres con CTE. Las pacientes que previamente no habían respondido al minoxidil tópico pueden beneficiarse, sin embargo, del minoxidil oral. La cohorte de pacientes experimentó efectos secundarios mínimos (vértigo e hinchazón de tobillos) que mejoraron durante el tratamiento.

5 Ejemplo 5 (Referencia)

10 [0116] No existe ningún tratamiento aprobado por la FDA para la pérdida de cabello de patrón femenino (FPHL). La FPHL es la equivalente femenina del MPHL (Messenger et al. 2010). La pérdida de cabello de patrón femenino afecta mayormente al cuero cabelludo frontal medio (Olsen, 1999). Una proporción de mujeres con FPHL también presenta
15 pérdida de cabello sobre el vértice del cuero cabelludo o recesión bitemporal. Los tratamientos orales al margen de las especificaciones, para la pérdida de cabello de patrón femenino, incluyen los antagonistas de los receptores andrógenos espironolactona, acetato de ciproterona, flutamida así como los inhibidores de la 5 alfa reductasa finasterida y dutasterida (Messenger et al. 2010). Aunque, con estos agentes, se detendrá la pérdida de cabello en una proporción de mujeres y se ha documentado un rebrote sobre el vértice del cuero cabelludo o el cuero cabelludo frontal medio, no se tiene conocimiento de ningún rebrote de pérdida de cabello bitemporal con ninguno de estos agentes (Messenger et al., 2010).

Métodos:

20 [0117] Se trataron pacientes durante 6 semanas con 0,25 mg de minoxidil oral diarios.

Resultados

25 [0118] Informamos de 2 mujeres con recesión bitemporal significativa que se producen en el contexto de pérdida de cabello de patrón femenino las cuales percibieron un rebrote de cabello bitemporal después de 6 semanas de 0,25 mg de minoxidil oral diarios.

30 [0119] Paciente 8: es una mujer de 45 años de edad que se presentó con un historial de 2 años de HSS creciente (fase 6), reducción del grosor de su coleta en un 50%, y pérdida de densidad de pelo sobre el vértice de su cuero cabelludo y bitemporalmente. Su presión sanguínea era de 110/70. Presentaba hipertrichosis facial en línea basal, que requería depilación con pinzas de su barbilla y su labio superior una vez al mes. Los análisis de sangre de línea basal fueron todos ellos normales. Comenzó con 0,25 mg de minoxidil. En la revisión a los 3 meses, la caída de cabello se había reducido a la fase 5. Su presión sanguínea era de 115/65. Su hipertrichosis facial no presentaba modificaciones. La densidad de su cabello en el vértice había mejorado ligeramente, mientras que la pérdida de su cabello bitemporal había mejorado considerablemente (figura 6). Además, se observó que su cabello era de un color ligeramente más oscuro. No notificó ningún efecto secundario por el tratamiento cuando fue preguntada por ello.

40 [0120] Paciente 9: es una mujer de 48 años de edad que se presentó con un historial de 3 años de HSS creciente (fase 6), y pérdida de cabello frontal medio (fase 3). Durante ese tiempo había percibido una reducción del volumen de su coleta en más de un 50%. Había comenzado con espironolactona de 200 mg a diario por un dermatólogo local 12 meses antes. La densidad de su cabello frontal medio se había estabilizado, pero continuaba teniendo una caída de cabello creciente, tricodinia y recesión bitemporal. Su presión sanguínea era de 140/85. El tratamiento comenzó con 0,25 mg de minoxidil una vez al día. Continuó tomando la espironolactona, aunque con la dosis reducida de 100 mg al día. Una revisión a las 6 semanas reveló una reducción de la caída de cabello (fase 4) y la tricodinia había desaparecido
45 después de 2 semanas y no volvió. Aunque, en la densidad de su cabello frontal medio, se produjo una mejora solamente ligera a las 6 semanas, había un rebrote bitemporal significativo (figura 7). Su presión sanguínea era de 125/85. Todas las investigaciones hematológicas de línea basal eran normales. No había experimentado ningún efecto secundario o complicación de tratamiento y, en particular, negó cualquier hipertrichosis facial o cabello no deseado en cualquier lugar del cuerpo.

50 [0121] Este es el primer informe de tratamiento para la pérdida de cabello bitemporal que se produce en asociación con pérdida de cabello de patrón femenino con una medicación oral.

55 Ejemplo 6 (Referencia)

[0122] El objetivo de este estudio es valorar el impacto de una única dosis de una vez al día de minoxidil oral de 0,25 mg en la AGA (alopecia androgenética).

Métodos

60 [0123] Este estudio fue un estudio piloto, prospectivo, abierto y observacional, realizado en la Clínica Dermatológica Sinclair en Melbourne, Australia. Los participantes se dosificaron durante 24 semanas. Hombres sin tratamiento previo con el vértice en fase III Hamilton Norwood, IV ó V se trataron durante 24 semanas con 0,25 mg de minoxidil una vez al día. El criterio de evaluación primario de la eficacia fue la valoración fotográfica de los investigadores en la semana 24 y

los acontecimientos adversos. La valoración fotográfica de los investigadores fue llevada a cabo por un único investigador que graduó las fotografías usando una escala de clasificación de 3 puntos, que va desde "disminución del crecimiento capilar" a "aumento del crecimiento capilar", centrada en cambio inexistente. En cada visita se recopilaron todos los informes de eventos adversos. Se realizaron pruebas de conteo sanguíneo completo, función renal, electrolitos y función hepática en la línea basal y a intervalos de 3 meses.

Resultados

[0124] Seis hombres se trataron con 0,25 mg de minoxidil oral al día y durante 6 meses. La edad media era de 50,17 años (intervalo de 23 a 65). Los seis completaron, todos ellos, 24 semanas de tratamiento. Una valoración fotográfica global mostró un aumento del cabello en el cuero cabelludo anterior y en el vértice del mismo en la totalidad de los 6 pacientes (los pacientes se enumeran de 10 a 15, en las Figuras 8 a 10 se muestran imágenes de antes y después de 24 semanas de tratamiento). No se notificaron eventos adversos. El minoxidil oral de baja dosis diario de 0,25 mg fue bien tolerado en la totalidad de nuestros pacientes con MPHL.

Referencias

[0125]

- Bittencourt C, Ferraro DA, Soares TC, Moraes AM, Cintra ML. *Chronic telogen effluvium and female pattern hair loss are separate and distinct forms of alopecia: a histomorphometric and immunohistochemical analysis*. Clin Exp Dermatol 2014;39:868-73.
- Chong A, Wade M, Sinclair R. *The hair pull test and the hair pluck test for the analysis of hair abnormalities*. Modern Medicine (1999) 42: 105-108.
- De Cruz R, Horev L, Green J, Babay S, Sladden M, Zlotogorski A, y Sinclair R. *A novel monilethrix mutation in coil2A of KRT86 causing autosomal dominant monilethrix with incomplete penetrance*. British Journal of Dermatology (2012) 166:2 20-26.
- Garcia-Hernandez MJ, Camacho FM. *Chronic telogen effluvium: incidence, clinical and biochemical features, and treatment*. Arch Dermatol. 1999;135:1123-4.
- Harrison S, Sinclair R. *Telogen effluvium*. Clin Exper Dermatol. 2002;27:389-5.
- Horev L, Djabali K, Green J, Sinclair R, Martinez-Mir A, Ingber A, Christiano AM y Zlotogorski A. *De novo mutations in monilethrix*. Experimental dermatology (2003) 12:6 882-885.
- Kivanç-Altunay, I., Savaş, C., Gökdemir, G., Köşlü, A., y Ayaydin, E. B. *The presence of trichodynia in patients with telogen effluvium and androgenetic alopecia*. Int Dermatol. 2003; 42, 691-693.
- Messenger AG, Sinclair RD. *Follicular miniaturization in female pattern hair loss: clinicopathological correlations*. Br J Dermatol (2006) 155: 926-930.
- Messenger A, De Berker D, Sinclair R. *Disorders of Hair*. En: Burns, Breathnach, Cox and Griffiths. *Rook's Textbook of Dermatology*. Octava edición. Blackwell Publishing. Oxford. (2010) 63.1-63.100.
- Olsen, Elise A. *The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women*. Journal of the American Academy of Dermatology 40.1 (1999): 106-109.
- Sinclair R, y D. De Berker. *Hereditary and congenital alopecia and hypotrichosis*. Diseases of the Scalp and Hair. R Dawber Editores. Blackwell Science. Oxford. Inglaterra (1997) 151-238.
- Sinclair, R. "Chronic telogen effluvium or early androgenetic alopecia?". International journal of dermatology 2004; 43: 842-843.
- Van Steensel, MAM, Steijlen PM, Bladergroen RS, Vermeer M, y van Geel M. *A missense mutation in the type II hair keratin hHb3 is associated with monilethrix*. Journal of medical genetics (2005) 42:3:e19-e19.
- Whiting, David A. "Chronic telogen effluvium". Dermatol Clin 14.4 (1996): 723-731.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Minoxidil para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno en un sujeto mediante la administración, a un sujeto, de una dosis oral de minoxidil, en donde la dosis oral de minoxidil es 25 mg o dentro del intervalo de 0,1 mg a 20 mg, o de 0,1 mg a 15 mg, o de 0,1 mg a 10 mg, o de 0,1 mg a 5 mg, o de 0,1 mg a 3 mg, o de 0,1 mg a 2,5 mg, o de 0,1 mg a 2 mg, o de 0,1 mg a 1,5 mg, o de 0,1 mg a 1 mg, o de 0,1 mg a 0,75 mg, o de 0,1 mg a 0,5 mg o de 0,1 mg a 0,49 mg, o de 0,1 mg a 0,4 mg, de 0,1 mg a 0,25 mg, o de 0,15 mg a 0,3 mg, o de 0,2 mg a 0,28 mg, o es 0,25 mg, o es 0,24 mg, o es 0,1 mg al día.
- 10 2. Minoxidil para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según la reivindicación 1, en donde la dosis de minoxidil oral es 25 mg, o es 20 mg, o es 15 mg, o es 10 mg, o es 5 mg, o es 3 mg, o es 2,5 mg, o es 2 mg, o es 1,5 mg, o es 1 mg, o es 0,75 mg, o es 0,5 mg, o es 0,49 mg, o es 0,48 mg.
- 15 3. Minoxidil para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, que comprende, además, administrar un antagonista de aldosterona, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un fármaco antiandrógeno no esteroideo y/o un antiandrógeno esteroideo.
- 20 4. Minoxidil para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende, además, administrar espironolactona dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a 500 mg, o de aproximadamente 10 mg a 400 mg, o de aproximadamente 10 mg a 300 mg, o de aproximadamente 15 mg a 200 mg, o de aproximadamente 15 mg a 150 mg, o de aproximadamente 18 mg a 100 mg, o de aproximadamente 20 mg a 80 mg, o de aproximadamente 20 mg a 50 mg, o de aproximadamente 22 mg a 40 mg, o de aproximadamente 23 mg a 35 mg, o de aproximadamente 23 mg a 30 mg, o es aproximadamente 25 mg.
- 25 5. Minoxidil para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según la reivindicación 4, en donde la espironolactona se encuentra a una concentración de aproximadamente 25 mg.
- 30 6. Minoxidil para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende, además, administrar cloruro de sodio con el intervalo de aproximadamente 10 mg a 200 mg, de aproximadamente 15 mg a 150 mg, de aproximadamente 15 mg a 125 mg, de aproximadamente 20 mg a 100 mg, de aproximadamente 25 mg a 80 mg, de aproximadamente 30 mg a 70 mg, de aproximadamente 40 mg a 60 mg, de aproximadamente 45 mg a 55 mg, o es aproximadamente 50 mg, o es aproximadamente 20 mg.
- 35 7. Minoxidil para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según la reivindicación 6, en donde el cloruro de sodio se encuentra a una concentración de aproximadamente 20 mg.
- 40 8. Minoxidil para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente administrar una o más de:
 - (i) finasterida dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 1 mg;
 - (ii) dutasterida dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a 1 mg;
 - 45 (iii) flutamida dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a 500 mg;
 - (iv) acetato de ciproterona dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 - (v) bicalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 - (vi) enzalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 - (vii) nilutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 - 50 (viii) drosperidona dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 10 mg;
 - (ix) apalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg; y/o
 - (x) buseralina dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 10 mg.
- 55 9. Minoxidil para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según la reivindicación 8, en donde la dosis de minoxidil oral es 2,5 mg, o 1 mg o es 0,5 mg o es 0,25 mg al día.
- 60 10. Composición para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno vía administración oral, que comprende:
 - (i) minoxidil dentro del intervalo de 0,1 mg a 5 mg;
 - (ii) minoxidil a una concentración de 0,1 mg; (iii) minoxidil a una concentración de 0,24 mg;
 - (iv) minoxidil a una concentración de 0,25 mg; (v) minoxidil a una concentración de 0,5 mg;
 - (vi) minoxidil dentro del intervalo de 0,1 mg a 5 mg y espironolactona dentro del intervalo de 10 mg a 500 mg; o
 - (vii) minoxidil a una concentración de 0,25 mg y espironolactona a una concentración de 25 mg.

11. Composición para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según la reivindicación 10, que comprende, adicionalmente, uno o más de:
- 5 (i) cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 10 a 200 mg;
 - (ii) cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente 50 mg;
 - (iii) cinc a una concentración de aproximadamente 0,1 a 100 mg;
 - (iv) cinc a una concentración de aproximadamente 8 mg;
 - (v) selenio a una concentración de 20 µg a 200 µg;
 - 10 (vi) cafeína a una concentración de aproximadamente 50 mg a 250 mg;
 - (vii) regaliz a una concentración de aproximadamente 50 mg a 250 mg;
 - (viii) por lo menos una vitamina; y/o
 - (ix) por lo menos un aminoácido.
12. Composición para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según la reivindicación 10 ó la reivindicación 11, que comprende, adicionalmente, una o más de:
- 20 (i) finasterida dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 1 mg;
 - (ii) dutasterida dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg a 1 mg;
 - (iii) flutamida dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a 500 mg;
 - (iv) espironolactona dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a 500mg;
 - (v) acetato de ciproterona dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 - (vi) bicalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a 500 mg;
 - (vii) enzalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 - (viii) nilutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg;
 - 25 (ix) drosperidona dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 10 mg;
 - (x) apalutamida dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 100 mg; y/o
 - (xi) buseralina dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 10 mg.
13. Composición para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en forma de un comprimido.
- 30
14. Cantidad eficaz de minoxidil para su uso en el tratamiento o la prevención de efluvio telógeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el sujeto es hembra.

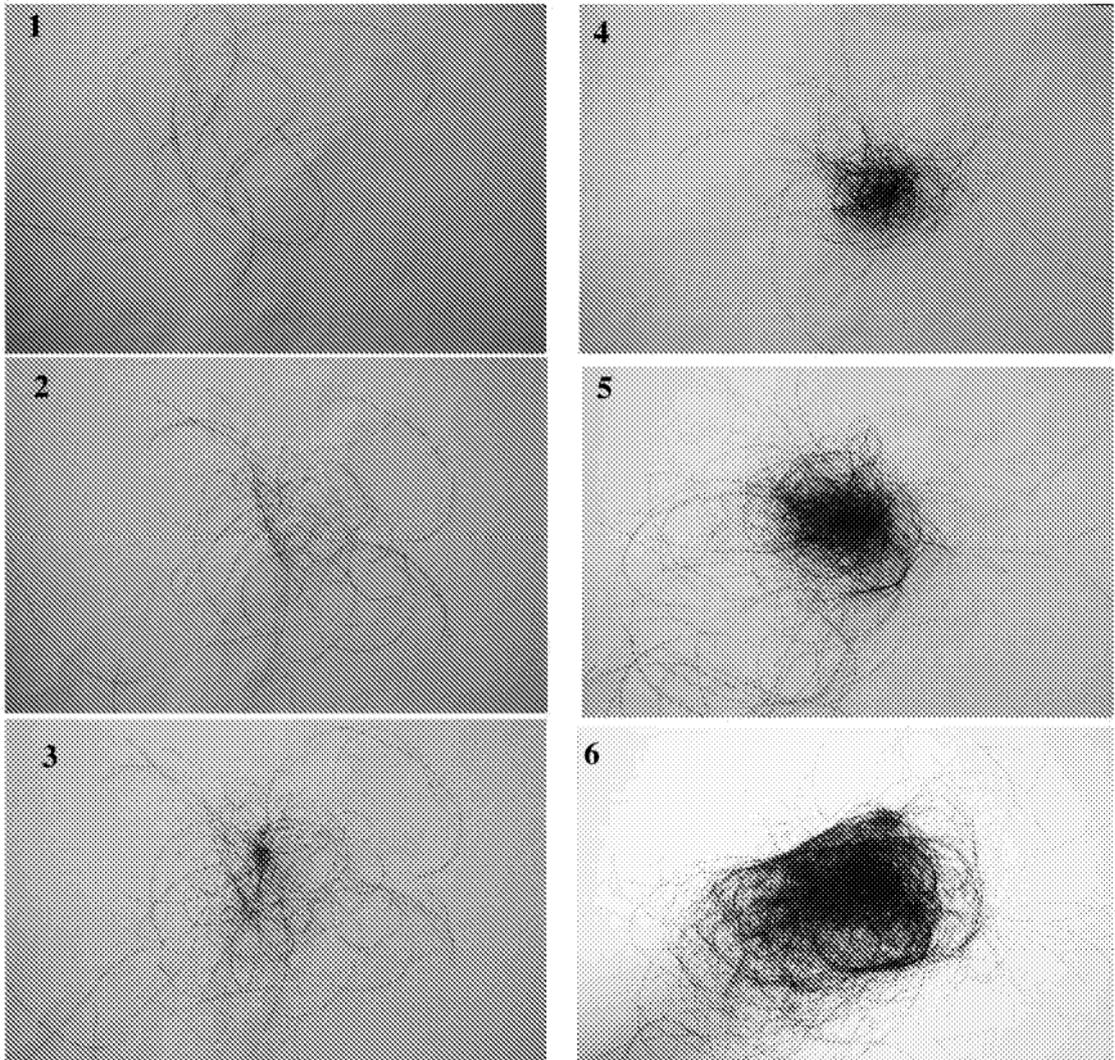
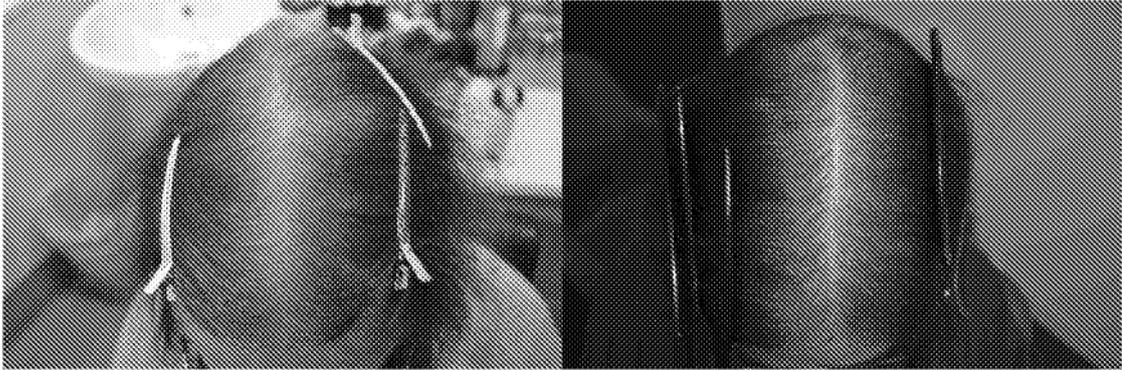
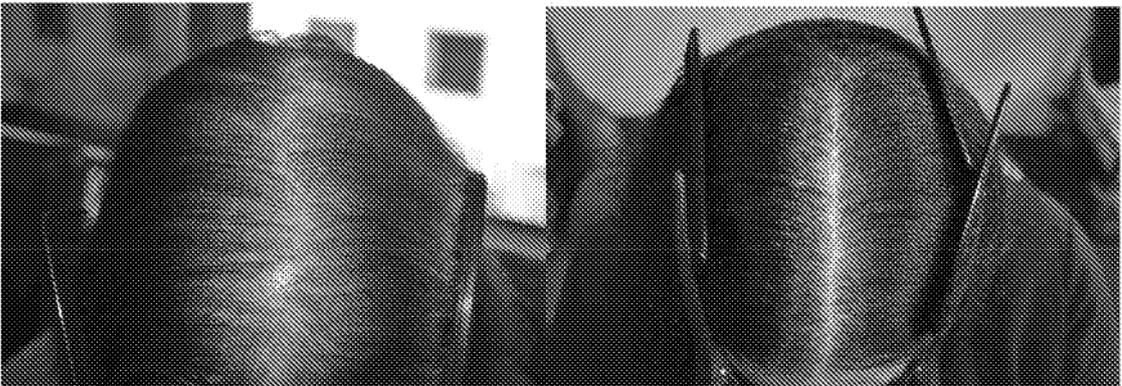


Figura 1

Paciente 1



Paciente 2



Paciente 3

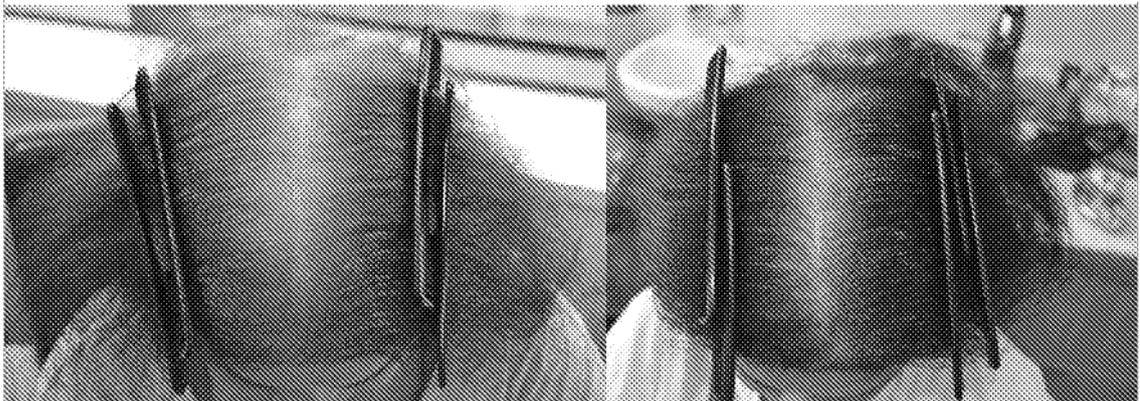


Figura 2

Paciente 4

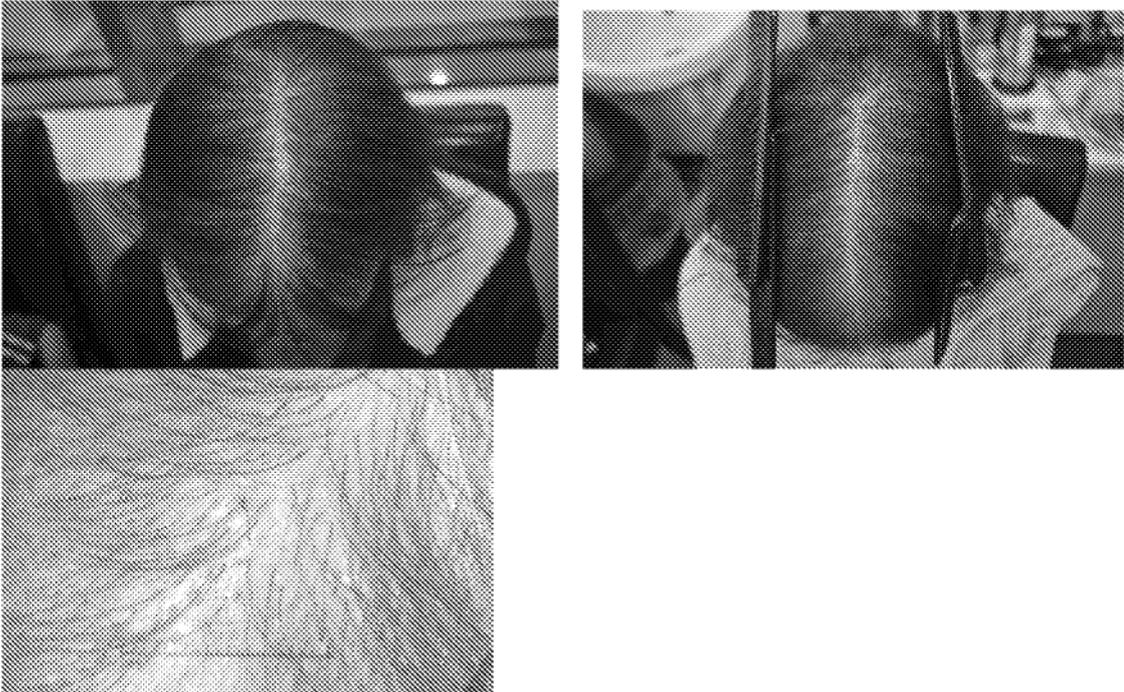


Paciente 5



Figura 3

Paciente 6



Paciente 7

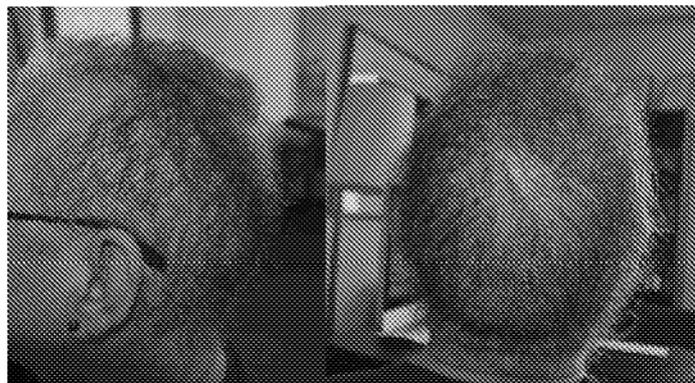


Figura 4

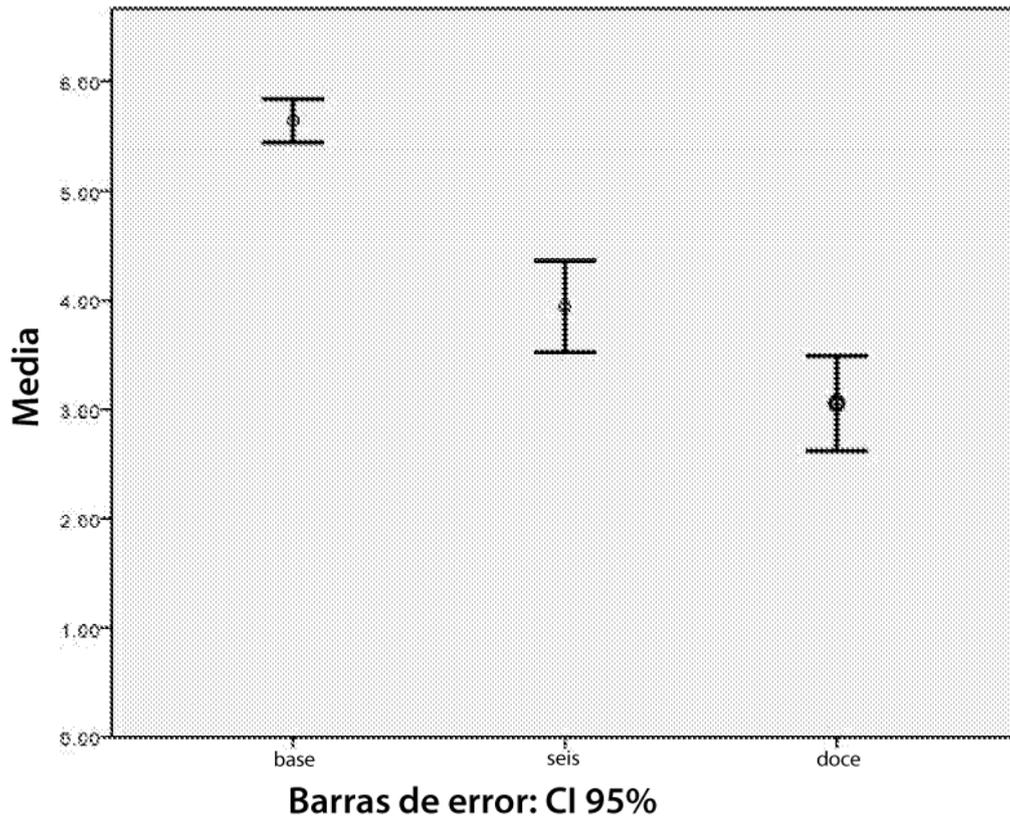


Figura 5

Paciente 8



Figura 6

Paciente 9



Figura 7

Paciente 10



Paciente 11



Figura 8

Paciente 12



Paciente 13



Figura 9

Paciente 14



Paciente 15

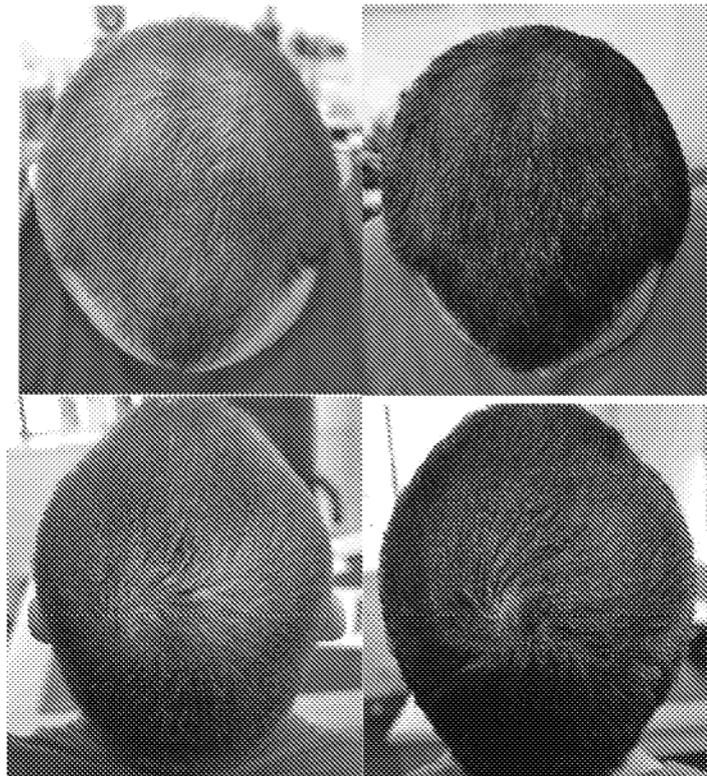


Figura 10