



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 89463 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

A61K031/52 A

A61K031/44 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.01.16

(30) *Prioridade:* 1988.01.15 DE 3801034

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.02.08

(45) *Data e BPI da concessão:*
06/93 1993.06.21

(73) *Titular(es):*

DR. AUGUST WOLFF
CHEMISCH-PHARMAZ.FAB.GMBH & CO K
SUDBRACKSTR. 56 D-4800 BIELEFELD 1 DE

(72) *Inventor(es):*

GUNTHER BRENNER DE

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS PARA O TRATAMENTO DA ALOPECIA, CONTENDO METIL-XANTINA E UM ÉSTER DE ÁCIDO NICOTÍNICO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 89 463

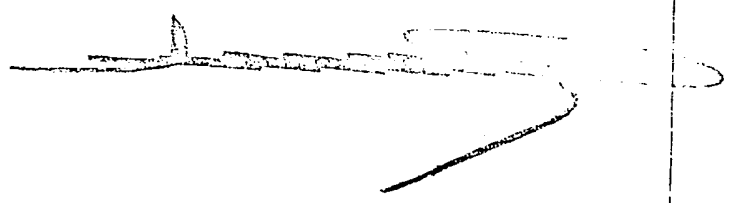
REQUERENTE: Dr. August Wolff Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co KG., alemã, industrial e comercial, com sede em Sudbrackstr. 56 , D-4800 Bielefeld 1, República Federal Ale_{mã}.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS PARA O TRATAMENTO DA ALOPECIA, CONTENDO METIL-XANTINA E UM ÉSTER DE ÁCIDO NICOTÍNICO "

INVENTORES: Dr. Günther Brenner.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

República Federal Alemã, em 15 de Janeiro de 1988, sob o n.º. P 38 01 034.8-41.



Descrição referente à patente de invenção de Dr. August Wolff Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co KG, alemã, industrial e comercial, com sede em Sudbrackstr. 56, D-4800 Bielefeld 1, República Federal Alemã, (inventor: Dr. Günther Brenner, residente na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA ALOPECIA, CONTENDO METIL-XANTINA E UM ÉSTER DE ÁCIDO NICOTÍNICO".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se à utilização de uma mistura à base de uma combinação de substâncias com actividade sinérgica ou também parcialmente com actividade antagonística para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da alopecia.

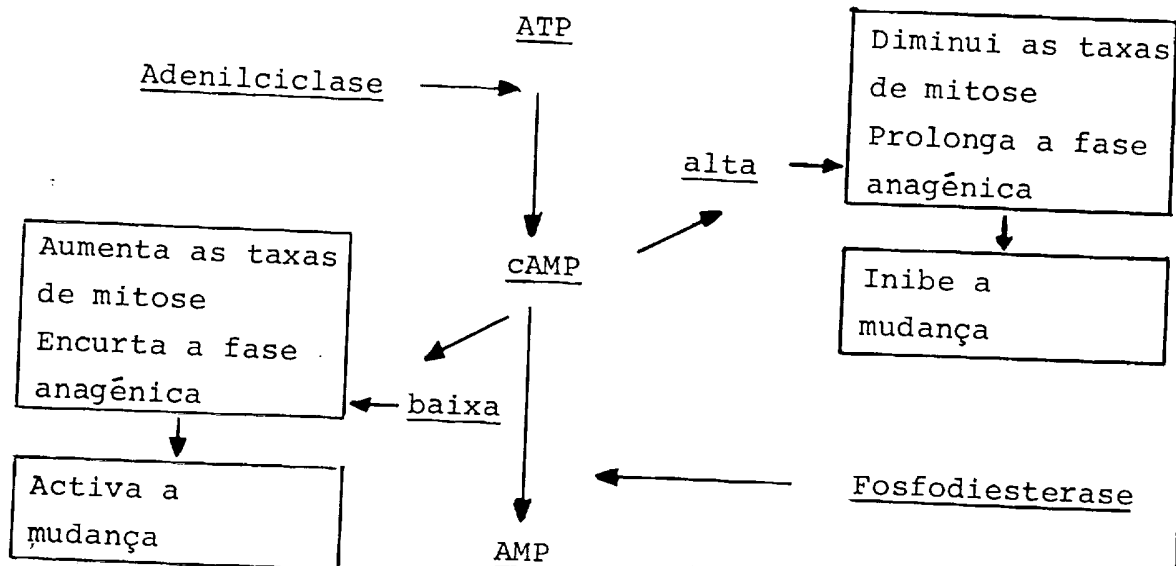
Uma terapia local da queda do cabelo provocada androgeneticamente no homem e na mulher, com o fim de se conseguir uma cabeleira ao fim de um certo tempo, é teoricamente possível por meio de vários princípios de actuação e é utilizada na prática com um maior ou menor êxito, no entanto, na maior parte das vezes, com um êxito insuficiente.

A alopecia androgenética do homem é

provocada por uma tendência determinada hereditariamente para as hormonas sexuais masculinas reagirem com um ciclo acelerado do cabelo. A alopecia androgenética da mulher atribui-se igualmente a uma estimulação fortalecida por androgêneos do folículo do cabelo que aparece especialmente na fase pós-climatérica em virtude da diminuição do nível de estrogêneos.

Uma possibilidade para a conservação dos cabelos na alopecia androgenética mediante a actuação sobre a evolução no tempo do ciclo fisiológico do cabelo consiste, de acordo com Stuttgen e Schafer (Arztl. Kosmetologia, 7, 131 - 133 (1977)) em conseguir a influência pretendida do sistema CAMP intracelular de "second messenger", que se obtém a partir de ATP por meio da enzima adenilciclase e é de novo inactivado por influência de uma fosfodiesterase. Por meio destas duas enzimas, realiza-se a regulação do nível de CAMP intercelular:

Regulação Hipotética do Ciclo do Cabelo por CAMP, de Acordo com Stuttgen e Schafer



Sob a influência de androgenes ou do metabólito activo 5- α -di-hidrotestosterona que se forma a partir da testosterona por meio da enzima 5- α -redutase, consegue-se uma inibição de actividade da adenilciclase e, portanto, uma ini

bição ou uma redução da formação de cAMP no folículo capilar. Esse facto ainda origina um encurtamento da fase anagénica e, como consequência, um aumento das taxas de mitose no interior do ciclo do cabelo.

Como cada cabelo só pode suportar um determinado número de ciclos de crescimento, antes que caia por esgotamento do folículo, um prolongamento da fase anagénica provocada pela influência pretendida do sistema cAMP e, por consequência, do ciclo total do cabelo (taxas de mitose reduzidas), significa uma possibilidade de tratamento da alopecia androgénica e a conservação do cabelo.

Uma influência deste tipo sobre o sistema cAMP pode realizar-se de várias maneiras:

1. Aumento da inibição da adenilciclase provocada por 5- α -di-hidrotestosterona por anti-androgénicos como acetato de ciproterona, 17- α -hidroxi-progesterona, espironolactona ou 17- α -estradiol e, na realidade, ou por inibição directa da 5- α -redutase ou por meio de bloqueio de receptores específicos de 5- α -di-hidrotestosterona;
2. Um aumento do nível de cAMP intracelular pode também atingir-se por intermédio de uma inibição de fosfodiesterase por metil-xantinas, como cafeína e teofilina. Uma influência deste tipo sobre o sistema de cAMP por substâncias activas não hormonais variáveis na sua toxicidade como alternativa para a terapia com hormonas descrita na alínea 1, especialmente no homem, está parcialmente sujeita a acções secundárias não inofensivas, é nitidamente de preferir.

A actividade da cafeína como substância de inibição mais intensa da fosfodiesterase - também na pele da cabeça do homem - é já conhecida (Arzt. Kosmetologia, 14, 209 - 220 (1984)).

Em Arztliche Kosmetologia 10, 163 - 187 (1980), descreve-se a utilização de uma mistura de éster de benzilo do ácido nicotínico e de cafeína na base da pomada para tratamento de doenças de pele.

A presente invenção refere-se à uti-

lização de uma mistura que contém pelo menos uma metil-xantina e/ou pelo menos um seu derivado e pelo menos um éster de ácido nicotínico em quantidades activas, assim como substâncias veiculares e/ou agentes diluentes usuais para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da alopecia.

A mistura utilizada de acordo com a presente invenção possui actividade sinérgica e também antagonística. A taxa de mitose do cabelo é diminuída devido à influência bioquímica no decurso do tempo do ciclo do cabelo. Além disso, a circulação do sangue através da pele da cabeça é fomentada e reduz-se a seborreia assim como a formação de caspa.

Como metil-xantina, utiliza-se, de preferência, teofilina ou cafeína, sendo especialmente preferida a cafeína (1,3,7-trimetil-xantina).

Além da actividade bioquímica descrita da cafeína sobre o sistema cAMP, a cafeína realiza também uma acção vasodilatadora, isto é, origina o alargamento dos vasos sanguíneos, especialmente na zona da microcirculação. Por meio desta acção de fomentação da circulação sanguínea aos folículos capilares, alimenta-se mais substâncias nutritivas e oxigénio, o que é de grande relevância terapêutica, especialmente no caso da alopecia androgenética provocada por intensa tensão da pele da cabeça e com a menor circulação do sangue com ele ligada. Além disso, a cafeína possui também uma excelente acção anti-caspa.

Como éster do ácido nicotínico, prefere-se o éster de benzilo do ácido nicotínico (nicotinato de benzilo). O éster de benzilo do ácido nicotínico é uma substância que igualmente e, na realidade em medida ainda mais intensa depois de aplicação tópica, aumenta a circulação do sangue especialmente na região capilar e assim, em combinação com a metil-xantina ou um seu derivado, possui acção sinérgica importante.

Em virtude da sua solubilidade lipófila, o éster de benzilo do ácido nicotínico penetra rapidamente através da pele apertada e é hidrolisado no interior das camadas da pele vivas pela estearases com obtenção de ácido nicotínico. A sua intensa acção de fomentação da circulação sanguínea na região capilar origina um aumento da quantidade de sangue na região


ão tratada da pele da cabeça (formação de eritema, "flush") que pode manter-se durante várias horas.

Em virtude do seu largo espectro de actividade bioquímica como precursor dos nucleótidos da piridina (co-enzimas da desidrogenase), o ácido nicotínico influencia indirectamente uma série de reacções de metabolismo que também podem desempenhar um papel importante na patogénese da alopecia androgenética.

Como na alopecia androgenética muito frequentemente se observa a assim chamada "seborreia de acompanhamento", isto é, uma multiplicação dos lípidos da pele da cabeça e dos cabelos, interessa referir uma outra propriedade do ácido nicotínico - nomeadamente a sua acção de inibição da lipólise - pelo que se utiliza nas composições terapêuticas de tratamento do cabelo e da pele da cabeça mencionadas.

Como a lipólise (desdobramento dos triglicéridos em ácidos gordos e glicerina) é causada nas glândulas sebáceas e na pele da cabeça dotada de cabelos por micróbios, admitem-se fundamentalmente duas vias terapêuticas para reduzir as elevadas proporções de ácidos gordos:

- 1) Uma inibição da lipólise por substâncias antimicrobianas, como isopropanol, que também pode ser usado como diluente na mistura utilizada de acordo com a presente invenção.
- 2) Uma influência bioquímica da lipólise mediante inibição da triglicéridos-lipase pelo ácido nicotínico. O ácido nicotínico é um dos inibidores mais potentes da triglicéridos-lipase.

A Requerente descobriu agora que o ácido nicotínico desempenha esta acção de inibição sobre a triglicéridos-lipase também em presença de metil-xantinas ou dos seus derivados e origina um elevado nível de cAMP porque o seu ponto de ataque fica mais próximo das lipases. Por consequência, o ácido nicotínico em combinação com a metil-xantina ou um seu derivado não antagoniza, no sentido de se realizar a terapia, a pretendida elevação de nível de cAMP no folículo do cabelo mas a activação secundária da triglicéridos-lipase na glândula sebácea e dessa forma a libertação de ácidos gordos provocada.

~~SECRET~~

A metil-xantina ou um dos seus derivados é, de preferência, utilizada numa quantidade compreendida entre 0,1 e 1,0% em peso e o ácido nicotínico, de preferência, numa quantidade compreendida entre 0,1 e 0,5% em peso, respectivamente em relação à mistura.

Além dos compostos acima mencionados, a mistura utilizada de acordo com a presente invenção pode conter outros aditivos usuais, tais como substâncias tampão, estabilizadores ou óleos perfumados.

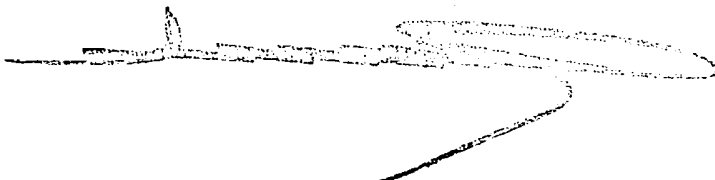
Um sintoma que muitas vezes aparece na alopecia androgenética juntamente com a queda dos cabelos e a seborreia é uma formação de caspa muito aumentada. As escamas de caspa na cabeça constituem o equivalente visível de uma elevada taxa de mitose na epiderme. De facto, ele resulta de uma elevada multiplicação de células da epiderme que, depois de atravessar a epiderme viva e a camada córnea, se separam sob a forma de grandes complexos de células. Como tratamento da formação de caspa na cabeça aumentada, pode realizar-se uma redução da taxa de lipase aumentada por utilização de substâncias com actividade queratolítica.

O ácido salicílico é um queratolítico conhecido. De preferência, a mistura utilizada de acordo com a presente invenção contém ainda, portanto, ácido salicílico, em especial, numa quantidade igual a 0,5% em peso, em relação à mistura.

A mistura utilizada de acordo com a presente invenção contém os agentes veiculares e/ou diluentes correntes. Como agentes diluentes, utilizam-se, de preferência, etanol e/ou isopropanol. Assim, a mistura utilizada de acordo com a presente invenção pode conter, por exemplo, 30 a 70% de etanol e/ou isopropanol e água como parte restante.

A composição para tratamento da pele da cabeça e do cabelo utilizada de acordo com a presente invenção foi ensaiada em pacientes do sexo masculino e do sexo feminino com a indicação de sofrerem de alopecia androgenética.

Como critérios para o ensaio foram utilizados sintomas subjectivos como dores e comichão na zona do


couro cabeludo e intensidade de queda do cabelo, e sintomas objectivos, como seborreia, caspa e extensão de falta de cabelo e ainda a avaliação quantitativa da capacidade de crescimento do cabelo assim como a determinação da densidade do cabelo.

Material e Métodos

Nos ensaios, participaram oito pacientes que padeciam de alopecia androgenética. Em sete homens com a idade de vinte e dois a vinte e oito anos, assim como numa mulher com a idade de sessenta a sete anos, o tratamento com a mistura de acordo com a presente invenção prolongou-se durante seis meses. Durante este tempo, não se utilizaram outros agentes para tratamento do cabelo exteriores ou interiores adicionais.

A lavagem do cabelo realizou-se de acordo com as necessidades cosméticas dos pacientes individuais, tantas vezes quantas as necessárias, com o mesmo agente de lavagem de cabelo.

Antes do tratamento, depois do tratamento durante três meses e depois do tratamento durante seis meses, os pacientes foram submetidos a um pedido subjectivo de indicação sobre dores e comichão na zona do couro cabeludo, assim como sobre a intensidade do eflúvio (queda de cabelo).

Por outro lado, foram antes, durante e depois da terapia, avaliados relativamente aos sintomas objectivos como seborreia, presença de caspa e brilho do cabelo na sua extensão, sempre pelos mesmos investigadores.

Ainda antes do início do tratamento, depois de um tratamento durante três meses e depois da terapia durante seis meses, foi determinada a disposição da raiz do cabelo para a região frontal e occipital do capilítio (tricograma). Além disso, determinou-se o número de cabelos numa área com forma circular com 2,5 centímetros de diâmetro, na região parieto-occipital. Com o auxílio de um molde, garantiu-se que a contagem dos cabelos se realizou sempre na mesma área.

Resultados

Sintomas Subjectivos

Todos os pacientes relataram uma redução de dores e da comichão na zona do couro cabeludo. Sete pacientes registaram uma melhoria da intensidade de queda de cabelo.

Sintomas Objectivos

Em todos os pacientes, se pôde observar a nítida diminuição de seborreia existente antes do início do tratamento e ainda se registou uma redução da caspa existente antes do tratamento. Relativamente à distribuição das fases da alopecia androgenética de acordo com Hamilton, não foi possível observar-se durante o espaço de tempo dos ensaios quaisquer alterações.

Medições Quantitativas Objectivas do Crescimento do Cabelo

Padrão da Raiz do Cabelo

Os controlos dos tricogramas antes do início do tratamento, depois da terapia durante três meses e depois da terapia durante seis meses, em três pacientes, não mostraram alterações essenciais. Em cinco pacientes, no entanto, depois de tratamento durante seis meses, verificou-se aumento parcial da proporção percentual de cabelos anagênicos e uma diminuição da proporção percentual de cabelos telogênicos.

Densidade do Cabelo

O número de cabelos existentes numa área com a forma circular de 2,5 centímetros de diâmetro, na região parieto-occipital, demonstrou, em todos os oito casos de tratamento realizados, um aumento do número dos cabelos.

REIVINDICAÇÕES

- 1^a -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de alopecia, contendo metil-xantina e um éster de ácido nicotínico como ingrediente activos, caracterizado pelo facto de se incorporar pelo menos uma metil-xantina e/ou pelo menos um seu derivado e pelo menos um êster de ácido nicotínico em quantidades eficazes nas substâncias veiculares e/ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, de maneira que a composição contenha de preferência, entre aproximadamente 0,1 e 1,0% em peso de uma metil-xantina e/ou pelo menos de um seu derivado e aproximadamente entre 0,1 e 0,25% em peso de um éster de ácido nicotínico.

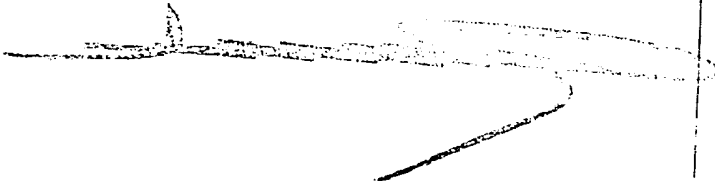
- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a metil-xantina ser teofilina ou cafeína.

- 3^a -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de o éster de ácido nicotínico ser nicotinato de benzilo.

- 4^a -


- 4^a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de a composição conter ainda substâncias tampão, agentes estabilizadores e óleos perfumados.

- 5^a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de a mistura conter ainda ácido salicílico.

- 6^a -

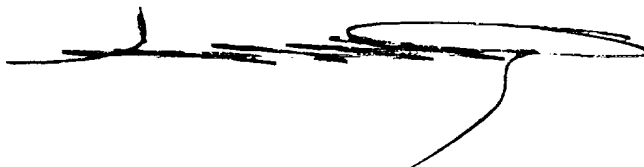
Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de a proporção de ácido salicílico ser igual a 0,5% em peso.

- 7^a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo facto de, como agente diluente, se empregar etanol e/ou isopropanol.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã, em 15 de Janeiro de 1988, sob o nº. P 38 01 034.8-41.

Lisboa, 16 de Janeiro de 1989
o AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of several horizontal strokes and a large loop on the right side.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA ALOPECIA, CONTENDO METIL-XANTINA E UM ÉSTER DE ÁCIDO NICOTÍNICO"

A invenção refere-se ao processo para a preparação duma composição farmaceutica para o tratamento da alopecia, contendo metil-xantina e um éster de ácido nicotínico que compreende incorporar-se como ingredientes activos pelo menos uma metil-xantina e/ou pelo menos um seu derivado e pelo menos um éster de ácido nicotínico numa percentagem em peso compreendida entre cerca de 0,1 e cerca de 1,0 e entre cerca de 0,1 e cerca de 0,25 e eventualmente ácido salicílico nas substâncias veiculares e/ou veiculares convenientes.