

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 896 268**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06	(2006.01) A61K 8/81	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01) A61K 8/894	(2006.01)
A61K 9/127	(2006.01) A61Q 7/00	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01) A61K 31/473	(2006.01)
A61K 47/24	(2006.01) A61K 47/08	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01)	
A61K 47/10	(2007.01)	
A61K 8/55	(2006.01)	
A61K 8/14	(2006.01)	
A61K 8/63	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2018 PCT/US2018/057861**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2019 WO19084503**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2018 E 18801196 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.09.2021 EP 3700506**

54 Título: **Fórmulas tópicas para el tratamiento de trastornos dermatológicos que incluyen la calvicie de patrón masculino**

30 Prioridad:

27.10.2017 US 201762577869 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2022

73 Titular/es:

**XYON HEALTH INC. (100.0%)
600-1001 West Broadway
Vancouver, BC V6H 4B1, CA**

72 Inventor/es:

**HASSON, VICTOR y
CASTIGLIONE, MAURO**

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 896 268 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

Fórmulas tópicas para el tratamiento de trastornos dermatológicos que incluyen la calvicie de patrón masculino

5 Antecedentes de la invención

Campo técnico

10 La presente invención se refiere a formulaciones tópicas liposomales que comprenden finasterida o dutasterida atrapada en liposomas, métodos para preparar tales formulaciones y tales formulaciones para su uso en el tratamiento de la alopecia androgénica (calvicie de patrón masculino).

Descripción de la técnica relacionada

15 El patrón de pérdida de cabello tanto en hombres como en mujeres puede ser androgénica. Generalmente, se cree que las hormonas sexuales masculinas juegan un papel importante en la salud de los folículos pilosos. Los folículos pilosos contienen receptores de andrógenos que se unen a los andrógenos; los complejos resultantes podrían causar la miniaturización de los folículos pilosos y reducir los nutrientes que se suministran a los tallos del cabello.

20 Como tal, los antiandrógenos pueden usarse para el manejo de la caída del cabello. Por ejemplo, la finasterida es el ingrediente activo en una formulación oral (comercializada bajo la marca Propecia®) para tratar la calvicie de patrón masculino. El mecanismo de acción de finasterida es la inhibición de la 5- α -reductasa, la enzima que convierte la testosterona en un andrógeno más potente, la dihidrotestosterona (DHT). La finasterida oral puede reducir de manera efectiva los niveles de DHT en el cuero cabelludo, lo que puede detener la progresión de la caída del cabello o promover el crecimiento de cabello nuevo.

30 Aunque la finasterida oral puede usarse para tratar de manera efectiva la caída del cabello en los hombres, está asociada con una serie de importantes efectos secundarios sistémicos indeseables, que a su vez pueden conducir a inconformidades en el paciente. Por ejemplo, el uso de finasterida oral se relaciona con libido baja, disfunción eréctil, disminución de la excitación y problemas con el orgasmo. Ver, por ejemplo, Irwig, MS, Kolukula, SJ Sex. Med. 8(6), 1747-53 (2011). Generalmente, la supresión de la DHT sérica es un marcador de estos y otros efectos secundarios indeseables.

35 Según los primeros estudios de la finasterida, la aparición de efectos secundarios de disfunción sexual entre usuarios de finasterida era de alrededor del 2 %, y parecía revertirse al suspender el fármaco. Sin embargo, durante los últimos 10 años, la evidencia acumulada sugiere que la incidencia de disfunción eréctil entre los usuarios es mucho mayor que el 2 % que revelaban los estudios anteriores. Además, hay evidencia de disfunción eréctil permanente en ciertas personas, una condición conocida como "síndrome post-finasterida". (PFS)

40 Se conocen en la técnica algunas composiciones tópicas que contienen finasterida. Por ejemplo, se informó de una formulación de solución tópica (conocida como P-3074) que contiene 0,25 % p/p de finasterida y que emplea tecnología de formación de película con hidroipropil quitosano (HPCH) (Caserini y otros. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2016, 54:19-27). Sin embargo, se encontró que el P-3074 reduce la DHT sérica de una manera fuertemente dependiente de la dosis. En algunas dosis, el P-3074 suprimió la DHT sérica (cuando se comparó con la línea de base previa al tratamiento) en un grado igual (o en algunos casos, superior) al observado con la terapia convencional con finasterida oral. Además, no está claro qué dosis de P-3074 se requiere para tratar de manera efectiva la alopecia androgénica. El documento CN 106361703 describe liposomas de finasterida en un gel de carbómero.

50 En consecuencia, existe la necesidad en la técnica de una composición que pueda suministrar ingredientes farmacéuticos activos (IFA) por vía tópica a la piel mientras se minimiza la absorción de los mismos por el suero.

Breve resumen

55 En la presente descripción se describen formulaciones farmacéuticas para uso dermatológico tópico. Las formulaciones son particularmente adecuadas como depósito local para la liberación sostenida y/o lenta de un ingrediente farmacéutico activo (IFA), en particular, un agente dérmicamente activo, que es la finasterida o la dutasterida.

60 Las formulaciones tópicas descritas en la presente descripción son particularmente adecuadas para tratar la calvicie de patrón masculino. Aunque los receptores de andrógenos están presentes en el cuero cabelludo en general, se encuentran en concentraciones más altas en el cuero cabelludo calvo (por ejemplo, en folículos más pequeños) que en el cuero cabelludo no calvo. Por tanto, el suministro muy localizado de inhibidores de la 5- α -reductasa al cuero cabelludo calvo puede ser efectivo para detener, retrasar o revertir la caída del cabello. Las formulaciones tópicas descritas en la presente descripción proporcionan un efecto de depósito por el cual los inhibidores de la 5- α -reductasa se retienen en gran medida en las capas exteriores de la piel, por ejemplo, epidermis y parte de la dermis,

que no están tan bien vascularizadas como las partes más profundas de la piel, lo que da como resultado concentraciones séricas significativamente más bajas de los inhibidores de la α -reductasa en comparación con el tratamiento oral o los tratamientos tópicos conocidos que tienen los mismos inhibidores. A su vez, las concentraciones séricas más bajas de los inhibidores de la α -reductasa se correlacionan con la reducción de la supresión sérica de DHT (es decir, concentraciones séricas más altas de DHT). Dada la asociación de la supresión de DHT sérica con una serie de efectos adversos (por ejemplo, disfunción sexual), estas formulaciones tópicas ofrecen un perfil de riesgo-beneficio más favorable en comparación con las correspondientes formulaciones orales o composiciones tópicas (como el P-3074) debido a la minimizada exposición sistémica resultante.

Por tanto, la invención proporciona una formulación tópica liposomal, que comprende: una pluralidad de liposomas; una matriz de gel acuoso en la que se dispersa la pluralidad de liposomas, en donde la matriz de gel acuosa comprende un agente gelificante, un compuesto de silicona soluble en agua que es silicona PEG-X en donde X es un número entero de 6-20 o una PPG-X-silicona en donde X es un número entero de 8-20, un agente formador de película que es un compuesto de polisilsesquioxano a una concentración de 1-20 % en peso de la composición total, y agua; y finasterida o dutasterida atrapados en los liposomas. Preferentemente, el agente formador de película es poli(metilsilsesquioxano).

La invención proporciona además la formulación tópica liposomal para su uso en el tratamiento o prevención de la alopecia androgénica (calvicie de patrón masculino).

La invención proporciona además un método para preparar la formulación tópica liposómica, que comprende: formar una pluralidad de liposomas; y mezclar los liposomas con un agente gelificante, un compuesto de silicona soluble en agua que es una silicona PEG-X en donde X es un número entero de 6-20 o una silicona PPG-X en donde X es un número entero de 8-20, un agente formador de película que es un compuesto de polisilsesquioxano a una concentración de 1-20 % en peso de la composición total, y finasterida o dutasterida, en donde la finasterida o la dutasterida quedan atrapadas en los liposomas.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

En las figuras, números de referencia idénticos identifican elementos similares. Los tamaños y posiciones relativas de los elementos en las figuras no están necesariamente dibujados a escala y algunos de estos elementos se amplían y colocan para mejorar la legibilidad de la figura. Además, las formas particulares de los elementos dibujados no pretenden transmitir ninguna información con respecto a la forma real de los elementos particulares, y se seleccionan únicamente para facilitar su reconocimiento en las figuras.

La Figura 1 ilustra la concentración plasmática media de finasterida en los puntos de tiempo posteriores a la administración tópica de una composición de finasterida al 2,5 % p/p de acuerdo con una modalidad de la presente descripción.

La Figura 2 muestra una comparación de la concentración sérica de DHT antes del tratamiento y en T0 (es decir, predosis) de la 3a semana de tratamiento.

La Figura 3 muestra la concentración plasmática media de DHT durante una evolución temporal de 24 horas.

La Figura 4 representa los perfiles de penetración de finasterida a través de la epidermis humana mediante el uso de tres tipos de formulaciones.

Las figuras 5A-I representan el crecimiento del cabello del cuero cabelludo en sujetos antes y después de la administración tópica de una formulación de finasterida (2,5 % p/p) De acuerdo con una modalidad de esta descripción. Más específicamente, la Figura 5A representa un sujeto a los 0 meses y después de 6 meses de tratamiento. La Figura 5B representa un sujeto a los 0 meses y después de 7 meses de tratamiento. La Figura 5C representa un sujeto a los 0 meses y después de 13 meses de tratamiento. La Figura 5D representa un sujeto a los 0 meses y después de 24 meses de tratamiento. La Figura 5E representa un sujeto a los 0 meses y después de 6 meses de tratamiento. La Figura 5F representa un sujeto a los 0 meses y después de 12 meses de tratamiento. La Figura 5G representa un sujeto a los 0 meses y después de 6 meses de tratamiento. La Figura 5H representa un sujeto a los 0 meses y después de 6 meses de tratamiento. La Figura 5I representa un sujeto a los 0 meses y después de 14 meses de tratamiento.

Descripción detallada

En la presente descripción se describen formulaciones tópicas liposomales capaces de una liberación lenta, altamente localizada, de un IFA que es finasterida o dutasterida. Ventajosamente, debido al efecto de depósito local y la función de barrera proporcionada por los componentes silicónicos de las formulaciones en la presente descripción, el IFA penetra a través del estrato córneo de la epidermis y queda confinado en gran medida a la epidermis y la dermis. Como resultado, se puede mantener una concentración local (piel) terapéuticamente efectiva del IFA y se minimiza la exposición sistémica del IFA. Como resultado, las formulaciones tópicas liposomales proporcionan un efecto terapéutico al tiempo que reducen o eliminan los efectos secundarios asociados con la exposición sistémica, tales como disfunción eréctil, disfunción sexual y similares.

Pueden estar presentes aditivos opcionales en las formulaciones tópicas descritas en la presente descripción. Estos

aditivos sirven como solventes, cosolventes, humectantes, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, estabilizadores, potenciadores de la penetración y similares.

Las formulaciones tópicas tienen la consistencia y capacidad de esparcimiento de un gel o loción. Las formulaciones tópicas también pueden estar en forma de crema, spray, espuma, suero y similares.

Estos y otros aditivos opcionales se describen con más detalle a continuación.

Liposomas

Los liposomas son pequeñas vesículas que comprenden lípidos anfífilos dispuestos en bicapas. Los liposomas pueden contener varias bicapas lipídicas concéntricas separadas por canales acuosos (vesículas multilaminares o VML) o, alternativamente, pueden contener una sola bicapa de membrana (vesículas unilaminares), que pueden ser pequeñas vesículas unilaminares (PVU) o grandes vesículas unilaminares (GVU).

Los lípidos formadores de vesículas son preferentemente lípidos que tienen dos cadenas hidrocarbonadas, típicamente cadenas de acilo y un grupo de cabeza polar. Existe una variedad de lípidos formadores de vesículas sintéticos y lípidos formadores de vesículas de origen natural, que incluyen los fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico, fosfatidilinositol y esfingomielina, donde las dos cadenas hidrocarbonadas tienen típicamente entre aproximadamente 12-40 o más típicamente 14-22 átomos de carbono de longitud. Las cadenas de hidrocarburos pueden contener diversos grados de insaturación (es decir, de 0 hasta 6 dobles enlaces). Las dos cadenas de hidrocarburos (o cadenas grasas) están unidas covalentemente a un grupo de cabeza polar, que típicamente comprende un resto ionizado como fosfato o amonio. Los lípidos y fosfolípidos descritos anteriormente pueden obtenerse comercialmente o prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Otros lípidos adecuados incluyen glicolípidos y esteroides tales como el colesterol.

En una modalidad preferida, el lípido formador de vesículas es lecitina, un compuesto anfílico derivado típicamente de tejidos animales y vegetales (por ejemplo, yema de huevo o frijol de soja). En general, la lecitina incluye un diglicérido de dos ácidos grasos tales como los ácidos esteárico, palmítico y oleico. El diglicérido está acoplado (a través del tercer grupo hidroxilo) a un ácido fosfórico, que incorpora un resto colina. Los lípidos del grupo de la lecitina también se denominan comúnmente fosfatidilcolinas. La lecitina se puede hidrogenar de forma controlada para producir lecitina hidrogenada. En algunas modalidades, la lecitina es una lecitina hidrogenada, por ejemplo, Lecinol S-10 (Nikkol Group, Nikko Chemical Co., Ltd.).

En un medio acuoso, las moléculas de lípidos anfífilos se disponen espontáneamente en vesículas que tienen una membrana bicapa que define un compartimento interior acuoso. Compuesto por dos monocapas lipídicas, la membrana bicapa tiene una región hidrófoba en donde las colas de las dos monocapas lipídicas se orientan hacia el centro de la bicapa y una región hidrófila en donde las cabezas de la monocapa lipídica se orientan hacia el interior acuoso de las vesículas y hacia el medio acuoso en el que se dispersan los liposomas.

La cantidad del lípido formador de vesículas en un medio acuoso debe alcanzar una concentración crítica para formar liposomas estables. Típicamente, la lecitina puede estar presente en una cantidad del 0,1-5 % (p/p) del peso total de la formulación tópica. Más típicamente, la cantidad puede estar en el intervalo de 0,1-4 %, 0,1-3 %, 0,1-2 %, 0,1-1 % y 0,5-1 % y similares.

Ingrediente farmacéutico activo (IFA)

Los liposomas son capaces de solubilizar tanto compuestos solubles en agua como solubles en lípidos, lo que los convierte en portadores efectivos de IFA. Un IFA dado, en dependencia de su solubilidad en agua o lípidos, puede quedar atrapado en el compartimento interior acuoso, la bicapa lipídica o ambos de acuerdo con el coeficiente de reparto. Los IFA polares (por ejemplo, sales) son hidrófilos y quedan atrapados en gran parte en el compartimento acuoso; mientras que los IFA no polares quedan atrapados en gran medida en la bicapa lipídica.

Los liposomas son estructuras dinámicas. El IFA atrapado, ya sea en el interior acuoso o en la bicapa lipídica, se puede liberar de forma lenta o controlada.

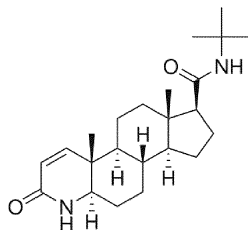
En diversas modalidades, los IFA adecuados son agentes activos tópicamente que tratan o reducen los síntomas de diversos trastornos dermatológicos. Ejemplos de IFA incluyen, sin limitación, un agente antifúngico, un antibiótico, un vasodilatador antihipertensivo, un esteroide, un agente anti-acné, un agente antiinflamatorio tópico o sus combinaciones.

El IFA es finasterida o dutasterida, que son inhibidores de la 5- α -reductasa. La 5- α -reductasa tiene tres isoformas, todas involucradas en la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT). Por tanto, los inhibidores de la 5- α -reductasa son efectivos para reducir los niveles de DHT en el cuero cabelludo y detener la caída del cabello.

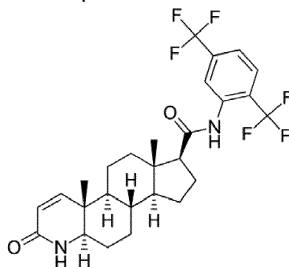
La finasterida y la dutasterida son compuestos esteroideos, que son altamente lipofílicos y pueden quedar atrapados

de manera efectiva en las bicapas lipídicas de los liposomas de las formulaciones tópicas descritas en la presente descripción y liberarse de una manera muy localizada.

La finasterida (estructura mostrada a más abajo) inhibe selectivamente la 5- α -reductasa de Tipo II y Tipo III, típicamente mediante la reducción de los niveles de DHT en suero en aproximadamente un 65-70 % después de la administración oral sostenida. Debido a que la finasterida no inhibe la 5- α -reductasa de tipo I, no suprime por completo la producción de DHT.



La dutasterida (estructura que se muestra más abajo) inhibe las tres isoformas de la 5- α -reductasa y es capaz de suprimir hasta el 99 % de la producción de DHT después de la administración oral sostenida.



El IFA se puede cargar en una cantidad adecuada en dependencia de su eficacia, en concentraciones adecuadas para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno particular. Se puede cargar un inhibidor de 5- α -reductasa a aproximadamente 0,5-5 % (p/p) del peso total de la formulación tópica. Con mayor preferencia, la cantidad está en el intervalo de 0,5-4 %, 0,5-3 %, 1-4 %, 1-3 %, 2-5 %, 2,5-4 %, 4-5 % y similares. En modalidades preferidas, la finasterida o la dutasterida están presentes en un 2,5 % (p/p) del peso total de la formulación tópica.

Agente Gelificante

Un agente gelificante es un polímero hidrófilo que es insoluble en agua, pero que puede absorber agua e hincharse hasta 1000 veces su volumen original. El agente gelificante, que absorbió agua y se hinchó hasta formar un gel, proporciona una matriz en la que los liposomas pueden dispersarse uniformemente.

Los agentes gelificantes adecuados incluyen, por ejemplo, goma arábica, ácido alginico, bentonita, Carbopols (ahora conocidos como carbómeros), polímeros a base de celulosa, gelatina, poloxámeros (Pluronic), alcohol polivinílico, alginato de sodio, tragacanto y goma xantana.

En modalidad preferida, el agente gelificante es un carbómero, que se refiere a una clase de polímeros de ácido acrílico o acrilato (ésteres de ácido acrílico) reticulados por, por ejemplo, divinil glicol y éteres de polialqueno. Los carbómeros absorben agua fácilmente sin disolverse en agua. La estructura reticulada permite que el polímero se hinche y forme una consistencia similar a un gel. Los ejemplos de polímeros de poliácrilato incluyen, sin limitación, polímeros cruzados de poliácrlonitrilo, ácido poliácrlílico y acrilato de alquilo. Los polímeros de poliácrlato también incluyen, pero no se limitan a, polímeros cruzados de ácido poliácrlílico, ácido polimetacrílico, metacrílico de polimetilo, acrilato de poli butilo, acrilato de poli 2-etilhexilo o acrilato de poli(alquilo C10-C30). En determinadas modalidades, el polímero de acrilato comprende un polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-C30, por ejemplo, Carbopol Ultrez® 21 (Lubrizol Advanced Materials, Inc.).

En otras modalidades, se usan polímeros a base de celulosa tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa como agentes gelificantes.

Los agentes gelificantes se usan en concentraciones de 0,5 % a 10 % en peso, en dependencia del agente y la viscosidad del objetivo de la formulación. Para los carbómeros (por ejemplo, Carbopol Ultrez® 21), la cantidad en peso de la formulación tópica total es de aproximadamente 0,1-5 %. Más típicamente, la cantidad está en el intervalo de 0,5-4 %, 0,1-4 %, 0,1-3 %, 0,5-2 %, 0,5-1 % y similares. En modalidades preferidas, el carbómero puede estar presente en un 0,8 % (p/p) del peso total de la formulación tópica.

Compuestos de Silicona Solubles en Agua

La silicona, también conocida como polisiloxano, es una clase de polímero de organosilicio que tiene una pluralidad de enlaces silicio-carbono y enlaces siloxano (-Si-O-Si-) en la cadena principal del polímero. El polisiloxano es típicamente un polímero lineal, pero puede modificarse para contener ramificaciones o colgantes de otros restos químicos o polímeros.

La silicona más común es el poli(dimetilsiloxano), o PDMS o dimeticona, que tiene la siguiente estructura:



en donde n es un número entero y el número n determina el peso molecular, la viscosidad y la densidad del polidimetilsiloxano.

El PDMS sin modificar es altamente hidrófobo y no es compatible con una formulación de base acuosa. Sin embargo, el PDMS (u otros polisiloxanos) se pueden modificar para contener colgantes hidrófilos o grupos de protección. Dichos grupos hidrófilos incluyen, por ejemplo, polioles tales como polietilenglicol (PEG) y polipropilenglicol (PPG). Ejemplos de siliconas modificadas solubles en agua incluyen siliconas modificadas con PEG o siliconas modificadas con PPG.

Los restos PEG o PPG se pueden unir a una o más de cualquiera de las unidades repetidas al reemplazar a uno o más grupos metilo o al acoplarse a un grupo metilo modificado que tiene grupos reactivos tales como hidroxilo. Los restos PEG o PPG también pueden reemplazar uno o ambos grupos metilos finales del PDMS. A medida que aumenta el número de unidades de óxido de etileno u óxido de propileno unidas a la cadena del PDMS, aumenta la hidrofilicidad y el PDMS modificado se vuelve cada vez más soluble en agua. La hidrofilicidad se puede medir mediante el número de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB). Como se usa en la presente descripción, el término "compuesto de silicona soluble en agua" se refiere a una silicona que tiene un HLB de al menos 10.

Como se usa en la presente descripción, el peso molecular de la porción de silicona del compuesto de silicona soluble en agua es menos de 10 000, y con mayor preferencia, menos de 8 000 o menos de 6 000. En diversas modalidades, n está en el intervalo de 20-100, con mayor preferencia, 20-80, o con mayor preferencia aún, 30-60.

La silicona soluble en agua está representada por silicona PEG-X, en donde X es un número entero de 6-20, preferentemente 8-20, o silicona PPG-X, en donde X es un número entero de 8-20, en donde X representa el número de unidades óxido de etileno. Con mayor preferencia, X es 8-15.

En una modalidad preferida, el compuesto de silicona soluble en agua es PEG-8 dimeticona, por ejemplo, Silwax® WS-4 (Siltech Corporation, Toronto, Ontario).

En otras modalidades, el compuesto de silicona soluble en agua es Bis-PEG-18 metil éter dimetilpolisiloxano, en donde los dos grupos de remate de la cadena de polisiloxano son PEG-18 (18 unidades de óxido de etileno).

El compuesto de silicona soluble en agua se usa a concentraciones de 0,5-20 % o con mayor preferencia 5-20 % (p/p) del peso total de la formulación tópica. En diversas modalidades, la cantidad de compuesto de silicona soluble en agua está en el intervalo de 5-15 %, o de 5-10 % o de 8-15 % o de 8-10 % y similares. En modalidades preferidas, la PEG-8 dimeticona puede estar presente al 10 % (p/p) del peso total de la formulación tópica.

Agentes formadores de película

Como se usa en la presente, "agentes formadores de película" se refiere a polímeros u oligómeros orgánicos o inorgánicos, o copolímeros orgánicos-inorgánicos que son capaces de formar una película o malla cohesivas. Los agentes formadores de película usados en la presente invención son compuestos de polisilsesquioxano.

Un compuesto de polisilsesquioxano es un polímero de siloxano ramificado que tiene fórmula química $[\text{RSiO}_{3/2}]_n$, en donde n es un número entero mayor que cero y R es en cada caso independientemente H, alquilo, arilo, hidroxilo o alcoxi.

Como se usa en la presente, n es típicamente un número entero hasta 100.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado ramificado o de cadena lineal, que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no tiene insaturaciones, tiene de uno a ocho átomos de carbono y que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. Preferentemente, el radical alquilo tiene de uno a ocho átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares.

Como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los

propósitos de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o puenteados. Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ en donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono.

Los compuestos de polisilsesquioxano adoptan generalmente una estructura similar a una jaula o una escalera con enlaces Si-O-Si. En una modalidad preferida, el compuesto de polisilsesquioxano es un poli(alquilsilsesquioxano). Con mayor preferencia, el compuesto de polisilsesquioxano es poli(metilsilsesquinoxano) (es decir, R es metilo), que está disponible comercialmente con la marca Gransil PSQ® (Grand Industries, Inc., Elmwood Park, NJ).

Los compuestos de polisilsesquioxano son polímeros formadores de película especialmente preferidos. Cuando se aplica tópicamente (incluso en el cuero cabelludo), un compuesto de polisilsesquioxano, solo o junto con la silicona soluble en agua, es capaz de formar una barrera, lo que ralentiza la penetración y difusión del IFA. Se cree que el compuesto de polisilsesquioxano forma una estructura de malla 3D cuando se aplica a la piel. La estructura de malla sirve para atrapar los liposomas en una cubierta similar a una máscara del cuero cabelludo. El IFA (por ejemplo, finasterida) se libera de forma controlada en la piel, donde posteriormente se retiene. Solo cantidades muy pequeñas de finasterida pueden penetrar completamente a través de la piel.

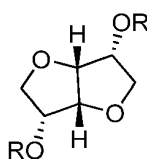
El compuesto de polisilsesquioxano está presente en concentraciones de 1-20 % (p/p) del peso total de la formulación tópica. En diversas modalidades, la cantidad de silicona soluble en agua está en el intervalo de 1-10 %, o 5-10 %, o 1-5 % o 10-20 % y similares. En una modalidad preferida, el compuesto de polisilsesquioxano es Gransil PSQ®. Con mayor preferencia, el Gransil PSQ® está presente al 5 % (p/p) del peso total de la formulación tópica.

Aditivos Opcionales

Los solventes y cosolventes adecuados para la formulación tópica incluyen, sin limitación, uno o más alcoholes o isosorbida.

Los solventes alcohólicos pueden ser cualquier solvente que tenga al menos un grupo hidroxilo. Los solventes alcohólicos pueden ser miscibles tanto con agua como con sustancias orgánicas (como silicona PEG y polisilsesquioxano). El solvente alcohólico puede ser, sin limitación, propanodiol, fenoxietanol, aminometilpropanol y similares.

El aditivo opcional puede incluir además isosorbida, que es un solvente versátil compatible tanto con agua como con solventes orgánicos. Isosorbida se refiere a un compuesto que tiene la siguiente estructura:



en donde R es en cada aparición, independientemente H o C_1-C_6 alquilo. Cuando en cada caso R es metilo, el compuesto anterior es dimetil disosorbida (o DMI), que está disponible comercialmente con el nombre comercial Gransolve® DMI (Grant Industries, Elmwood Park, NJ).

El aditivo opcional puede incluir además un humectante, que ayuda a reducir la pérdida de humedad después de la aplicación tópica. Un ejemplo de una clase adecuada de humectante son los derivados de glicerilo, que se refieren a compuestos derivados del glicerol (1,2,3-propanotriol), en donde uno o más de los hidrógenos de los grupos hidroxilo del glicerol se reemplazan por una cadena lineal o ramificada de alquilo, alqueno o alquino. Los derivados de glicerilo incluyen mono, di y triésteres de glicerina, por ejemplo, caprilato de glicerilo (caprilil glicol), etilhexilglicerina y mezclas de los mismos. En algunas modalidades, el derivado de glicerilo es caprilil glicol, por ejemplo, Neofect® 403 (IMCD NV, Rotterdam, Países Bajos).

En otras modalidades, las composiciones incluyen opcionalmente uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio, tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

En otras modalidades, las composiciones incluyen uno o más tensioactivos para mejorar la estabilidad física o para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites

vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (60); y alquiléteres de polioxietileno y alquilfenil éteres, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

- 5 Otras modalidades más de la composición incluyen uno o más antioxidantes para mejorar la estabilidad química cuando sea necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, solo a manera de ejemplo, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, vitamina E, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

Método para preparar la formulación tópica

- 10 La formulación tópica de la presente descripción se puede preparar secuencialmente formando primero los liposomas y luego la matriz de gel. Los lípidos formadores de vesículas se mezclan con agua mientras se agita, de manera que los lípidos se forman en liposomas bajo la fuerza de cizallamiento de la mezcla. A esta mezcla, se pueden añadir un agente gelificante, un compuesto de silicona soluble en agua y un compuesto de polisilsesquioxano con agitación, hasta que se forme una formulación homogénea y uniforme.

- 15 Pueden añadirse aditivos opcionales adicionales en cualquier punto del proceso, preferentemente después de la formación del liposoma.

- 20 Como se analiza en la presente descripción, se puede formar una formulación de base tópica liposomal sin el IFA. La formulación base toma la forma y la consistencia de un gel y, posteriormente, se puede cargar con uno o más IFA.

- 25 Alternativamente, el IFA se carga durante la formación del liposoma o después de la formación del liposoma, pero antes de la formación de la matriz de gel (es decir, antes de agregar un agente gelificante).

- Los componentes de silicona, incluido el compuesto de silicona soluble en agua y, si está presente, un compuesto de polisilsesquioxano, se pueden añadir a los liposomas (con o sin IFA). Estos componentes de silicona son compuestos formadores de película y contribuyen al efecto de depósito de la liberación de IFA de la formulación tópica.

30 Uso de la Formulación Tópica

- La formulación tópica descrita en la presente descripción se puede aplicar a la piel, incluido el cuero cabelludo, de un sujeto. "Sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Los métodos descritos en la presente descripción pueden ser útiles en terapia humana y en aplicaciones veterinarias. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero y, en algunas modalidades, el sujeto es un ser humano.

- 40 Como se analiza en la presente descripción, debido al efecto de depósito, el IFA puede liberarse lentamente y de una manera muy localizada. En particular, como se demostró en los Ejemplos en los que se ensayaron formulaciones tópicas cargadas con finasterida para la penetración y retención de la piel, se observó que la formulación de acuerdo con la presente descripción dio como resultado una concentración plasmática en estado estacionario de aproximadamente 1,5 a 5,5 veces menor que formulaciones tópicas conocidas sin componentes silicónicos. También se observó que el flujo y la cantidad de finasterida que impregnaba la piel pueden reducirse en gran medida para las formulaciones preparadas de acuerdo con las modalidades de la presente descripción.

- 45 En algunas modalidades, la composición se administra en dosis múltiples. En algunas modalidades la dosificación puede ser una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces al día. En otras modalidades, la dosificación puede ser aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana, o una vez cada dos días. En otra modalidad más, la administración continúa por más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, se lleva a cabo una dosificación continua y se mantiene por el tiempo que sea necesario. Por ejemplo, en una modalidad, una composición de una cualquiera de las modalidades anteriores se administra una vez al día durante 3 semanas.

- 50 La administración de la composición puede continuar tanto tiempo como sea necesario. En algunas modalidades, una composición se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 o 28 días. En algunas modalidades, una composición se administra crónicamente de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades crónicas.

- 60 Una condición o trastorno dermatológico que puede abordarse o tratarse por las formulaciones tópicas es la alopecia androgénica (calvicie de patrón masculino).

Ejemplos

Ejemplo 1

- 65 Preparación de composición tópica de finasterida al 2,5 % p/p

Se cargó un turboemulsionante desinfectado con agua, seguido de Lecinol S-10. La mezcla resultante se agitó a alta velocidad durante 10 minutos a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la agitación, la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 60 minutos adicionales a 70 °C. Se añadió Carbopol Ultrez® 21 y la mezcla resultante se agitó a velocidad media a 70 °C durante 10 minutos y se dejó reposar a una temperatura de 70 °C durante 30 minutos, asegurando que el polímero de acrilato se solvata. A la mezcla se le añadió una solución de finasterida en 1,3-propanodiol y la mezcla resultante se agitó a alta velocidad durante 10 minutos a 70°C. Mientras se mantenía la agitación, se dejó enfriar la mezcla a 30°C y se añadieron secuencialmente Neofect® 403, fenoxietanol, Silwax® WS y dimetil isosorbida. A la mezcla homogénea resultante se le añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol seguido de agitación a alta velocidad durante 10 minutos. A continuación, se añadió Gransil PSQ® a la mezcla, seguido de 10 minutos de agitación a alta velocidad para proporcionar un gel homogéneo.

La concentración final de cada componente respectivo se muestra en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1. Concentraciones de componentes para una composición tópica de finasterida al 2,5 % p/p

Componente (nombre comercial)	Concentración (% p/p)	Nombre INCI
Agua purificada	59,9	Agua
Lecinol S-10	0,5	Lecitina hidrogenada
Carbopol Ultrez® 21	0,8	Acrilatos/Polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30
Finasterida	2,5	-
1,3-propanodiol	10,0	Propanodiol
Neofect® 403	0,8	Caprilil Glicol/Caprilato de Glicerilo/Etilhexil Glicerina
Fenoxietanol	0,2	Fenoxietanol
Silwax WS®	10,0	PEG-8 Dimeticona
Gransolve® DMI	10,0	Dimetil isosorbida
AMP	0,3	(aminometil)propanol
Gransil PSQ®	5,0	Poli(metilsilsesquioxano)

Ejemplo 2

Preparación de la base de gel

Se cargó un turboemulsionante desinfectado con agua, seguido de Lecinol S-10. La mezcla resultante se agitó a alta velocidad durante 10 minutos a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la agitación, la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 60 minutos adicionales a 70 °C. Se añadió Carbopol Ultrez® 21 y la mezcla resultante se agitó a velocidad media a 70 °C durante 10 minutos y se dejó reposar a una temperatura de 70 °C durante 30 minutos, para lograr la solvatación del polímero de acrilato. Mientras se mantenía la agitación, se dejó enfriar la mezcla a 30 °C y se añadieron secuencialmente Neofect® 403, fenoxietanol, Silwax® WS y dimetil isosorbida. A la mezcla homogénea resultante se le añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol seguido de agitación a alta velocidad durante 10 minutos. Se añadió Gransil PSQ® a la mezcla, seguido de 10 minutos de agitación a alta velocidad para proporcionar un gel homogéneo. La concentración final de cada componente respectivo se muestra en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2. Concentraciones de componentes de una base de gel representativa

Componente (nombre comercial)	Concentración (% p/p)	Nombre INCI
Agua purificada	72,4	Agua
Lecinol S-10	0,5	Lecitina hidrogenada
Carbopol Ultrez® 21	0,8	Acrilatos/Acrilato de alquilo C 10-30
		Polímero cruzado
Neofect® 403	0,8	Caprilil Glicol/Caprilato de Glicerilo/Etilhexil Glicerina

(continuación)

Componente (nombre comercial)	Concentración (% p/p)	Nombre INCI
Fenoxietanol	0,2	Fenoxietanol
Silwax WS®	10,0	PEG-8 Dimeticona
Gransolve® DMI	10,0	Dimetil isosorbida
AMP	0,3	(aminometil)propanol
Gransil PSQ®	5,0	Poli(metilsilsesquioxano)

Ejemplo 3

Preparación del compuesto de gel tópico de finasterida 2,5 p/p

Se levigó una mezcla de finasterida (2,5 g) y la base de gel liposomal del Ejemplo 2 (2,5 g) (es decir, molturados juntos) a temperatura ambiente en un mortero electrónico (por ejemplo, Unguator E/S, Galenova, Inc., Saint-Hyacinthe, QC, Canadá) durante 5 minutos. Se añadió en porciones base de gel liposomal adicional (95 g) durante 10 minutos y se continuó la levigación hasta que se obtuvo una mezcla visualmente homogénea.

Ejemplo 4

Análisis farmacocinético de sujetos dosificados con una composición tópica de finasterida al 2,5 % p/p

Se realizó un estudio clínico farmacocinético (FC) y farmacodinámico (FD) para determinar si la formulación liposomal tópica del Ejemplo 3 (es decir, una composición liposomal tópica de finasterida al 2,5 % p/p) conduce a una exposición sistémica modesta de finasterida en sujetos humanos, y para determinar si la aplicación diaria de la formulación liposomal tópica del Ejemplo 1 en el cuero cabelludo durante tres semanas conduce a una atenuación de la reducción de dihidrotestosterona plasmática (DHT) observada con la terapia convencional con finasterida.

Bioanálisis

Se desarrollaron y evaluaron ensayos de cromatografía líquida de ultra alta resolución/espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS) para la cuantificación de finasterida y DHT en plasma humano.

El ensayo de finasterida empleó un estándar interno marcado con isótopos estables (deuterado) y se evaluó en un intervalo lineal de 0,05 ng/mL (límite inferior de cuantificación) a 50 ng/mL (coeficiente de determinación = 0,9985) mediante el uso de una curva de calibración de 8 puntos. La relación señal-ruido en el límite inferior de cuantificación fue > 10. Los estándares de control de calidad (CC) se prepararon mediante el uso de finasterida en plasma humano en blanco a concentraciones nominales de 0,2 ng/mL (CC bajo), 1 ng/mL (CC medio) y 40 ng/mL (CC alto). Los estándares de control de calidad se analizaron por cuadruplicado y la concentración de finasterida se interpoló a partir de la curva de calibración lineal mediante el uso de la metodología de relación de área de pico frente al estándar interno. Cada concentración calculada replicada estaba dentro de ± 13 % de la concentración nominal para cada uno de los estándares de CC bajo, medio y alto. También se inyectaron muestras en blanco a intervalos regulares para confirmar la ausencia de arrastre de analito. Por lo tanto, el ensayo se consideró calificado para la determinación precisa de finasterida en plasma humano.

El ensayo de DHT empleó un estándar interno marcado con isótopos estables (deuterado) y se evaluó en un intervalo lineal de 50 pg/mL (límite inferior de cuantificación) a 10 000 pg/mL (coeficiente de determinación = 0,9988) mediante el uso de una curva de calibración de 8 puntos. La relación señal-ruido en el límite inferior de cuantificación fue > 10. Los estándares de control de calidad (CC) se prepararon mediante el uso de DHT en plasma humano en blanco a concentraciones nominales de 50 pg/mL (CC bajo), 200 pg/mL (CC medio-bajo), 1 000 pg/mL (CC medio-alto) y 8 000 pg/mL (CC alto). Los estándares de control de calidad se analizaron por cuadruplicado y la concentración de DHT se interpoló a partir de la curva de calibración lineal mediante el uso de la metodología de relación de área de pico frente al estándar interno. Cada concentración calculada replicada estaba dentro de ± 14 % de la concentración nominal para cada uno de los estándares de CC bajo, medio y alto. También se inyectaron muestras en blanco a intervalos regulares para confirmar la ausencia de arrastre de analito. Por lo tanto, el ensayo se consideró calificado para la determinación precisa de DHT en plasma humano.

Diseño del Estudio

En un estudio controlado, a seis sujetos masculinos que no se trataron previamente con finasterida, y a un sujeto masculino previamente tratado con finasterida pero que había descontinuado la terapia con finasterida durante los siete días anteriores, se les realizó una extracción de sangre antes del tratamiento para establecer los niveles

basales de finasterida y DHT. No se detectó finasterida en los sujetos no tratados previamente; el sujeto tratado previamente tenía un nivel de finasterida inicial de $0,098^{ng/mL}$ donde el límite inferior de detección fue $0,05^{ng/mL}$. A los sujetos se les proporcionó la formulación del Ejemplo 3 y se les indicó que la aplicaran diariamente (como una capa fina) en el cuero cabelludo durante 20 días consecutivos. Luego se les indicó a los sujetos que regresaran a la clínica el día de su dosis final (es decir, Día 21). Después de tomar una muestra de sangre antes de la dosis, a los sujetos se les administró su dosis final (es decir, la 21^a). Se tomaron muestras de sangre 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis. Las muestras de sangre se procesaron a plasma y se almacenaron a $-80^{\circ}C$ antes del análisis UPLC/MS-MS.

Rendimiento del Ensayo y Control de Calidad

Se desarrolló un ensayo farmacocinético (FC) para detectar concentraciones de finasterida y dihidrotestosterona (DHT) en suero humano, respectivamente. El rendimiento del ensayo estuvo dentro de los criterios de aceptación estándar (es decir, linealidad de la curva de calibración, recuperación de estándares, sesgo de las muestras de CC en todo el intervalo operativo, etc.). Se observó que el Sujeto de Prueba 1 tenía una concentración sérica de finasterida previa a la prueba de $0,098^{ng/mL}$ ($98^{pg/mL}$), que se atribuyó a un lavado inadecuado previo al estudio. Todos los demás sujetos de prueba tenían concentraciones de finasterida por debajo del límite inferior de cuantificación (es decir, $< 50^{pg/mL}$) del ensayo, que se esperaba para las muestras previas a la prueba.

Análisis Farmacocinético de la Composición Tópica de Finasterida al 2,5 % p/p

Después de dosificar una vez al día durante 3 semanas con la composición liposomal tópica de finasterida al 2,5 % p/p del Ejemplo 3, se ensayaron los niveles en plasma para determinar la concentración sérica de finasterida. Los resultados indicaron que las concentraciones séricas de finasterida fueron constantes durante el intervalo de monitoreo FC de 24 horas (es decir, entre aproximadamente $4,31^{ng/mL}$ y $7,37^{ng/mL}$) y no mostró un aumento dramático (es decir, "pico") después de la dosis. Por el contrario, las formulaciones orales de finasterida típicamente muestran un aumento dramático en la concentración sérica de finasterida después de la dosificación. La concentración sérica estable en el tratamiento tópico indica una salida lenta y constante de finasterida de la piel al plasma. Estos datos reflejan el efecto de depósito o anclaje de la composición cuando se administra una composición liposomal tópica de finasterida al 2,5 % p/p. Es decir, la concentración de finasterida en la piel permanece muy localizada y el agente terapéutico (es decir, finasterida) se libera lentamente mientras que la concentración sérica de finasterida no muestra un aumento dramático o sustancial. Los resultados del estudio de evolución temporal se muestran a continuación en la Tabla 3 y en la Figura 1.

Tabla 3. Concentración sérica media de finasterida durante 24 horas en estado estacionario

Punto de tiempo (horas)	Concentración $\pm \sigma^{\dagger}$ (ng/mL)
0	$4,31 \pm 2,82$
1	$3,97 \pm 2,68$
2	$4,74 \pm 2,75$
4	$4,95 \pm 2,76$
8	$6,84 \pm 3,46$
24	$7,37 \pm 4,72$
$\dagger \sigma$ = desviación estándar	

El nivel de concentración plasmática individual más alto detectado fue $13,90^{ng/mL}$.

Análisis Farmacodinámico de la Composición Tópica de Finasterida al 2,5 % p/p

Después de 3 semanas de tratamiento como se describió anteriormente, se observó una reducción modesta en la concentración de dihidrotestosterona (DHT) en suero de $31\% \pm 21\%$ (intervalo: 0-53 %). A modo de comparación, la reducción típica de la concentración sérica de DHT para las formulaciones orales varía entre el 60 y el 70 %. Es decir, las presentes composiciones muestran una reducción aproximadamente 2 veces menor de la concentración sérica de DHT en comparación con la terapia con finasterida oral.

Los resultados se obtuvieron mediante la comparación de la concentración sérica de DHT antes de la prueba con la concentración sérica de DHT en T_0 del último tratamiento, es decir, semana 3). Los datos se muestran a continuación en la Tabla 4 y en la Figura 2.

Tabla 4. Concentraciones séricas de DHT antes de la prueba y T0 en la semana 3

Sujeto de Prueba	Concentración de DHT previa a la prueba (ng/mL)	Concentración de DHT T0 Semana 3 (ng/mL)	Disminución Relativa (%)
1	2,14	2,14	0
2	3,20	1,69	47
3	3,91	2,49	36
4	6,65	3,25	51
5	6,02	5,45	9
6	6,08	2,87	53
7	2,87	2,25	22
Media	4,41	2,87	31
Desviación Estándar (σ)	1,80	1,24	21

Además, la evolución temporal de la concentración sérica media de DHT fue notablemente constante durante el intervalo de monitoreo de 24 horas. Los datos no muestran un aumento o descenso brusco de la concentración sérica de DHT, lo que indica una liberación lenta y sostenida del agente terapéutico activo (es decir, finasterida). Los resultados del estudio FD de la evolución temporal de la concentración sérica de DHT se muestran en la Tabla 5 a continuación y en la Figura 3.

Tabla 5. Concentraciones séricas medias de DHT durante 24 horas

Punto de tiempo (horas)	Concentración $\pm \sigma^{\dagger}$ (ng/mL)
0	2,87 $\pm$ 1,24
1	2,59 $\pm$ 1,37
2	2,98 $\pm$ 1,37
4	2,70 $\pm$ 1,16
8	2,46 $\pm$ 1,19
24	2,81 $\pm$ 1,30

Conclusiones

Los datos demuestran que el suministro de finasterida por la formulación liposomal de finasterida está restringida en gran medida a las capas superiores de la piel. Si bien se observó una liberación lenta y sostenida de finasterida en la circulación sistémica, los niveles plasmáticos de finasterida fueron generalmente muy modestos (en ningún caso excedieron los 14 ng/mL). La reducción media de la DHT plasmática por finasterida fue mucho menos pronunciada con la composición de la formulación liposomal de finasterida (31 %) que con la terapia con finasterida oral (60-70 %). Por lo tanto, los datos muestran que la formulación liposomal de finasterida suministra de manera efectiva finasterida a la piel con una exposición sistémica reducida y provoca una reducción menor en los niveles sistémicos de DHT que la que se produce con la terapia con finasterida oral.

Ejemplo 5

Prueba de estabilidad

La composición preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 se sometió a ensayo de estabilidad. Se realizaron pruebas de estabilidad para determinar la estabilidad física, la estabilidad físico-química acelerada y a largo plazo y la ausencia de contaminación microbiana. La formulación fue excepcionalmente robusta en las condiciones de prueba para cada prueba administrada.

Estabilidad Física

La formulación se centrifugó durante 5 horas. Tras la recuperación de la muestra, no se observó separación de fases, lo que indicó que la formulación era físicamente estable en condiciones físicas rigurosas.

Estabilidad Acelerada y a Largo Plazo

La formulación también se sometió a pruebas de estabilidad aceleradas y a largo plazo. Para las pruebas de estabilidad aceleradas, las muestras se mantuvieron a 40 °C durante 3 meses. La estabilidad a largo plazo se probó al mantener las muestras a 25 °C durante 12 meses. Después se observaron las muestras en busca de cambios en las características físicas. Ventajosamente, la formulación mostró una estabilidad excelente al final de cada estudio, lo que demuestra que las modalidades de las formulaciones descritas en la presente descripción tienen una estabilidad excepcional.

Pruebas Microbianas

La formulación se probó para determinar si estaba contaminada. En los puntos de tiempo de 0, 1, 3 y 12 meses, las muestras se analizaron para detectar levaduras, mohos y bacterias. En cada punto de tiempo, la composición no mostró signos detectables de contaminación microbiana o crecimiento microbiano. En consecuencia, las modalidades de las formulaciones descritas en la presente descripción pueden almacenarse durante largos períodos mientras permanecen libres de cualquier contaminante no deseado.

Ejemplo 6

Evaluación de la penetración cutánea in vitro de dutasterida

Para investigar el impacto de los componentes silicónicos en formulaciones cargadas con dutasterida, se llevaron a cabo pruebas in vitro para medir la penetración y retención en la epidermis de la piel de una formulación de gel silicónico cargada con dutasterida hecha de acuerdo con el mismo proceso del Ejemplo 1 (al reemplazar finasterida con dutasterida). Como comparación, también se preparó una pulverización de gel de dutasterida sin silicona (PEG-8 dimeticona o poli(metilsilsesquioxano)). Se modificó un sistema original de celda de difusión tipo Franz para acomodar columnas verticales ensanchadas y eliminar la forma de bola. El área de difusión fue de 0,636 cm² con una capacidad de recepción de aproximadamente 3,0 mL. El volumen del receptor para cada celda se calibró individualmente.

Preparación de la piel

Se prepararon muestras de epidermis humana de acuerdo con protocolos estándar. Las muestras se obtuvieron de la piel abdominal de dos donantes euroasiáticos de 30-50 años. Las muestras se usaron como membrana entre las dos cámaras de las celdas de Franz. Después de aproximadamente 6-8 horas, se eliminaron cuidadosamente las células grasas de la piel de grosor total. Las secciones de piel se cortaron en cuadrados de 2,5 x 2,5 cm, se sellaron con papel de aluminio y se congelaron a -20 °C. Antes de la preparación, las muestras se descongelaron a temperatura ambiente, se sumergieron en agua a 60 °C y la epidermis se separó suavemente del tejido restante con unas pinzas y se dejó secar.

Integridad de la piel

Antes de ser montada en la celda de Franz, se inspeccionó visualmente cada lámina epidérmica para evitar posibles defectos. Adicionalmente, se midió la resistencia eléctrica de la epidermis aislada para asegurar la integridad de la membrana de barrera. Se usaron para los experimentos muestras de epidermis con una resistencia superior a 18 kΩ/cm³.

Permeabilidad de la Piel

Las partes superior e inferior de la celda de Franz se sellaron con una película de parafina y se sujetaron mediante una abrazadera. La membrana se colocó para actuar como un sello entre los compartimentos donante y receptor. La piel se montó cuidadosamente en la mitad inferior de la célula de Franz con la dermis hacia abajo y el estrato córneo en contacto con las formulaciones de muestra. Al inicio del experimento, la formulación semisólida se aplicó a la piel como fase donante (aproximadamente 10 mg/0,636 cm²) mediante el uso de un cilindro de silicio excavado. Los compartimentos receptores se rellenaron con una solución salina, que se filtró a través de una membrana de 0,2 μm y se sometió a ultrasonidos al vacío para eliminar el aire. Las muestras se prepararon de manera que no hubiera burbujas de aire entre el medio receptor y la dermis en el compartimento receptor.

Las celdas de Franz preparadas se agitaron continuamente mediante el uso de una barra de agitación magnética a una temperatura de 37 °C. En los puntos de tiempo de 1, 3, 5, 7 y 24 horas, se tomaron muestras de 0,2 ml del compartimento receptor y se reemplazaron con medio fresco. Las condiciones de inmersión se mantuvieron a lo largo de los experimentos. Se realizaron tres réplicas por preparación de prueba por donante. Las muestras del compartimento receptor se analizaron mediante el uso de cromatografía de gases para determinar las concentraciones de compuestos que penetraron a través de la epidermis.

Retención de la Epidermis

Después del experimento de penetración de 24 horas descrito anteriormente, se recuperaron las muestras de epidermis y se eliminó cualquier formulación residual de la superficie de la epidermis, seguido de un lavado con metanol de 10 ml para eliminar cualquier formulación residual adicional. Las muestras de epidermis se cortaron en trozos pequeños y se recogieron en tubos que contenían 5 mL de metanol. Las muestras se sonicaron durante 30 minutos y se dejaron reposar. Después de reposar durante 24 horas, el sobrenadante se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos a 23 °C y se analizó por HPLC.

Análisis de la Concentración de Dutasterida

La concentración de dutasterida se determinó mediante el uso de LC/MS-MS de acuerdo con los siguientes parámetros:

Instrumento: Acquity TQD (Waters) con ESI y detector de triple cuadrupolo

Columna: Poroshell 120 (Agilent) SB-C8 2,7 µm; 2,1 × 100 mm

Fase móvil: Fase A (tampón 5 mM, ácido fórmico al 0,1 %)/Fase B (acetonitrilo)

Método cromatográfico: 20 % Fase A/80 % Fase B - isocrático durante 7 minutos

Volumen de inyección: 10 µl

Temperatura de la columna: 40 °C

Se usó monitoreo de reacciones múltiples (MCM) para la fragmentación a 529,4 > 95,27. Los estándares se prepararon a concentraciones de 10, 5 y 1 µg/ml en metanol. Las muestras del compartimento receptor se inyectaron sin dilución.

Resultados - Dutasterida

En el compartimento receptor, nunca se detectó dutasterida, lo que indica que no penetró a través de la epidermis (piel) humana cuando se sometió a las condiciones experimentales. Las cantidades retenidas de dutasterida en las muestras de epidermis humana después de 24 horas mediante el uso de las dos formulaciones diferentes no fueron estadísticamente diferentes. Los resultados se resumen en la Tabla 6 más abajo.

Tabla 6. Datos de penetración y retención de dutasterida y piel humana (n = 5)[†]

	Cantidad que penetra después de 24 horas (µg/cm ²)	Flujo (µg/cm ² /h)	Cantidad retenida después de 24 horas (µg/cm ²)	% retenido
Formulación silicónica	-	-	1,65 ± 0,58	0,81 ± 0,28
Formulación en aerosol	-	-	1,00 ± 0,45	0,49 ± 0,22

[†] datos informados como media ± desviación estándar

Ejemplo 7

Evaluación de la penetración cutánea de finasterida

Se usó un estudio de penetración cutánea para determinar el perfil de penetración de finasterida a través de la piel humana (epidermis) *in vitro*. Las muestras se prepararon y probaron de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 5. Se prepararon tres formulaciones diferentes, (1) una formulación preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 ("Formulación 1"), (2) un gel a base de carbómero sin componentes silicónicos o liposomas ("gel carb") y (3) un gel de liposomas sin componentes silicónicos ("gel lipo"), cada uno con una concentración de finasterida de 2,5 % p/p. Los perfiles para las tres formulaciones diferentes a través de muestras de epidermis mostraron una penetración a través de la epidermis dramáticamente diferente, así como también un flujo calculado para la Formulación 1 después de 24 horas que estaba muy por debajo de los de las otras formulaciones probadas (Figura 4). Se puede observar que la Formulación 1 mostró el perfil de penetración más bajo y un flujo calculado que se redujo en gran medida con relación a las otras formulaciones probadas.

Para comparar los datos *in vitro* e *in vivo*, se usó una ecuación para calcular la concentración plasmática en estado estacionario de finasterida estimada sobre la base de los datos de penetración *in vitro*; la ecuación se muestra más abajo:

$$C_{ss} = (A \times J) / CL$$

C_{ss} es la concentración plasmática en estado estacionario de finasterida, A es el área de piel disponible para la difusión, J es *in vitro* la tasa de penetración (flujo; µg/cm²/h) y CL es el aclaramiento sistémico después de la administración oral (165 ml/minuto para finasterida). El valor de C_{ss} calculado de cada formulación se comparó con la

concentración máxima en estado estacionario ($C_{\text{máx}}$) obtenida tras la administración oral diaria de cápsulas de finasterida de 1 mg.

Se asumió que el área de aplicación del gel era de 200 cm² y el valor de aclaramiento de 165 mL/min se usó para estimar la concentración plasmática en estado estacionario (C_{ss}) a partir de experimentos *in vitro* realizados con piel humana del mismo donante. Los resultados se representan en la Tabla 7 más abajo.

Tabla 7. Datos de penetración y retención de finasterida y piel humana †

	Cantidad que penetra 24 h (µg/cm ²)	Cantidad que penetra Estimada <i>in vivo</i> 24 h (µg/cm ²)	Flujo (µg/cm ² /h)	C_{ss} (ng/mL)	Cantidad retenida después de 24 horas (µg/cm ²)	Cantidad retenida estimada <i>in vivo</i> 24 h (µg/cm ²)
Formulación 1	0,66 ± 0,24	0,016	0,02 ± 0,00	0,49	0,41 ± 0,28	0,081
Gel Carb	1,55 ± 0,06	0,034	0,04 ± 0,01	0,74	0,34 ± 0,21	0,066
Gel Lipo	4,11 ± 1,50	0,241	0,13 ± 0,01	2,69	0,49 ± 0,39	0,095
†datos informados como media ± desviación estándar						

Se observó que cuando se administró finasterida a la piel humana en una formulación preparada de acuerdo con las modalidades de la presente descripción, la concentración plasmática en estado estacionario resultante fue entre aproximadamente 1,5 y 5,5 veces menor que cuando se administra de acuerdo con otras formulaciones tópicas conocidas. También se observó que el flujo y la cantidad de finasterida que impregnaba la piel se redujeron en gran medida para las formulaciones preparadas de acuerdo con las modalidades de la presente descripción. Como se evidencia por los datos de la Tabla 7 y la Figura 4, estos estudios muestran las cualidades convenientes de "depósito de fármaco" exhibidas por las formulaciones tópicas preparadas de acuerdo con las modalidades de la presente invención.

Ejemplo 8

Estudio tópico de finasterida

Se realizó un estudio clínico para evaluar la eficacia asociada con la formulación de finasterida descrita en el Ejemplo 3.

Se identificó positivamente que los pacientes del estudio tenían alopecia androgénica (calvicie de patrón masculino). Subsecuentemente se evaluó el grado de calvicie de acuerdo con la Escala de Norwood Hamilton. Se seleccionaron individuos con una pérdida más avanzada en esta escala, ya que los cambios en la densidad de la pérdida del cabello y el crecimiento de cabello nuevo se evalúan más fácilmente en estos casos. Los criterios de exclusión incluyeron el uso de finasterida o cualquier otro tratamiento para la caída del cabello y/o terapia hormonal dentro de los seis meses anteriores.

Se indicó a los pacientes que aplicaran el gel liposómico tópico de finasterida al 2,5 % p/p en las áreas del cuero cabelludo afectadas por la calvicie de patrón mediante el frotado del gel en el cuero cabelludo. Se indicó a los pacientes que se aplicaran el gel una vez al día después de la ducha matutina, después de secar el cabello con una toalla. Se indicó a los pacientes que no usaran productos para el cabello durante el transcurso del estudio.

Todos los pacientes fueron informados de los efectos secundarios conocidos de la finasterida oral. Se les indicó que se pusieran en contacto con el médico que realizaba el estudio en caso de que experimentaran alguno de estos efectos secundarios. Además, se les indicó que informaran cualquier otro síntoma experimentado, incluidos problemas locales en el sitio de aplicación del gel.

Los pacientes iniciaron evaluaciones de seguimiento una vez que observaron cambios significativos en el crecimiento del cabello. Se realizaron evaluaciones de seguimiento adicionales a intervalos de 6 meses, o en el momento de la visita al médico del estudio, en dependencia de la ubicación del paciente. Estas evaluaciones se documentaron mediante el uso de fotografías globales del cuero cabelludo, centrándose en las áreas afectadas por la calvicie de patrón.

Resultados

Se seleccionaron nueve pacientes para los propósitos de este estudio. Los nueve pacientes demostraron un aumento de la densidad del cabello y un nuevo crecimiento folicular. Se notó una mejora tanto en la zona frontal como en las áreas de vértice. El área con mayor densidad aparente fue a lo largo del borde inferior del área de la

corona posterior (ver Figura 5A-5I). No se informaron efectos secundarios durante el período de estudio, incluida la falta de disfunción sexual o disfunción eréctil asociada con la finasterida oral.

Conclusión

5 Los datos demuestran que el gel liposomal tópico de finasterida al 2,5 % p/p fue muy efectivo para detener la progresión de la calvicie de patrón. Además, los datos demuestran un marcado recrecimiento de los folículos afectados. Sorprendentemente, no se identificaron efectos adversos locales o sistémicos como resultado de la composición liposomal tópica de finasterida al 2,5 % p/p.

10

REIVINDICACIONES

1. Una formulación tópica liposomal, que comprende:
5 una pluralidad de liposomas;
una matriz de gel acuosa en la que se dispersa la pluralidad de liposomas, en donde la matriz de gel acuosa comprende un agente gelificante, un compuesto de silicona soluble en agua que es una silicona PEG-X en donde X es un número entero de 6-20 o un PPG-X-silicona en donde X es un número entero de 8-20, un agente formador de película que es un compuesto de polisilsesquioxano a 10 una concentración de 1-20 % en peso de la composición total, y agua; y finasterida o dutasterida atrapados en los liposomas.
2. La formulación tópica liposomal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de silicona soluble en agua es una silicona PEG-X en donde X es un número entero de 6-20.
3. La formulación tópica liposomal de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto de polisilsesquioxano es un poli(alquilsilsesquioxano).
4. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de polisilsesquioxano tiene una concentración que varía de 1 a 10 % en peso de la composición total.
5. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de polisilsesquioxano es poli(metilsilsesquioxano).
- 25 6. La formulación tópica liposomal de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el poli(metilsilsesquioxano) está presente en un 5 % en peso de la composición total.
7. La formulación tópica liposómica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pluralidad de liposomas comprende lecitina, preferentemente en donde la lecitina es una lecitina hidrogenada.
- 30 8. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente gelificante es un polímero de acrilato, preferentemente en donde el polímero de acrilato es un polímero cruzado de acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀.
- 35 9. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de silicona soluble en agua es PEG-8 dimeticona.
10. La formulación tópica liposómica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pluralidad de liposomas se encuentra en una concentración que varía de aproximadamente 0,1 a 1,0 % en peso de la composición total.
- 40 11. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente gelificante tiene una concentración que varía de aproximadamente 0,3 a 1,3 % en peso de la composición total.
- 45 12. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de silicona soluble en agua tiene una concentración que varía de aproximadamente 6 a 14 % en peso de la composición total.
- 50 13. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además dimetil isoborbida (DMI).
14. La formulación tópica liposómica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más solventes alcohólicos, preferentemente en donde la formulación tópica liposomal comprende propanodiol, fenoxietanol o aminometilpropanol.
- 55 15. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un humectante, preferentemente en donde el humectante es caprilil glicol, etilhexilglicerina o una mezcla de los mismos.
- 60 16. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un conservante.
- 65 17. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un tensioactivo.

18. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un antioxidante.
- 5 19. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la finasterida o dutasterida está presente en un 0,5-5 % (p/p) del peso total de la formulación, preferentemente en donde la finasterida o dutasterida está presente en un 0,5-4 % o 2-5 % (p/p) del peso total de la formulación.
- 10 20. La formulación tópica liposomal de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la finasterida o dutasterida está presente en un 1-3 % (p/p) del peso total de la formulación, preferentemente en donde la finasterida o dutasterida está presente en un 2,5 % (p/p) del peso total de la formulación.
21. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende finasterida.
- 15 22. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende dutasterida.
23. La formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento o prevención de la alopecia androgénica (calvicie de patrón masculino).
- 20 24. La formulación tópica liposomal para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el uso comprende la administración una vez al día.
- 25 25. La formulación tópica liposomal para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el uso comprende la administración una vez a la semana.
26. La formulación tópica liposomal para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el uso comprende la administración una vez cada dos semanas.
- 30 27. Un método para preparar la formulación tópica liposomal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, que comprende:

35 formar una pluralidad de liposomas; y
mezclar los liposomas con un agente gelificante, un compuesto de silicona soluble en agua que es una silicona PEG-X en donde X es un número entero de 6-20 o una silicona PPG-X en donde X es un número entero de 8-20, un agente formador de película que es un compuesto de polisilsesquioxano a una concentración de 1-20 % en peso de la composición total, y finasterida o dutasterida, en donde la finasterida o dutasterida quedan atrapadas en los liposomas.

40

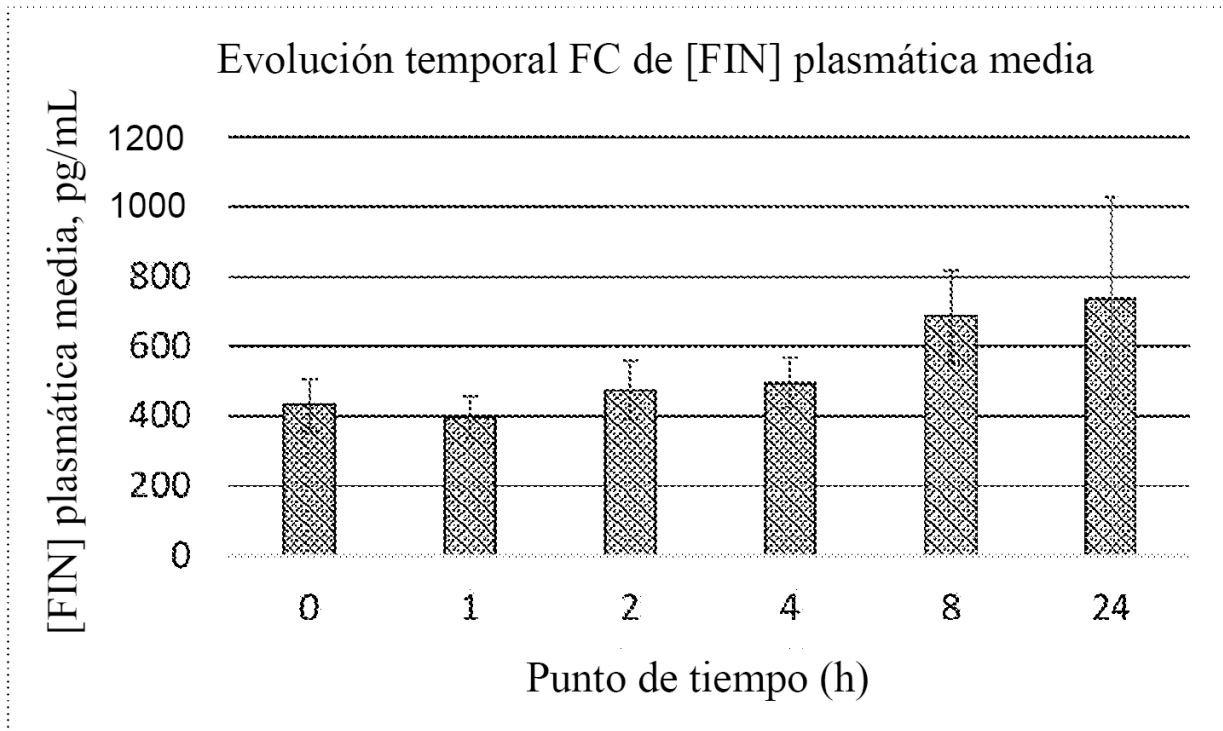


Figura 1

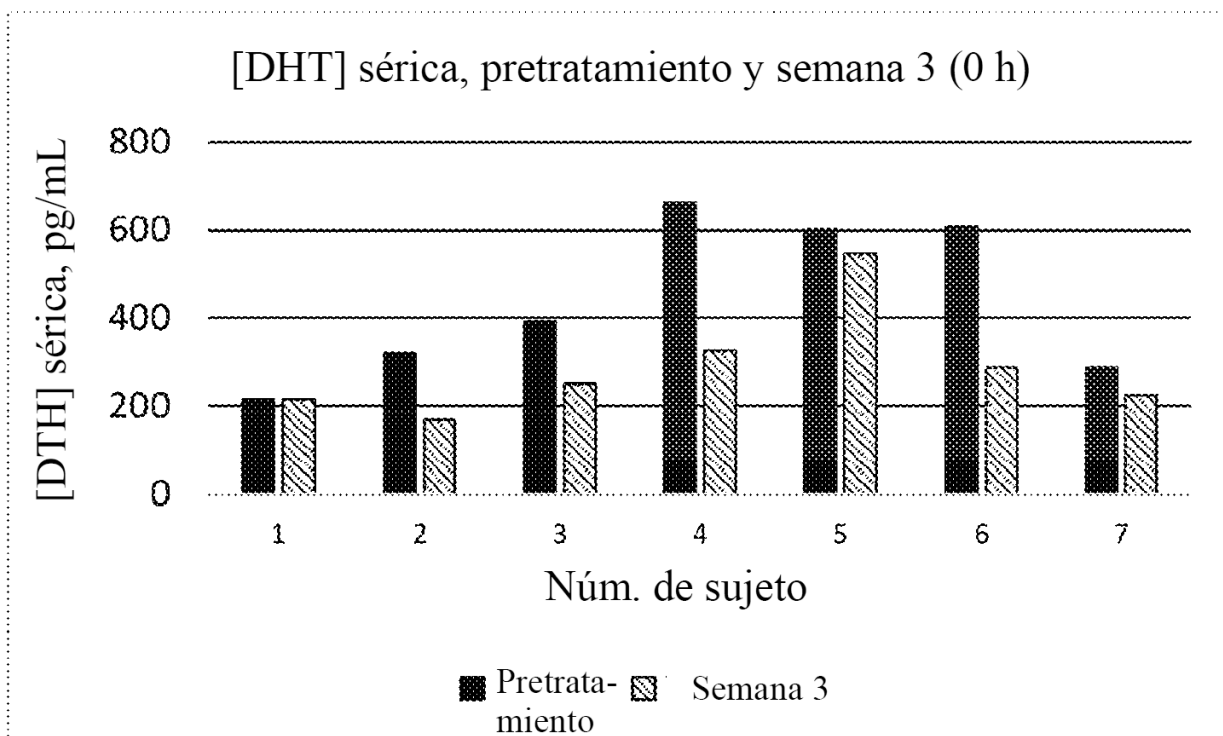


Figura 2

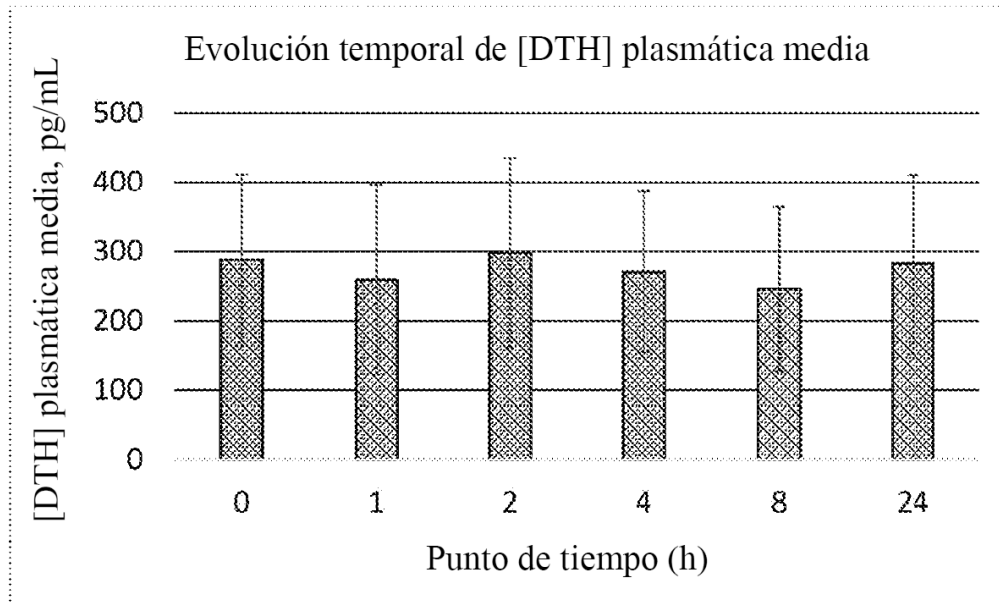


Figura 3

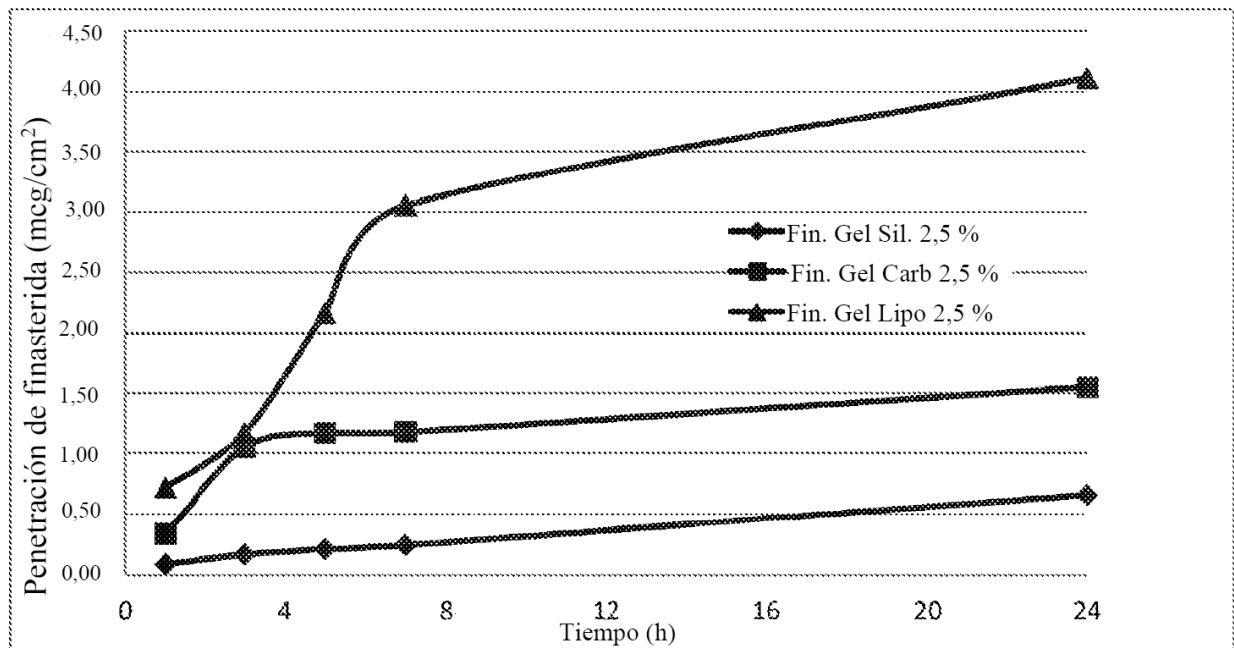


Figura 4



Figura 5A

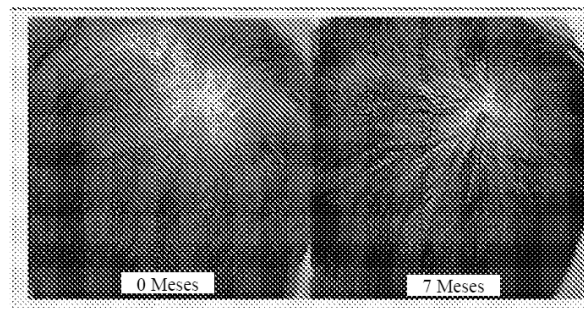


Figura 5B

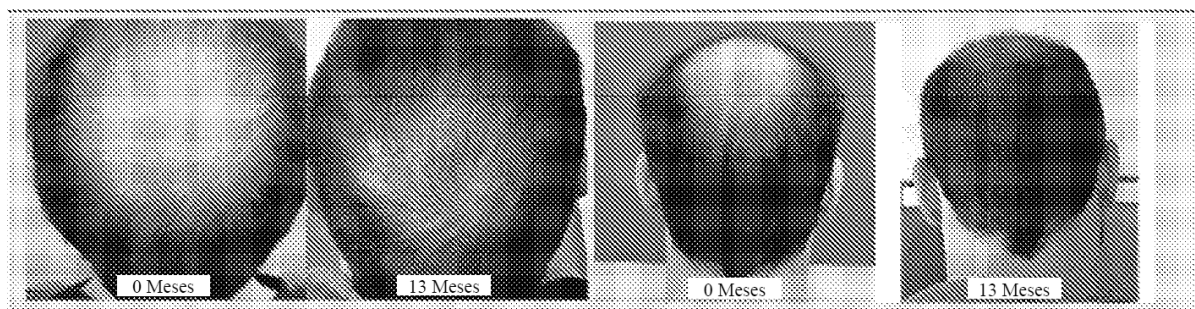


Figura 5C

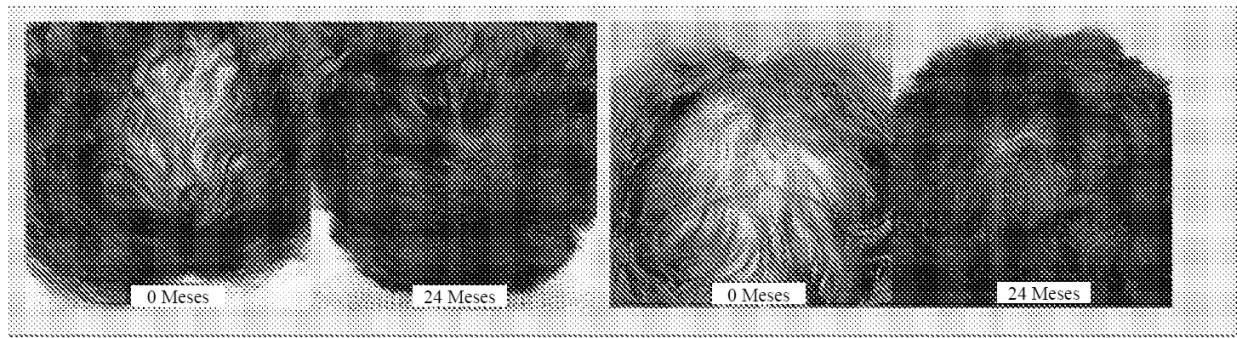


Figura 5D

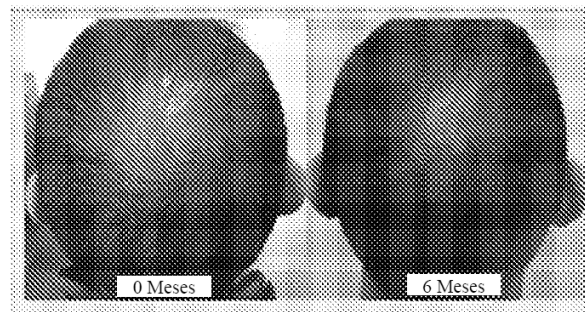


Figura 5E

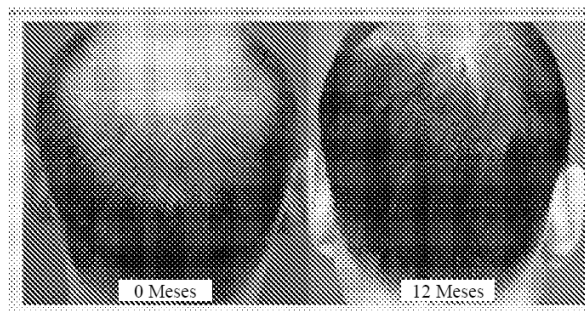


Figura 5F

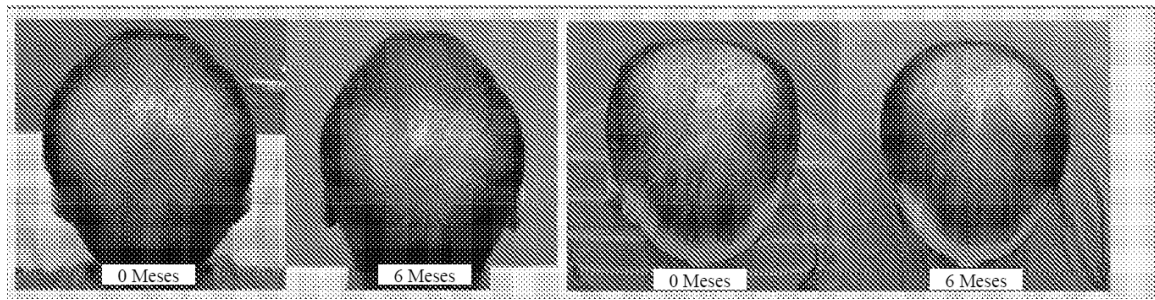


Figura 5G

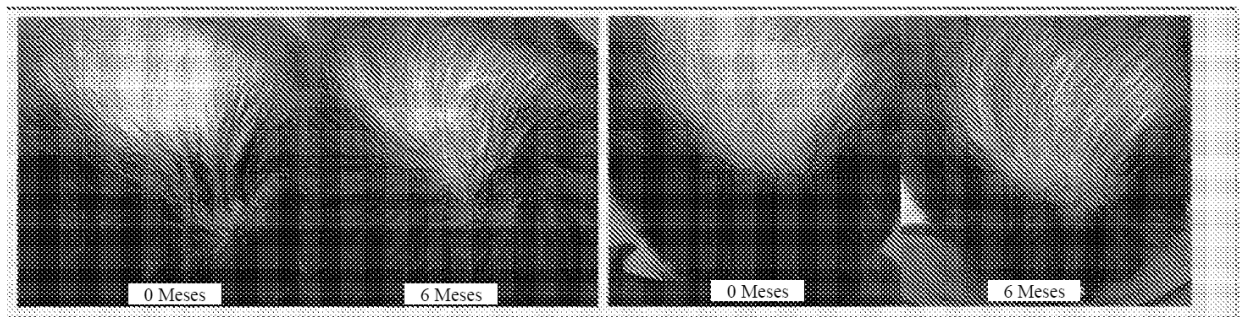


Figura 5H

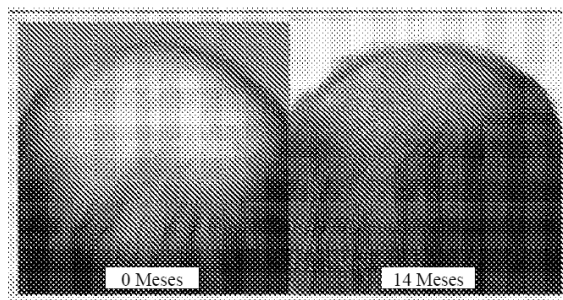


Figura 5I