

(11) MD/EP 3886799 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 8/37 (2006.01.01)

A61K 8/49 (2006.01.01)

A61K 8/64 (2006.01.01)

A61P 17/14 (2006.01.01)

A61Q 7/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENTIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0977 (22) Data de depozit: 2020.08.03 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 20760994.2, 2020.08.03 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3886799, 2021.10.06 (31) Numărul cererii prioritare: 201962883809 P; 201962895869 P; 202063100611 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2019.08.07; 2019.09.04; 2020.03.23 (33) Țara cererii prioritare: US; US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 01/2024, 2024.01.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 46/2023, 2023.11.15 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 11/2021, 2021.11.30
(71) Solicitant: ANEIRA PHARMA INC., US (72) Inventator: WURST John Edward, US (73) Titular: ANEIRA PHARMA, INC., US (74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Sofia	

(54) Compoziții pentru tratamentul căderii părului

(57) Rezumat:

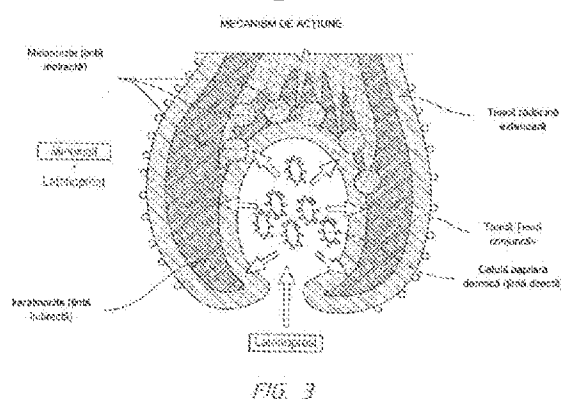
1

Invenția se referă la compoziții și metode pentru tratamentul creșterii părului și prevenirea căderii părului. Mai precis, invenția descrie o compoziție pentru utilizare în căderea părului cuprinzând aproximativ 0,05 - 0,3% g/v latanoprost și 2 - 7% minoxidil în care compoziția nu conține finasterid. Compoziție pentru utilizare în căderea părului care mai cuprinde etanol, propilen glicol, apă și cel puțin unul selectat din grupul constând din alcool benzilic, acid oleic și alcool polioxietilen laurilic.

Revendicări: 12

Figuri: 5

2



452

MD/EP 3886799 T2 2024.01.31

(54) Compositions for the treatment of hair loss**(57) Abstract:**

1
Compositions and methods for the
treatment of hair growth and the prevention of
hair loss.

2
Claims: 12
Fig.: 5

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****1. Domeniul invenției**

Prezenta invenție se referă la o compoziție pentru utilizare în căderea părului cuprinzând aproximativ 0,05-0,3% g/v latanoprost și 2-7% minoxidil, în care compoziția nu conține finasterid. Adică, prezenta invenție se referă la utilizarea de latanoprost în combinație cu alți compuși, cum ar fi minoxidil, pentru a preveni căderea și/sau pentru creșterea părului. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la formulări care conțin latanoprost și minoxidil pentru creșterea părului sau a preveni căderea părului pe scalp și alte zone ale corpului. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la formulări pentru utilizare în tratarea anumitor tulburări de cădere a părului, cum ar fi alopecia androgenetică și alopecia areata.

2. Cadrul invenției

Căderea părului este o afecțiune devastatoare din punct de vedere psihologic, care provoacă stres psihologic semnificativ atât la bărbați, cât și la femei. Treizeci la sută din toți bărbații vor experimenta o pierdere a părului până la vârsta de treizeci de ani, cincizeci la sută până la vârsta de cincizeci de ani și optzeci la sută până la vârsta de șaptezeci de ani. Până la vârsta de șaizeci de ani, patruzeci la sută dintre femei experimentează căderea părului. Efecte negative asupra calității vieții din cauza căderii părului au fost raportate de bărbați și, în special, de adolescenți și femei.

Creșterea părului este în general împărțită în patru faze. Faza anagenă este faza de creștere activă a părului care durează doi până la șase ani, dar durează în general trei până la cinci ani cu părul scalpului. În timpul anagenului, compartimentul epitelial al foliculului de păr suferă o proliferare rapidă, cu cea mai mare proliferare în celulele matricei bulbului, iar foliculii își asumă morfologia bulbului anagen. De fapt, este posibil să se determine în ce fază se află un fir de păr studiind morfologia bulbului folicular. Faza catagenă este o scurtă fază de tranziție între faza anagenă și faza telogenă care durează șapte până la paisprezece zile cu părul scalpului. Faza telogenă se numește „faza de repaus” în care creșterea părului încetează înainte ca părul să cadă în cele din urmă și durează în general patru până la opt săptămâni, iar papila dermică se separă complet de foliculul de păr. O a patra etapă, care este fie sfârșitul fazei telogene, fie începutul fazei anagene, este faza exogenă în care părul vechi este călcat. Faza anagenă începe din nou cu papila dermică deplasându-se înapoi în sus pentru a întâlni foliculul de păr și o nouă creștere a părului începe din nou acolo unde părul nou elimină părul vechi.

La oamenii fără o tulburare de cădere a părului, aproximativ nouăzeci la sută din firele de păr de pe scalp sunt în faza anagenă, aproximativ unu până la două procente dintre firele de păr sunt în faza catagenă și aproximativ opt până la nouă la sută din părul scalpului sunt în faza telogenă. Odată cu debutul alopeciei androgenetice, o proporție mai mare de păr se află în faza telogenă și mai puține fire de păr sunt în faza anagenă. Pacientul are mult mai puțini foliculi decât persoanele care nu suferă de o tulburare de cădere a părului, o persoană cheală obișnuită având aproximativ trei sute de foliculi de păr pe inci pătrat pe scalp, în timp ce o persoană fără tulburare de cădere a părului va avea aproximativ patru sute cincizeci de foliculi de păr pe inci pătrat. Poate mai important, în foliculii de păr activi la o persoană care suferă de alopecie androgenetică, mai multe fire de păr din foliculi vor fi fire de păr lanugo, mai degrabă decât fire de păr terminale, care sunt mai lungi, mai groase în diametru și mai pigmentate. Mai mult, un număr crescut de fire de păr va fi în faza telogenă.

WO 2015/176161 A1 descrie o compoziție care cuprinde 2% până la 5% minoxidil, 0,01% până la 15% finasterid și 0,01% până la 15% analog de prostaglandină.

WO 2012/106249 A2 se referă la compoziții care includ bimatoprost și minoxidil într-un vehicul pentru aplicare locală.

WO 2013/172838 A1 descrie compoziții care cuprind bimatoprost și ciclosporină A.

EP 3 494 955 A1 se referă la o compoziție care conține acid latanoprost.

3. Rezumatul invenției

Rezumatul invenției include următoarele exemple de realizare:

1. O compoziție pentru utilizare în căderea părului cuprinzând aproximativ 0,05 - 0,3% g/v latanoprost și 2 - 7% minoxidil, în care compoziția nu conține finasterid.

2. Compoziția de la punctul 1, cuprinzând în plus etanol, propilenglicol, apă și cel puțin un element selectat din grupul constând din alcool benzilic, acid oleic și alcool polioxietilen laurilic.

3. Compoziția de la punctul 1 în care compoziția cuprinde etanol, propilenglicol, polisorbit, apă și cel puțin un element selectat din grupul constând din alcool oleilic, acid oleic și alcool benzilic.

4. Compoziția de la punctul 3 în care compoziția cuprinde propilenă glicol, etanol și acid acetic de la aproximativ 0,1 - 0,5% g/v.

5. Compoziția de la punctul 4 în care compoziția cuprinde 50% g/v propilenglicol și 30% g/v etanol.

6. Compoziția de la punctul 1 în care compoziția cuprinde cel puțin două elemente selectate din grupul constând din etanol, propilen glicol, polioxietilen 80 și propandiol și cel puțin un element selectat din grupul constând din acid acetic, acid oleic și alcool oleilic.
7. Compoziția de la punctul 1 cuprinzând 0,1% g/v latanoprost și aproximativ 5% g/v minoxidil.
- 5 8. Compoziția de la punctul 7 care mai cuprinde propilenglicol, etanol și eter monoetilic de dietilen glicol.
9. Compoziția de la punctul 8 în care compoziția cuprinde 50% g/v propilen glicol, 25% g/v etanol, 2 - 5% g/v eter monoetilic de dietilen glicol și apă.
10. O compoziție conform punctului 1 constând din 0,08% g/v latanoprost, 4% g/v minoxidil, 2% g/v alcool oleilic, 50% g/v propilen glicol, 30% g/v etanol, apă și 3% g/v eter monoetilic de dietilen glicol.
- 10 11. O compoziție conform punctului 1 constând din 0,1% g/v latanoprost, 5% g/v minoxidil, 3% g/v acid oleic, 50% g/v propilen glicol, 30% g/v etanol, apă și 2% g/v eter monoetilic de dietilen glicol.
12. O compoziție conform punctului 1, care este una dintre următoarele compoziții:
- Formulara XIII
- 0,1 % g/v latanoprost;
- 15 5,0% g/v minoxidil;
- 10% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
- 5% g/v propandiol;
- 3% acid oleic g/v; și, q.s. apă 100%;
- Formulara XIV
- 20 0,1% g/v latanoprost;
- 5,0% g/v minoxidil sau minoxidil sulfat;
- 20% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
- 5% g/v propandiol;
- 3% acid oleic g/v; și, q.s. apă 100%;
- 25 Formulara XV
- 0,1% cu latanoprost;
- 2,0% g/v minoxidil sau minoxidil sulfat;
- 20% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
- 5% g/v propandiol;
- 30 3% acid oleic g/v; și, q.s. apă 100%;
- Formulara XVIII
- 0,1% g/v latanoprost;
- 5,0 % g/v minoxidil;
- 30,0% g/v etanol;
- 35 50% g/v propilenglicol; și, q.s. apă 100%;
- Formulara XVIII
- 0,1% g/v latanoprost;
- 5,0 % g/v minoxidil;
- 30,0% g/v etanol;
- 40 50% g/v propilenglicol;
- 3% g/v eter monoetilic de dietilen glicol;
- 2% g/v alcool oleilic; și, q.s. apă 100%;
- Formulara XX
- 0,3% cu latanoprost,
- 45 5,0% g/v minoxidil;
- 30,0% g/v etanol;
- 50% g/v propilenglicol; și, q.s. apă 100%;
- Formulara XXI
- 5,0% g/v minoxidil sau minoxidil sulfat;
- 50 0,05% g/v latanoprost;
- 30,0% g/v etanol;
- 50% g/v propilenglicol; și, q.s. apă 100%;
- Formulara XXII
- 5,0 % g/v minoxidil;
- 55 0,05% g/v latanoprost;
- 30,0% g/v etanol;
- 50% g/v propilenglicol; și, q.s. apă 100%;
- Formulara XXIII
- 5,0 % g/v minoxidil;

0,008% g/v latanoprost;

30,0% g/v etanol;

50% g/v propilenglicol: și q.s. apă;

Formulara XXIV

5 5,0 % g/v minoxidil;

0,007% g/v latanoprost;

30,0% g/v etanol;

50% g/v propilenglicol: și, q.s. apă 100%;

Formulara XXV

10 5,0 % g/v minoxidil;

0,005% cu latanoprost,

30,0% g/v etanol;

50% g/v propilenglicol: și, q.s. apă 100%;

Formulara XXXIV

15 0,08 % g/v latanoprost;

4,0% g/v minoxidil;

50% g/v propilenglicol: 30% g/v etanol;

3% g/v transcutol;

2% g/v alcool oleilic;

20 0,5% g/v POE 40; și, q.s. apă 100%;

Formulara XXXV

0,08 % g/v latanoprost;

4,0% g/v minoxidil;

50% g/v propilenglicol;

25 30% g/v etanol;

3% g/v transcutol;

2% g/v alcool oleilic: și, q.s. apă 100%.

4. Scurtă descriere a desenelor

30 Fig. 1 este o descriere a anatomiei unui folicul de păr incluzând țesutul înconjurător;

Fig. 2 este o descriere a diferitelor faze ale creșterii părului;

Fig. 3 este mecanismul de acțiune propus al uneia dintre formulările invenției;

Figura 4 prezintă creșterea părului la o pacientă de 46 de ani care aplică Formulara XX urmată de Formulara XVIII; și,

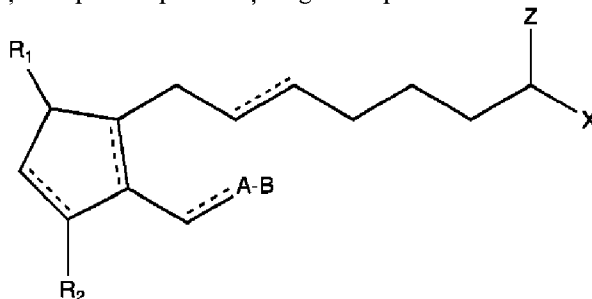
35 Figura 5 prezintă creșterea părului la un pacient de sex masculin de 53 de ani care aplică Formulara XX urmată de Formulara XVIII.

5. Descrierea detaliată a invenției

A. Analogii de prostaglandine

40 Analogii de prostaglandine includ latanoprost, bimatoprost, travoprost, ester izopropilic uenoprost, acizii liberi ai acelor compuși și alți analogi de prostaglandine cunoscuți în literatură. Prezenta invenție include latanoprost ca analog al prostaglandinei.

Compușii descriși aici pot fi reprezentați în general prin formula I:



45 în care legăturile punctate reprezintă o legătură simplă sau dublă care poate fi în configurația cis sau trans, A este un radical alchilen sau alchenilen având de la doi până la șase atomi de carbon, radical care poate fi întrerupt de unul sau mai mulți radicali oxid și substituit cu unul sau mai multe grupări hidroxi, oxo, alchiloxi sau alchilcarboxi în care radicalul alchil menționat cuprinde de la unu până la șase atomi de carbon;

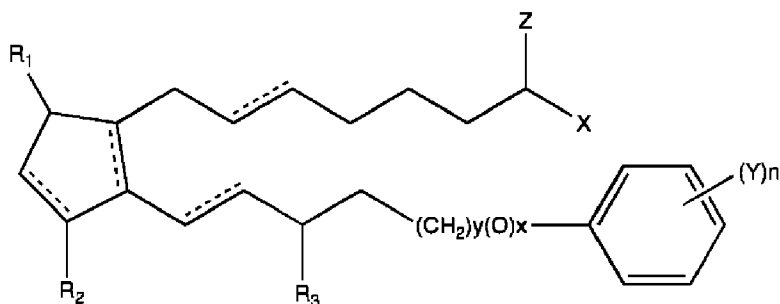
50 B este un radical cicloalchil având de la trei până la șapte atomi de carbon, care poate fi nesubstituit sau substituit cu un element selectat din grupul constând din H, metil sau perfluormetil, sau un radical aril,

selectat din grupul constând din radicali hidrocarburi aril și heteroaril având de la patru până la zece atomi de carbon în care un heteroatom poate fi selectat din grupul constând din atomi de azot, oxigen, halogen, de exemplu fluor, radical alchil inferior având de la unu la șase atomi de carbon și opțional substituit cu un halogen, și atomi de sulf;

X este un radical selectat din grupul constând din $-O(R^4)$ și $-N(R^4)_2$ în care R^4 poate fi identic sau diferit și este selectat independent din grupul constând din hidrogen, $-CH_3$, un radical alchil inferior având de la unu la șase atomi de carbon opțional substituit cu H sau $-CH_3$, R^5-C- sau R^5-O-C- în care R^5 este un radical alchil inferior având de la unu la șase atomi de carbon;

Z este $=O$ sau reprezintă 2 radicali de hidrogen; unul dintre R_1 și R_2 este $=O$, $-OH$ sau o grupare $-O(CO)R_6$, iar celălalt este $-OH$ sau $-O(CO)R_6$, sau R_1 este $=O$ și R_2 este H, în care R_6 este o grupare hidrocarbură aciclică saturată sau nesaturată având de la 1 până la aproximativ 20 atomi de carbon, sau $-(CH_2)mR_7$ în care m este 0 sau un număr întreg de la 1 la 10 și R_7 este un radical cicloalchil, având de la trei până la șapte atomi de carbon, sau un radical hidrocarburi aril sau heteroaril, așa cum s-a definit mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cu condiția, totuși, ca atunci când B nu este substituit cu un radical care conține heteroatom suspendat, și Z este $=O$, atunci X nu este $-OR^4$. Adică, radicalul cicloalchil sau hidrocarburi aril sau heteroaril nu este substituit cu un radical suspendat având un alt atom decât carbon sau hidrogen.

Compușii descriși aici pot fi reprezentați de asemenea prin următoarea formulă generală II:

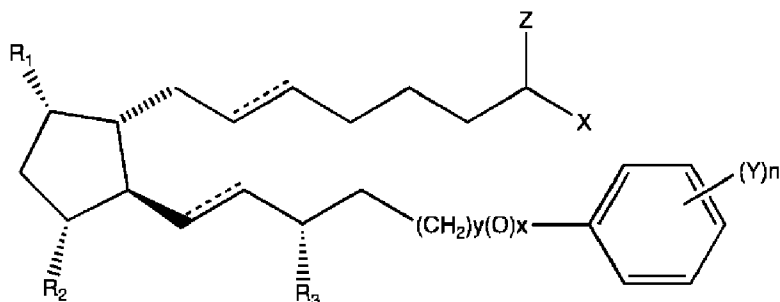


în care legăturile punctate reprezintă o legătură simplă sau dublă care poate fi în configurația cis sau trans, în care y este 0 sau 1, x este 0 sau 1 și x și y nu sunt ambii 1, Y este un radical selectat din grupul format de alchil, halogen, de exemplu fluor, clor etc., nitro, amino, tiol, hidroxi, alchiloxi, alchilcarboxi, alchil substituit cu halogen, cum ar fi perfluormetil, perfluoretil și perfluoropropil, în care radicalul alchil menționat cuprinde de la unu la șase atomi de carbon și n este 0 sau un număr întreg de la 1 până la aproximativ 3, și R_3 este $=O$, $-OH$ sau $-O(CO)R_6$ în care R_6 este așa cum este definit mai sus. De preferință, n este 1 sau 2.

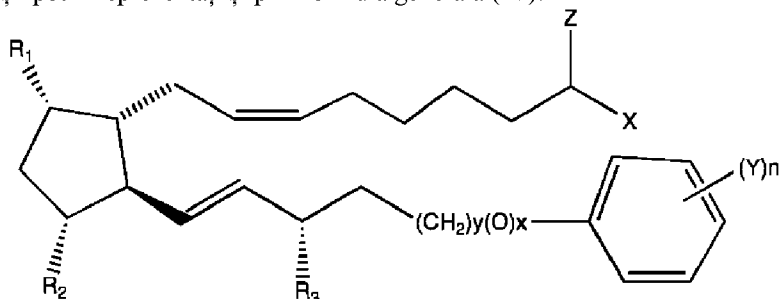
X este un radical selectat din grupul constând din $-O(R^4)$ și $-N(R^4)_2$ în care R^4 poate fi identic sau diferit și este selectat independent din grupul constând din hidrogen, $-CH_3$, un radical alchil inferior având de la unu la șase atomi de carbon opțional substituit cu H sau $-CH_3$, R^5-C- sau R^5-O-C- în care R^5 este un radical alchil inferior având de la unu la șase atomi de carbon;

Z este $=O$ sau reprezintă 2 radicali hidrogen; unul din R_1 și R_2 este $=O$, $-OH$ sau o grupare $-O(CO)R_6$, iar celălalt este $-OH$ sau $-O(CO)R_6$, sau R_1 este $=O$ și R_2 este H, în care R_6 este o grupare hidrocarbură aciclică saturată sau nesaturată având de la 1 până la aproximativ 20 atomi de carbon sau $-(CH_2)mR_7$ în care m este 0 sau un număr întreg de la 1 la 10 și R_7 este un radical cicloalchil, având de la trei până la șapte atomi de carbon, sau un radical hidrocarburi aril sau heteroaril, așa cum s-a definit mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cu condiția, totuși, ca atunci când B să nu fie substituit cu un radical care conține heteroatom suspendat, și Z este $=O$, atunci X nu este $-OR^4$. Adică, radicalul cicloalchil sau hidrocarburi aril sau heteroaril nu este substituit cu un radical suspendat având un atom altul decât carbon sau hidrogen.

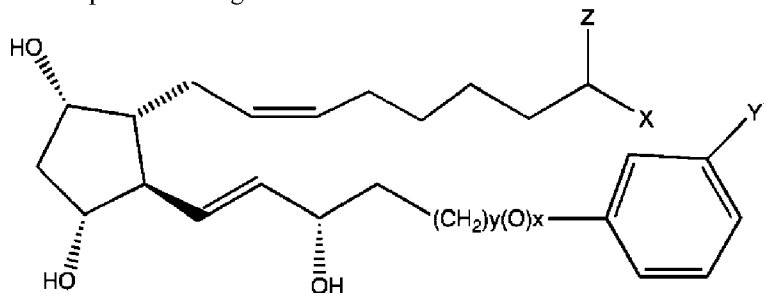
Compușii pot fi reprezentați de asemenea prin formula generală (III).



Compușii pot fi reprezentați și prin formula generală (IV):



Sau reprezentat prin formula generală V:



În toate formulele de mai sus, liniile punctate de pe legăturile dintre atomii 5 și 6 (C-5), între atomii 13 și 14 (C-13), între atomii 8 și 12 (C-8) și între atomii 10 și 11 (C-10), indică o legătură simplă sau dublă care poate fi în configurația cis sau trans. Dacă sunt utilizate două linii continue, aceasta indică o configurație specifică pentru acea legătură dublă. Liniile hașurate în pozițiile C-9, C-11 și C-15 indică configurația α . Dacă s-ar desena configurația β , ar fi folosită o linie triunghiulară solidă.

y este 0 sau 1, x este 0 sau 1 și y nu sunt ambii 1, Y este un radical selectat din grupul constând din alchil, halogen, de exemplu fluor, clor etc., nitro, amino, tiol, hidroxi, alchiloxi, alchilcarboxi, alchil substituit cu halogen, cum ar fi perfluormetil, perfluoretil și perfluoropropil, în care radicalul alchil menționat cuprinde de la unu la șase atomi de carbon etc. și n este 0 sau un număr întreg de la 1 la aproximativ 3 și R_3 este =O, -OH sau -O(CO) R_6 în care R_6 este așa cum este definit mai sus. De preferință, n este 1 sau 2.

X este un radical selectat din grupul constând din -O(R^4) și -N(R^4)₂ în care R^4 poate fi identic sau diferit și este selectat independent din grupul constând din hidrogen, -CH₃, un radical alchil inferior având de la unu la șase atomi de carbon opțional substituit cu H sau -CH₃, R^5 -C- sau R^5 -O-C- în care R^5 este un radical alchil inferior având de la unu la șase atomi de carbon;

Z este =O sau reprezintă 2 radicali hidrogen; unul dintre R_1 și R_2 este =O, -OH sau o grupare -O(CO) R_6 , iar celălalt este -OH sau -O(CO) R_6 , sau R_1 este =O și R_2 este H, în care R_6 este o grupare hidrocarbură aciclică saturată sau nesaturată având de la 1 până la aproximativ 20 atomi de carbon sau - (CH₂) mR_7 în care m este 0 sau un număr întreg de la 1 la 10 și R_7 este un radical cicloalchil, având de la trei până la șapte atomi de carbon, sau un radical hidrocarbil aril sau heteroaril, așa cum s-a definit mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, cu condiția, totuși, ca atunci când B nu este substituit cu un radical care conține heteroatom suspendat, și Z este =O, atunci X nu este -OR⁴. Adică, radicalul cicloalchil sau hidrocarbil aril sau heteroaril nu este substituit cu un radical suspendat având un alt atom decât carbon sau hidrogen.

În compușii descriși aici, sunt luați în considerare compușii având substituenții C-9 sau C-11 sau C-15 în configurația α sau β . Așa cum s-a menționat mai sus, în toate formulele furnizate aici atașările cu linii întrerupte la inelul ciclopentan indică substituenți în configurația α . Atașările de linie continuă îngroșată la inelul ciclopentan indică substituenți în configurația α . De asemenea, atașarea în linie

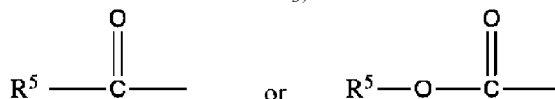
întreruptă a grupării hidroxil sau a altui substituent la atomii de carbon C-11 și C-15 semnifică configurația α .

În scopul acestei invenții, cu excepția cazului în care este limitat în continuare, termenul „alchil” se referă la grupări alchil având de la unu până la zece atomi de carbon, termenul „cicloalchil” se referă la grupări cicloalchil având de la trei până la șapte atomi de carbon, termenul „aril” se referă la grupări aril având de la patru până la zece atomi de carbon. Termenul „grupare hidrocarbură aciclică saturată sau nesaturată” este utilizat pentru a se referi la grupări hidrocarburi cu catenă liniară sau ramificată, saturate sau nesaturate având de la unu până la aproximativ 6, de preferință unul până la aproximativ 4 atomi de carbon. Astfel de grupări includ grupări alchil, alchenil și alchinil de lungimi adecvate și, de preferință, sunt alchil, de exemplu metil, etil, propil, butil, pentil sau hexil sau o formă izomeră a acestora.

Definiția lui R_6 poate include o componentă ciclică, $-(CH_2)_mR_7$, în care n este 0 sau un număr întreg de la 1 la 10, R_7 este un inel alifatic de la aproximativ 3 până la aproximativ 7 atomi de carbon sau un inel aromatic sau heteroaromatic. „Inelul alifatic” poate fi saturat sau nesaturat și, de preferință, este un inel saturat având 3-7 atomi de carbon, inclusiv. Ca inel aromat, de preferință R_7 este fenil, iar inelele heteroaromatice au oxigen, azot sau sulf ca heteroatom, adică R_7 poate fi tienil, furanil, piridil etc. De preferință m este 0 sau un număr întreg de la 1 la 4.

Z este $=O$ sau reprezintă doi atomi de hidrogen.

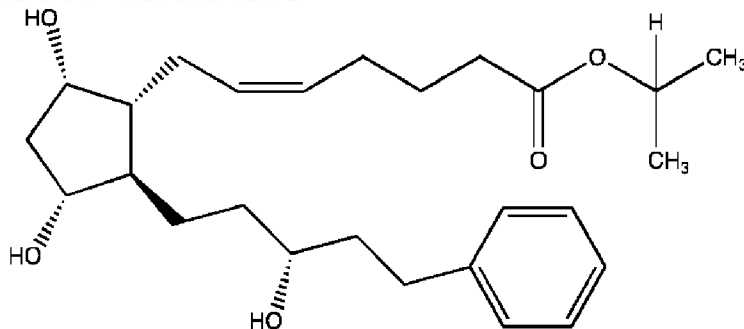
X poate fi selectat din grupul constând din $-O(R^4)$ și $-N(R^4)_2$ în care R^4 poate fi identic sau diferit și este selectat independent din grupul constând din hidrogen, $-CH_3$, un radical alchil inferior având de la unu la șase atomi de carbon opțional substituit cu H sau $-CH_3$,



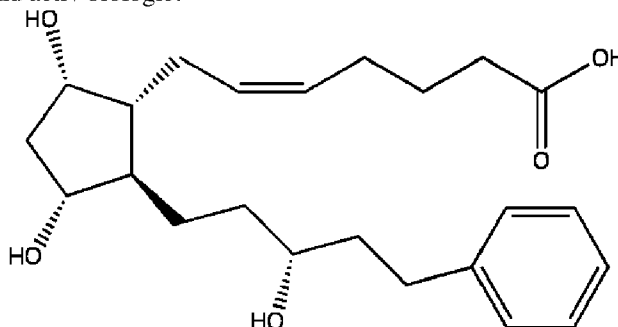
în care R^5 este un radical alchil inferior având de la unu la șase atomi de carbon.

1) Latanoprost

Latanoprost are următoarea structură:



Latanoprost este un analog al prostaglandinei și este de fapt un promedicament cu forma sa acidă (acidul Latanoprost) fiind activ biologic:



Latanoprost este un ester izopropilic și este un promedicament care se transformă în acid liber latanoprost prin acid $r[(3R)\text{-}3\text{-hidroxi-}5\text{-fenilpentil}]\text{ciclopentil}]\text{hept-}5\text{-enoic}$. Forma acidă liberă a latanoprost este de două sute de ori mai puternică decât latanoprost ca ligand al receptorului FP pentru receptorul FP recombinant uman. Acidul liber latanoprost este un agonist puternic al receptorului FP cu EC_{50} de 3,6 nM pentru receptorii umani FP, care este de două ori potența $PGF_{2\alpha}$. Eficacitatea esterilor analogi PG pentru tratamentul glaucomului sau IOP crescută se corelează strâns cu afinitatea de legare la receptorul FP a acidului liber. Alte forme de latanoprost care pot fi utilizate în prezenta invenție includ 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol și latanoprost etil amida-d4.

Latanoprost este o moleculă care este slab dizolvată în apă, dar este în general solubilă în grăsimi. Latanoprost este mai solubil în grăsimi decât bimatoprost. Dacă este necesară o soluție organică de latanoprost fără solvenți, aceasta poate fi preparată prin evaporarea acetatului de metil și dizolvarea directă a uleiului pur în soluții tampon apoase. Solubilitatea latanoprostului în PBS (pH 7,2) este de aproximativ 50 µg/mL. Pentru o solubilitate maximă în soluții tampon apoase, latanoprost trebuie mai întâi dizolvat în etanol sau propilenglicol și apoi diluat cu tamponul apos la alegere. Latanoprost are o solubilitate de 400 µg/mL într-o soluție 1:4 de etanol:PBS (pH 7,2) folosind această metodă. În soluții apoase acide sau bazice, latanoprost este stabil timp de cel mult 48 de ore, iar în soluții apoase neutre s-a dovedit a fi stabil până la o lună la temperatura camerei. Latanoprost este esterul izopropilic al 17-fenil-13,14-dihidroprostaglandinei F2a (17-fenil-13,14-dihidro PGF2a).

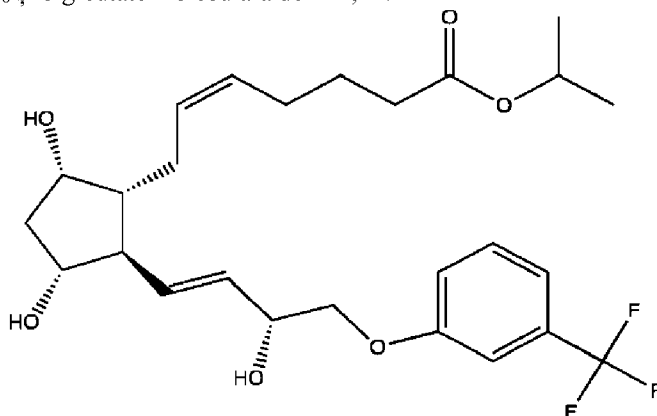
Se poate obține o cantitate suficientă de solubilitate chiar și la cea mai mare concentrație (5%) care poate fi utilizată în propilenglicol, metanol, etanol și 2-propanol. Mai mult, s-a remarcat că latanoprost poate fi dizolvat într-un agent de dizolvare adecvat, cum ar fi alcoolul (propilenglicol, metanol, etanol, 2-propanol) și alți cosolvenți, cum ar fi unii alcooli aromatici și polihidrici (alcool cetilic, alcool stearilic, alcool benzilic, gliceril mono-oleat, stearat POE, alcool polioxietilen laurilic, 1-3-butilen glicol, glicerol).

Latanoprost incluzând 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amidă-d4 și acid latanoprost pot fi prezente în formulările prezentei invenții în următoarele concentrații: 0,05 %, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,3% g/v.

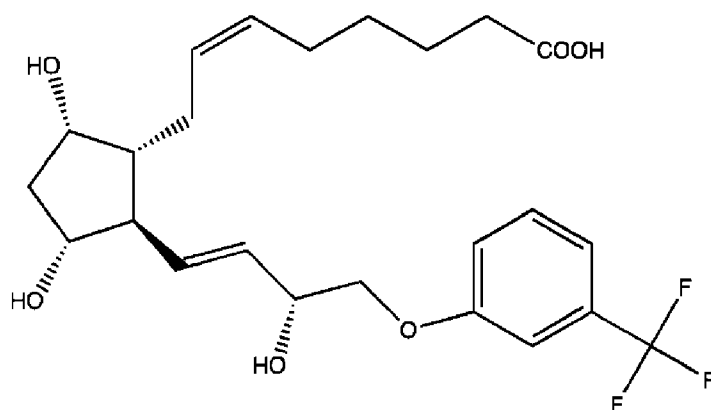
Latanoprost, incluzând 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amidă-d4 și acid latanoprost pot fi prezente în formulările prezentei invenții singure sau în combinație cu alți analogi de prostaglandine. Latanoprost incluzând 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amidă-d4 și acid latanoprost este prezent în formulările prezentei invenții în combinație cu minoxidil sau minoxidil sulfat local. Latanoprost, incluzând 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amidă-d4 și acid latanoprost pot fi prezente în formulările prezentei invenții singure sau în combinație cu ciclosporină cu formulele I, II și III.

2) **Travoprost**

Travoprost este un analog sintetic al prostaglandinei F și ester izopropilic al acidului liber activ biologic. Denumirea sa chimică este acid [1R[1α(Z),2β(1E,3R*,3α,5α)]-7-[3,5-dihidroxi-2-[3-hidroxi-4-[3(trifluormetil)fenoxi]-1-butenil]ciclopentil]-5-heptenoic, 1-metilester. Are formula moleculară C₂₆H₃₅F₃O₆ și o greutate moleculară de 500,55:



Acidul liber travoprost are următoarea structură:

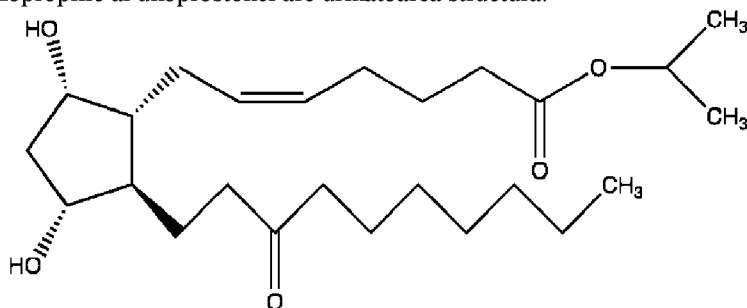


Travoprost și acidul liber travoprost pot fi prezenți în formulările prezentei invenții în următoarele concentrații: 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,0009%, 0,009%, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 6,0%, 7,0%, 8,0%, 9,0%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% și 25% g/g, g/v sau v/v.

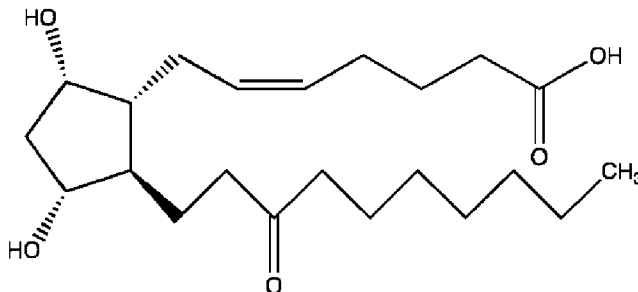
Travoprost și acidul liber travoprost pot fi prezenți în formulările prezentei invenții în combinație cu alți analogi de prostaglandine sau alți compuși de creștere a părului. Travoprost și acidul liber travoprost pot fi prezenți în formulările prezentei invenții în combinație cu minoxidil local sau sulfat de minoxidil. Travoprost și acidul liber travoprost pot fi combinați cu ciclosporină formulele I, II sau III.

3) Ester izopropilic al unoprostonei

Esterul izopropilic al unoprostonei are următoarea structură:



Esterul izopropilic al unoprostonei este un promedicament care se transformă în acid liber unoprostonicare are următoarea structură:

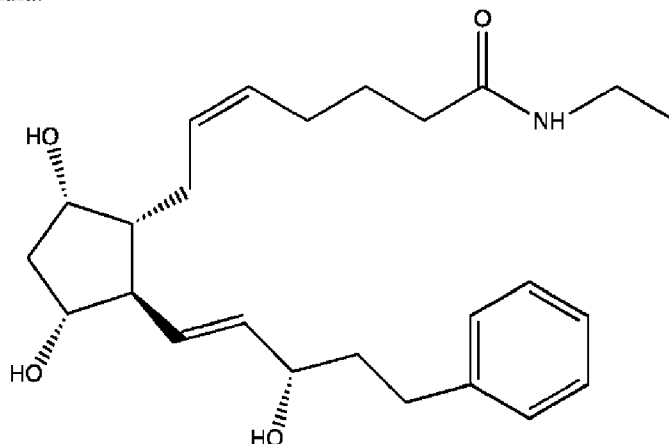


Esterul izopropilic al unoprostonei și acidul liber unoprostonei, deși sunt eficiente în scăderea presiunii intraoculare, s-au dovedit că nu provoacă creșterea părului și, de fapt, pot inhiba creșterea părului (McCarey B. E., Kapik B. M., Kane F. E. . Incidența scăzută a pigmentării irisului și a modificărilor genelor în două studii clinice randomizate a fost raportată cu unoprostonicare izopropil 0,15%. (Ophthalmology 111, 1480-1488). Aceasta demonstrează imprevizibilitatea analogilor de prostaglandină

pentru utilizarea în creșterea părului și că mulți analogi de prostaglandină nu cresc părul și pot inhiba creșterea părului.

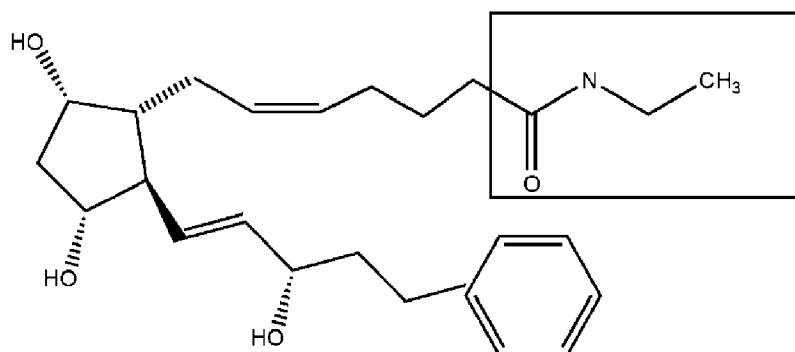
4) **Bimatoprost**

Bimatoprost este o prostamidă dintr-un grup de lipide biologice, care sunt înrudite cu prostaglandinele, dar conțin un grup terminal de etanolamidă și care vizează diferiți receptori pe care analogii de prostaglandină, cum ar fi latanoprost sau travoprost. Din punct de vedere tehnic, bimatoprost nu este considerat a fi un analog al prostaglandinei, ci este o prostamidă. Bimatoprost poate fi reprezentat prin următoarea formulă:

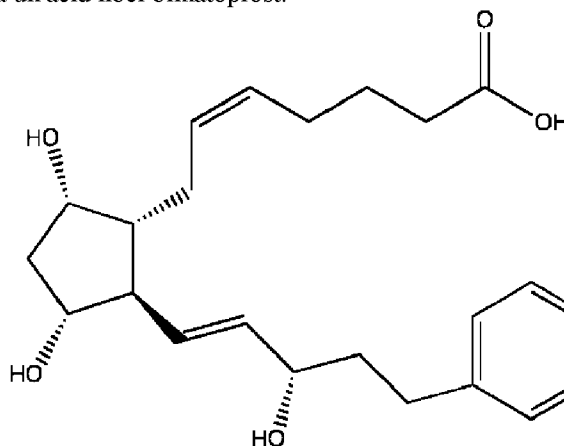


Bimatoprost nu este un promedicament și nu este convertit într-un alt compus sau se crede că este transformat doar în cantități mici (sub 5%) în acid liber bimatoprost. Bimatoprost diferă de ceilalți compuși prin faptul că este o amidă:

N-ethyl amide



În timp ce există un acid liber bimatoprost:



se crede că bimatoprost își exercită activitatea biologică ca agent de creștere a părului ca etilamidă, și nu ca acid liber. Acest lucru este în contrast cu latanoprost și travoprost care sunt promedicamente și își exercită efectele fiziologice asupra receptorilor diferiți decât bimatoprost, fapt care ilustrează lipsa de predictibilitate a esterului izopropilic al bimatoprost, latanoprost, travoprost și unoprostonă în utilizarea lor în stimularea creșterii părului. Bimatoprost și latanoprost au solubilități și proprietăți farmacologice

semnificativ diferite. Formele de sare de bimatoprost includ o formă de sare de trometamină. De exemplu, LUMIGAN® 0,03% g/v, o soluție topică pentru scăderea presiunii intraoculare crescute și tratarea glaucomului, prima utilizare aprobată a bimatoprost, are o concentrație clinică de bimatoprost de 0,03% g/v. XALATAN®, o soluție topică pentru scăderea presiunii intraoculare crescute și tratarea glaucomului,

5 prima utilizare aprobată a latanoprost, are o concentrație clinică de 0,005% g/v.

Acțiunea prostamidelor, cum ar fi bimatoprost, implică mecanisme diferite de răspunsurile mediate de receptorul FP prostanoid cu liganzi precum latanoprost și travoprost. Efectul bimatoprostului la maimuțele cu model de glaucom cu presiune intraoculară crescută s-a dovedit a fi aditiv cu cel al latanoprostului ("Additivity of Bimatoprost or Travoprost to Latanoprost in Glaucomatous Monkey Eyes", Gagliuso și colab., 2004). Au fost demonstrate diferențe farmacologice între latanoprost și bimatoprost. Unii pacienți umani care sufereau de glaucom și care nu au răspuns la latanoprost au fost găsiți sensibili la bimatoprost în reducerea presiunii intraoculare crescute ("Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost" Gandolfi 2003). Pare foarte probabil ca latanoprost și bimatoprost să interacționeze cu diferiți receptori

15 din ochi și din foliculii de păr.

Bimatoprost și acidul liber bimatoprost pot fi prezente în următoarele concentrații: 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 6,0%, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% și 25% g/g, g/v sau v/v.

25

Bimatoprost și acidul liber bimatoprost pot fi prezenți în formulările prezentei invenții în combinație cu alți analogi de prostaglandină. Bimatoprost poate fi combinat cu minoxidil sau minoxidil sulfat local și poate fi combinat cu ciclosporină I, II sau III.

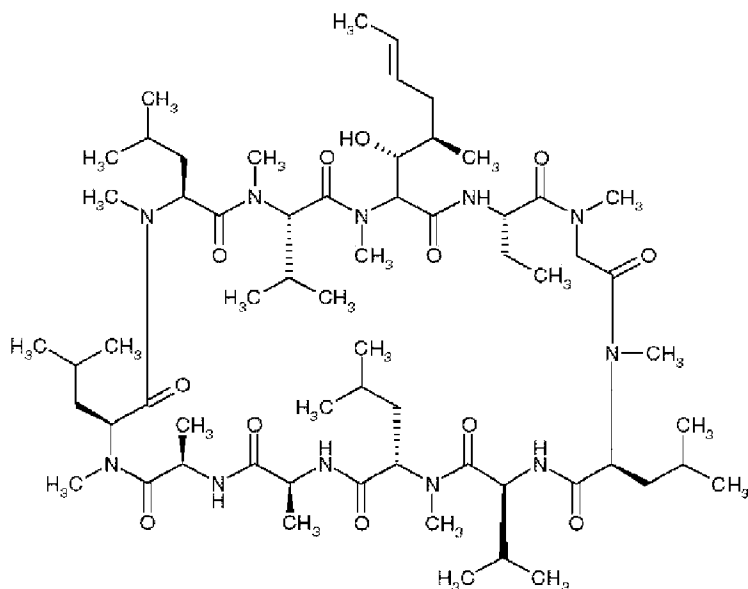
B. Ciclosporine

Ciclosporina apare în mod natural și a fost izolată din ciuperca *Tolypocladium inflatum* în 1971. Ciclosporina este un imunosupresor și este folosită în boala Crohn, sindromul nefrotic, artrita reumatoidă, în transplanturile de organe pentru prevenirea respingerii și tratamentul bolii de ochi uscat. Ciclosporinele sunt un grup de oligopeptide ciclice nepolare cu activitate imunosupresoare cunoscută. Ciclosporina A, împreună cu alți metaboliți minori, precum și ciclosporina B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y și Z au fost identificate. În plus, derivați, săruri și altele asemenea ale unor astfel de ciclosporine și un număr de analogi sintetici au fost preparați și pot fi utili în prezenta invenție. Utilizarea ciclosporinei A și a derivaților de ciclosporină A pentru tratarea diferitelor afecțiuni oftalmice a făcut obiectul diferitelor brevete, de exemplu brevetele americane US Nr. 5.474.979; 6.254.860; 6.350.442; și 7.368.436.

40 În general, ciclosporinele disponibile comercial pot conține un amestec de mai multe ciclosporine individuale care împărtășesc toate o structură peptidică ciclică constând din unsprezece resturi de aminoacizi cu o greutate moleculară totală de aproximativ 1.200 Daltoni, dar cu substituenți sau configurații diferite ale unora dintre aminoacizi. Astfel, prezenta invenție are în vedere, de asemenea, amestecuri de diferite tipuri de ciclosporină sau componente de ciclosporină. Termenul „componentă de ciclosporină” așa cum este utilizat aici este destinat să includă orice membru individual al grupării ciclosporinei, sărurile acestora, derivații acestora, analogii acestora și amestecurile acestora, precum și amestecuri de două sau mai multe săruri individuale de ciclosporine ale acestora, derivați ale acestora, analogi ai acestora și amestecuri ale acestora.

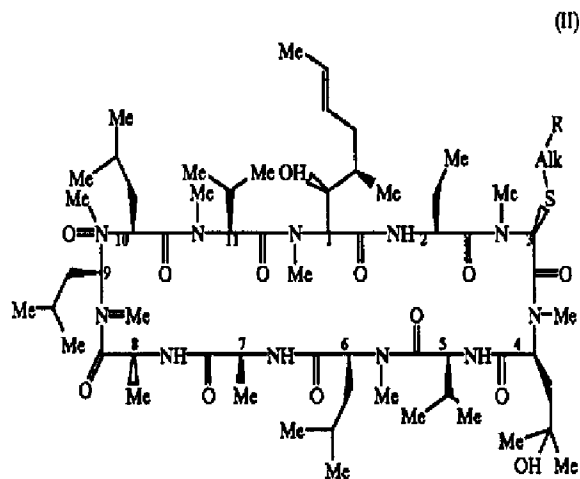
45 Componentele ciclosporinei preferate în mod special includ, fără limitare, ciclosporină A, derivați ai ciclosporinei A, săruri ale ciclosporinei A și altele asemenea și amestecuri ale acestora. Ciclosporina A este o componentă de ciclosporină deosebit de utilă.

50 Structura chimică a ciclosporinei A este reprezentată de Formula 1:

Formula I

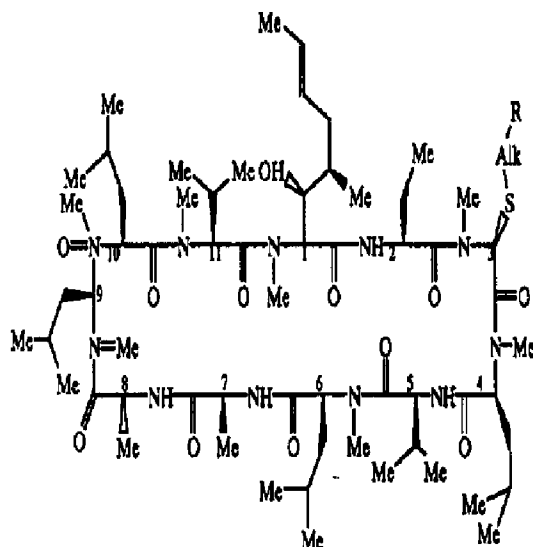
Așa cum este utilizat aici, termenul „derivați” ai ciclosporinei se referă la compuși având structuri suficient de asemănătoare ciclosporinei, astfel încât să funcționeze într-o manieră substanțial similară sau substanțial identică cu ciclosporina, de exemplu, ciclosporina A, în compozițiile și metodele prezente. Incluși, fără limitare, în derivații de ciclosporină A utili sunt cei selectați dintre derivații de ((R)-metiltio-Sar)³-(4'-hidroxi-MeLeu) ciclosporină A, ((R)-(ciclo)alchiltio-Sar)³-(4'-hidroxi-MeLeu)⁴-ciclosporină A și ((R)-(ciclo)alchiltio-Sar)³- ciclosporină A descriși mai jos.

Acești derivați de ciclosporină sunt reprezentați prin următoarele formule generale (II) și respectiv (III):

Formula II

Formula III

(III)



în care Me este metil; Alk este alchilen 2-6C sau cicloalchilen 3-6C; R este OH, COOH, alcocicarbonil, -NR₁R₂ sau N(R₃)-(CH₂)-NR₁R₂; în care R₁, R₂ este H, alchil, cicloalchil 3-6C, fenil (substituit opțional cu halo, alcoxi, alcocicarbonil, amino, alchilamino sau dialchilamino), benzil sau heterocicilul saturat sau nesaturat având 5 sau 6 membri și 1-3 heteroatomi; sau NR₁R₂ este un heterociclu cu 5 sau 6 membri care poate conține un alt heteroatom N, O sau S și poate fi alchilat; R₃ este H sau alchil și n este 2-4; iar fragmentele alchil conțin 1-4C.

Prezentele compoziții și metode pot fi practicate utilizând orice compoziții sau combinații adecvate de compoziții incluzând cantități eficiente terapeutic de componentă de ciclosporină în combinație cu latanoprost, acid latanoprost și opțional bimatoprost și travoprost, și acid liber travoprost, utile pentru a promova creșterea părului. Componenta de ciclosporină poate fi prezentă într-o cantitate și/sau concentrație suficient de eficientă pentru a furniza efectul terapeutic dorit atunci când compoziția care conține ciclosporină este administrată unui om sau animal în conformitate cu prezenta invenție. Sunt avute în vedere amestecuri de componente ciclosporine. Componenta ciclosporină poate fi prezentă în mod avantajos în compoziții în cantități variind de la aproximativ 0,01-0,05% g/v, 0,05 - 0,1% g/v, 0,1% până la aproximativ 0,5% g/v, 0,5% - 5% g/v, 5% - 15% g/v, și 15% sau aproximativ 20% sau 25% g/v din compoziție.

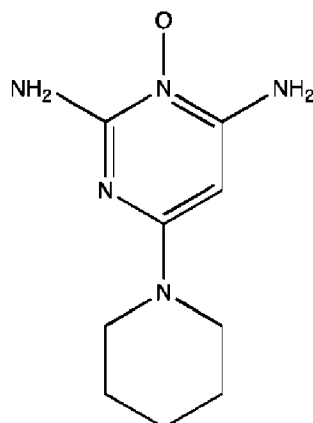
Componenta ciclosporină poate fi prezentă într-o cantitate de aproximativ 0,01% până la aproximativ 5% sau aproximativ 10% sau aproximativ 15% în greutate din compoziție. Ciclosporina poate fi prezentă în următoarele concentrații: 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, %, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%; 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 6,0%, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% și 25% g/g, g/v sau v/v.

Ciclosporina, atât locală, cât și orală, în toate formele sale diferite, poate fi prezentă în combinație cu latanoprost, acid latanoprost, minoxidil, sulfat de minoxidil și, opțional, bimatoprost, travoprost și acid liber travoprost.

C. Alți agenți de creștere a părului

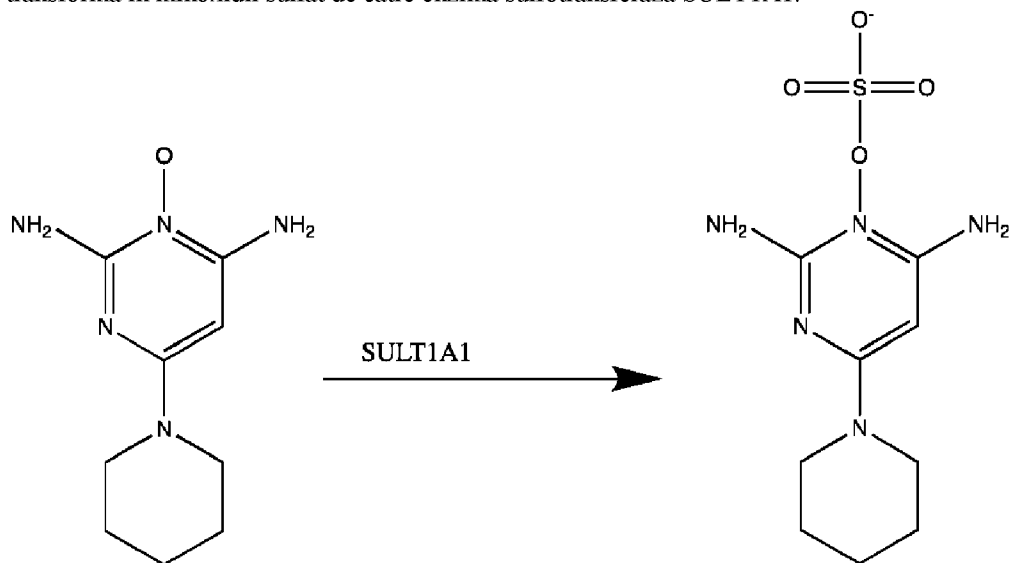
1) Minoxidil:

15



Se crede că minoxidilul deschide canalele de potasiu sensibile la adenosin trifosfat (ATP) și vasodilată vasele de sânge, permițând mai mulți nutrienți, sânge și oxigen să intre în foliculi. În faza telogenă târzie a ciclului de creștere a foliculului de păr, celulele stem situate în regiunea umflăturii se diferențiază și reintră în faza anagenă. La pacienții care suferă de alopecie androgenetică foliculii de păr devin mai mici, iar faza anagenă se scurtează ca durată. Minoxidilul crește cantitatea de Ca^{2+} intracelular, care poate regla enzima adenosin trifosfat (ATP) sintetază, independent de rolul său în sinteza ATP, și promovează diferențierea celulelor stem. Se teoretizează că influxul de Ca^{2+} indus de minoxidil poate crește diferențierea celulelor stem și poate fi un factor în mecanismul prin care minoxidil facilitează creșterea părului (Mecanism of Action of Minoxidil in the Treatment of Androgenetic Alopecia ...), A. Gren et al., J Biol Regul Homeost Agents 31(4): 1049-1053 (2017)).

Există unele dovezi că minoxidilul poate determina căderea părului în faza telogenă, care este înlocuit cu fire de păr mai noi și mai groase în faza anagenă. Minoxidilul este un promedicament care se transformă în minoxidil sulfat de către enzima sulfotransferază SULT1A1.

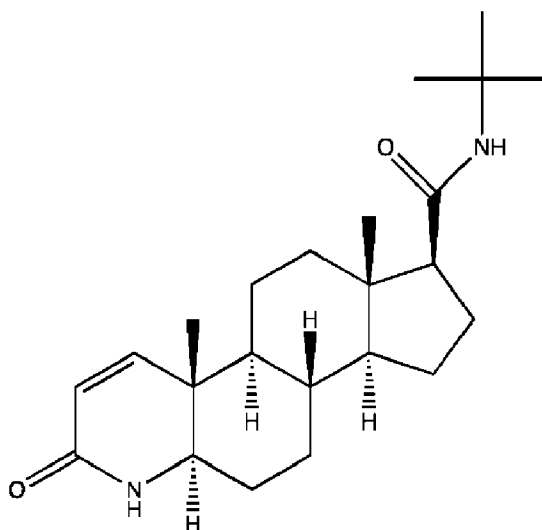


15

În plus, sulfatul de minoxidil, în comparație cu minoxidilul, este un agent de creștere a părului mult mai puternic. Unele studii speculează că respectiv cantitatea de enzimă SULT1A1 în și în jurul foliculilor de păr este cea care determină dacă indivizii răspund bine la minoxidil. Minoxidilul este combinat cu latanoprost, 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amidă-d4 și acid latanoprost și, opțional, cu bimatoprost, travoprost și acid liber travoprost. În teorie provoacă intrarea în faza anagenă mai rapidă și prelungește faza anagenă. Minoxidilul poate fi combinat și cu ciclosporină. Minoxidilul poate fi combinat cu acei compuși la următoarele concentrații: 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0% g/g, g/v sau v/v.

25

2) Finasterid



Compoziția prezentei invenții nu cuprinde finasterid. Finasterida ($C_{23}H_{36}N_2O_2$), cunoscută și ca (1*S*,3*aS*,3*bS*,5*aR*,9*aR*,9*bS*,11*aS*)-*N*-terț-butil-9*a*,11*a*-dimetil-7-oxo-1,2,3,3*a*,3*b*,4,5,5*a*,6,9*b*,10,11-dodecahidroindeno[5,4-*f*]chinolin-1-carboxamidă, este un inhibitor de 5α-reductază utilizat inițial pentru a trata prostatele mărite la bărbați. Finasterida orală acționează prin scăderea producției de dihidrotestosteron (DHT) cu aproximativ 70%, inclusiv în glanda prostatică și scalp. Au existat unele rapoarte de succes în creșterea părului scalpului folosind finasteridă topică.

Definiții

Termenul „spumă de aerosoli” este un produs, care include o compoziție lichidă spumabilă și un lichid propulsor, umplut într-un recipient presurizat care este echipat cu un sistem de supape și duză în partea de sus a recipientului și un tub de scufundare care curge de la sistemul de supape la fundul recipientului. Când supapa este deschisă, presiunea asupra combustibilului lichid este redusă instantaneu și acesta începe să se evapore formând un strat de gaz de înaltă presiune în partea de sus a recipientului. Acest strat de gaz de înaltă presiune împinge produsul lichid, precum și o parte din propulsorul lichid, în sus prin tubul de scufundare și afară prin duză. Când lichidele curg prin duză, propulsorul lichid se evaporă în gaz și în acest proces se formează bule de gaz propulsor în produsul lichid, creând spumă.

O „cantitate eficientă” dintr-un compus este o cantitate suficientă pentru a contribui la tratamentul, prevenirea sau reducerea unui simptom sau unor simptome ale unei boli. Acolo unde este menționată cu referire la un tratament al bolii, o „cantitate eficientă” poate fi denumită și „cantitate eficientă terapeutică”. O „reducere” a unui simptom sau a unor simptome (și echivalentele gramaticale ale acestei fraze) înseamnă scăderea severității sau frecvenței simptomului (simptomelor) sau eliminarea simptomului (simptomelor). O „cantitate eficientă din punct de vedere profilactic” dintr-un medicament sau o formulare este o cantitate dintr-un medicament sau o formulare care, atunci când este administrată unui subiect, va avea efectul profilactic dorit, de exemplu, prevenirea sau întârzierea apariției (sau reapariției) unei boli, tulburări sau afecțiuni sau reducerea probabilității de apariție (sau reapariție) a unei boli, tulburări sau afecțiuni sau simptome ale acesteia. Efectul profilactic complet nu apare neapărat prin administrarea unei doze și poate apărea numai după administrarea unei serii de doze. Astfel, o cantitate eficientă profilactică poate fi administrată în una sau mai multe administrări.

„Emulsie” se referă, în sensul obișnuit, la un amestec de două sau mai multe componente lichide nemiscibile, o componentă (de exemplu, o lipidă terapeutică descrisă aici sau un amestec al acestora incluzând agent tensioactiv) fiind dispersată prin cealaltă componentă (de exemplu, componenta apoasă a unei compoziții). descrise aici). Termenul „emulsie sub-micronică” se referă la o emulsie care conține componente având o întindere în dimensiunea cea mai lungă de mai puțin de aproximativ 1 micron.

„Creșterea părului” sau „a crește părul” se referă la sporirea creșterii părului în comparație cu rata de creștere a părului fără aplicarea medicamentelor și/sau formulărilor prezentei invenții.

„Firele de păr” pot fi fire de păr lanugo care sunt fire de păr scurte, fine, subțiri, nepigmentate, în care bulbul de păr este situat superficial în derm. Firele de păr intermediare care se află într-un stadiu de creștere între părul lanugo („bebe” sau imatur), cum ar fi pe față, și stadiul de creștere a părului matur, cum ar fi părul de pe scalp. Perii terminali sunt fire grosiere, pigmentate, lungi, în care bulbul foliculului de par este așezat adânc în derm. Pe măsură ce alopecia progresează, are loc o tranziție în zona de apropiere a cheliei, în care firele de păr în sine se schimbă de la tipul terminal la cel lanugo.

„Căderea părului” se poate referi la alopecia areata, alopecia androgenetică, căderea părului cu model masculin, căderea părului cu model feminin, efluviu telogen, efluviu anagen, tinea capitis, alopecia cicatricială, lichen planopilar, lupus eritematos discoid, foliculită decalvans, celulită disecantă a scalpului, alopecie cicatricială centrifugă centrală, alopecie fibrozantă frontală, sindrom de anagen liber, anomalii ale firului de păr, alopecie involutivă, alopecie androgenă, tricotilomanie, căderea părului prin chimioterapie, căderea părului prin agenți infecțioși, tricorexis nodoza și alopecie senescentă.

„Local al foliculilor de păr” înseamnă o zonă de piele (scalp, sprâncene, marginile pleoapelor, față etc.) care conține foliculi de păr.

„Spumă non-aerosol, non-spray” este un produs, care cuprinde o compoziție lichidă spumabilă, care este umplută într-un recipient nepresurizat care este echipat cu o pompă mecanică, o cameră de aer, o cameră de amestecare, un ecran de formare a spumei, plasă și un tub de scufundare care merge de la pompa mecanică până la fundul containerului. Când pompa mecanică este acționată, compoziția lichidă spumabilă este forțată în sus prin tubul de scufundare în camera de amestec, unde este amestecată cu aerul din camera de aer, într-un raport predeterminat pentru a forma spumă. Acționarea pompei este cea care presurizează și provoacă amestecarea turbulentă a aerului și a compoziției lichide spumabile pentru a forma bule de aer în compoziția lichidă spumabilă, creând spumă. Din camera de amestecare, spuma este apoi omogenizată în bule fine și uniforme atunci când trece prin plasa ecranului înainte de a fi distribuită prin duză. Prin urmare, este o metodă fără propulsie de propulsare a produsului lichid din recipient sub formă de spumă. O diferență majoră în starea continuă a recipientelor este aceea că, într-un recipient cu spumă de aerosoli, fluidul propulsor (de obicei gaz comprimat sau gaz lichefiat) este pompat în recipient sub presiune ridicată după ce recipientul este sigilat și este menținut continuu în stare presurizată, în timp ce în contrast puternic în recipientul de spumă non-aerosol, non-spray, aerul din interiorul recipientului este constant sub presiune atmosferică.

Un „purtător acceptabil farmaceutic” sau „excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic” înseamnă un purtător sau un excipient care este util în prepararea unei compoziții farmaceutice care este în general sigură, netoxică și nu este nici biologic, nici în alt mod nedorită și include un purtător sau un excipient care este acceptabil pentru uz veterinar, precum și pentru uz farmaceutic uman. „Un purtător/excipient acceptabil farmaceutic” așa cum este utilizat în descriere și revendicări include atât unul, cât și mai mulți astfel de excipienți.

Termenul „săruri acceptabile farmaceutic” este menit să includă săruri ale compușilor activi care sunt preparați cu acizi sau baze relativ netoxice, în funcție de substituții particulare găsiți pe compușii descriși aici. Când compușii prezentei invenții conțin funcționalități relativ acide, sărurile de adiție de bază pot fi obținute prin punerea în contact a formei neutre a unor astfel de compuși cu o cantitate suficientă de bază dorită, fie pură, fie într-un solvent inert adecvat. Exemple de săruri de adiție de bază acceptabile farmaceutic includ sare de sodiu, potasiu, calciu, amoniu, amino organic, sau sare de magneziu, sau o sare similară. Când compușii din prezenta invenție conțin funcționalități relativ bazice, sărurile de adiție acidă pot fi obținute prin punerea în contact a formei neutre a unor astfel de compuși cu o cantitate suficientă de acid dorit, fie pur, fie într-un solvent inert adecvat. Exemple de săruri de adiție acidă acceptabile farmaceutic le includ pe cele derivate din acizi anorganici cum ar fi acizi clorhidric, bromhidric, azotic, carbonic, monohidrogen carbonic, fosforic, monohidrogen fosforic, dihidrogen fosforic, sulfuric, monohidrogen sulfuric, hidriodic sau fosforic și alții, derivate de asemenea de la acizi ca și alții asemenea. acizi organici relativ netoxici cum ar fi acetic, propionic, izobutiric, maleic, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, lactic, mandelic, ftalic, benzensulfonic, p-tolilsulfonic, citric, tartaric, oxalic, metansulfonic și alții asemenea. De asemenea, sunt incluse săruri ale aminoacizilor cum ar fi arginat și alții asemenea, și săruri ale acizilor organici cum ar fi acizii glucuronic sau galacturonic și alții asemenea. Vezi, de exemplu, Berge și colab., „Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Informații suplimentare despre sărurile adecvate acceptabile farmaceutic pot fi găsite în REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE, ed. a 17-a, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, care este încorporat aici ca referință. Anumiți compuși specifici ai prezentei invenții conțin atât funcționalități bazice, cât și acide, care permit compușilor să fie transformați fie în săruri de adiție de bază, fie de acid.

„Prevenirea căderii părului” înseamnă încetinirea sau prevenirea căderii părului care ar avea loc în comparație cu dacă nu ar fi aplicată o formulare a prezentei invenții. Metodele și compozițiile prezentei invenții ale prezentei invenții pot fi utilizate pentru a preveni căderea părului, pentru a trata căderea părului, pentru a trata sau îngroșa părul subțire, pierderea sprâncenelor, pierderea genelor sau a părului facial și pot fi utilizate pentru a trata toate tipuri de alopecie, transformă părul lanugo în păr terminal sau crește conținutul de melanină din păr prin întunecarea părului sau prin creșterea raportului dintre părul închis la culoare și părul grizonat de pe scalp, sprâncene, gene sau păr facial.

Termenul „promedicament” este utilizat conform semnificației sale obișnuite și se intenționează să însemne compuși care necesită o transformare chimică sau enzimatică pentru a elibera medicamentul de bază activ *in vivo* înainte de a produce un efect farmacologic.

5 Termenul „solubil” se referă la capacitatea solventului de a dizolva o cantitate din ingredientul farmaceutic activ care este relevantă pentru efectul său farmacologic.

Termenii „solvent” și „sistem de solvent” definesc o componentă a formulării, faza lichidă sau semisolidă care conține API.

10 Termenii „stabil” și „stabilitate” sunt utilizați aici în legătură cu termenul de valabilitate al unui produs farmaceutic și sunt legați de modificarea fizică, degradarea sau descompunerea chimică a ingredientelor sau formulării farmaceutice active, care limitează perioada de valabilitate a unui produs.

„Sinergismul” între două medicamente, de exemplu într-o combinație fixă, poate apărea atunci când cele două medicamente interacționează într-o manieră care intensifică sau amplifică unul sau mai multe efecte sau cu două mecanisme diferite de acțiuni care, atunci când sunt combinate, au ca rezultat un efect terapeutic sau eficacitate mai mare decât oricare dintre medicamentele aplicate singur, sau cele două
15 medicamente în serie sau evitarea sau reducerea efectelor secundare nedorite atunci când medicamentele sunt furnizate ca monoterapii ale acelor medicamente. Efectele negative ale sinergiei sunt o formă de contraindicație, cum ar fi atunci când se utilizează mai mult de un medicament depresiv care afectează sistemul nervos central (SNC), un exemplu fiind alcoolul și Valiumul. „Sinergismul” a fost, de asemenea, notat în descrierea modului în care funcționează sistemele complexe. De exemplu, sistemele biologice pot
20 reacționa într-un mod neliniar la perturbări, astfel încât rezultatul poate fi mai mare decât suma modificărilor componentelor individuale.

În descrierea prezentei invenții, sinergismul înseamnă că respectiv combinația celor două medicamente active, utilizate în metodele și compozițiile invenției, atinge un rezultat, de exemplu stimularea creșterii părului, cum ar fi părul scalpului, sprâncenele sau genele, la un mamifer, de exemplu
25 un om, adică mai mare decât rezultatul obținut atunci când medicamentele active sunt utilizate singure, ca monoterapii, în aceleași condiții. Astfel, pentru a determina combinațiile care se încadrează în scopul prezentei invenții, se poate compara pur și simplu rezultatul obținut prin combinarea celor două medicamente cu rezultatul obținut cu fiecare dintre medicamentele individuale, singur.

Termenul „topic” în contextul metodelor descrise aici se referă în sensul obișnuit la administrarea unui compus sau a unei compoziții farmaceutice care este încorporată într-un purtător farmaceutic adecvat și administrată la un loc de tratament topic al unui subiect. În consecință, termenul „compoziție farmaceutică topică” include acele forme farmaceutice în care compusul este administrat extern prin contact direct cu un loc de tratament topic, de exemplu pielea, scalpul, sprâncenele, marginile pleoapelor, fața. Termenul „compoziție farmaceutică epidermică topică” se referă la o compoziție
35 farmaceutică adecvată pentru administrare direcționată către stratul epidermic al pielii, de exemplu, palpebra, supraciliul, scalpul sau corpul. Termenul „administrare topică” se referă la administrarea externă prin contact direct cu un loc de tratament topic. Termenul „administrare epidermică topică” se referă la administrarea externă prin contact direct cu epiderma.

Termenii „trata”, „tratare” sau „tratament” se pot referi la orice indicii de succes în tratamentul sau ameliorarea unei răni, patologii sau afecțiuni, inclusiv orice parametru obiectiv sau subiectiv, cum ar fi reducerea; remisia; diminuarea simptomelor sau facerea ca leziunea, patologia sau starea să fie mai tolerabile pentru pacient; încetinirea ratei de degenerare sau declin; făcând punctul final al degenerării mai puțin debilitant; îmbunătățirea bunăstării fizice sau psihice a pacientului. Tratamentul sau ameliorarea simptomelor se poate baza pe parametri obiectivi sau subiectivi; inclusiv rezultatele unui examen fizic,
45 examene neuropsihiatrice și/sau sisteme de imagistică computerizate. De exemplu, anumite metode prezentate aici tratează cu succes căderea părului prin scăderea incidenței căderii părului, în inhibarea simptomelor și/sau a cauzei acestuia și determinând o nouă creștere a părului.

Anatomia părului și a creșterii părului

Orificiile foliculilor de păr ocupă doar aproximativ 0,1% din suprafața totală a pielii umane, în timp ce foliculii de păr pot ocupa până la 10% din suprafața totală a scalpului uman (Schaefer, H., et. al. (1990) „Follicular penetration” (pag. 163 - 173)(1990). În general, deschiderile foliculare conduc la suprafețe epiteliale care nu au stratul cornos protector al pielii de suprafață. În consecință, foliculii de păr și glandele sebacee contribuie în mod semnificativ la administrarea transdermică a medicamentelor. În consecință, medicamentele hidrofile pot pătrunde cu flux mare și, de obicei, prin căile intrafoliculare, de-a
55 lungul joncțiunii tecii interne și externe, și difuzie rapidă în derm prin teaca externă. Timpii de întârziere mai lungi pentru penetrarea în pielea scalpului a medicamentelor hidrofile, în comparație cu timpul mai scurt pentru medicamentele lipofile, sugerează că pătrunderea medicamentelor hidrofile prin dermul superior este o etapă care limitează viteza. Căile de penetrare ale medicamentelor lipofile sunt probabil de-a lungul joncțiunii tecii radiculare interne și externe.

Eliberarea de sebum de către glandele sebacee asociate cu foliculul de păr formează o cale lipoidă pentru materialele lipofile din foliculi (Ebling și colab., 1991). De asemenea, se crede că o cale de penetrare a permeanților lipofili este calea trans epidermică. Astfel, pătrunderea prin stratul cornos al pielii scalpului este, de asemenea, o cale importantă, dar unele medicamente pot folosi calea trans foliculară. Sebumul localizat în foliculi joacă, de asemenea, un rol important în penetrarea medicamentului în teaca exterioră a rădăcinii. Foliculii de păr uman pot varia în diametru de la 5 um la 80 um, ceea ce poate afecta penetrarea trans-foliculară.

Anumiți amplificatori de penetrare și solvenți ajută la fluidizarea lipidelor, în canalele intercelulare ale stratului cornos. Se crede că pătrunderea permeanților și a medicamentelor prin pielea scalpului este legată de pătrunderea rapidă în foliculii de păr și difuzia rapidă prin teaca exterioră a rădăcinii, în derm, în timp ce permeația transepidermală a medicamentelor se face în mare parte prin microcanale. De asemenea, medicamentele hidrofile au difuzat rapid în derm prin teaca exterioră a rădăcinii, dar pătrunderea medicamentelor hidrofile prin dermul superior poate fi o etapă de limitare a vitezei și relativ lentă.

Se crede că foliculii de păr anagen al scalpului uman exprimă genele și proteinele pentru receptorii prostanoizi din papilele dermice și CTS din jurul bulbului de păr, dar nu și în keratinocitele epiteliale sau melanocitele bulbului capilar. O teorie este că unii analogi de prostaglandine se leagă de receptori specifici de pe membrana plasmatică a celulelor din papila dermică reglatoare din bulbul de păr, ceea ce probabil stimulează căile de semnalizare intracelulară, ducând la creșterea părului și la diminuarea căderii părului. De exemplu, deși nu se dorește a fi legați de nicio teorie, analogii de prostaglandine, cum ar fi latanoprost, pot crește numărul de fire de păr în faza anagenă prin deplasarea firelor de păr din faza telogenă de repaus la faza anagenă, scurtând timpul de începere a fazei anagene și prelungirea fazei anagene, ceea ce face ca părul să crească mai lung. La pacienții care suferă de alopecie androgenetică, faza anagenă este redusă ca durată, iar foliculii petrec mai mult timp în faza telogenă, în comparație cu pacienții care nu suferă de alopecie androgenetică. Latanoprost, travoprost și bimatoprost, în diferite grade, pot stimula, de asemenea, melanogeneza în melanocite și keratogeneza găsită în papila dermică, ceea ce are ca rezultat părul mai închis la culoare, cu mai multă melanină exprimată în părul individual și, de asemenea, crește diametrul firului de păr individual și dimensiunea papilei dermice, care la rândul său are ca rezultat o creștere a numărului de fire de păr care sunt mai lungi, mai închise și mai groase decât ar fi firele de păr dacă nu ar fi tratate cu latanoprost, travoprost și bimatoprost. Și, deși s-a raportat că bimatoprost poate induce anumite semnale în papila dermică, care reprezintă utilizarea sa în creșterea genelor, se crede că bimatoprost, care este o prostamidă, are un sistem receptor separat de analogii prostaglandinelor și, prin urmare, un mecanism diferit de acțiune. (Khidir, „The Prostaglandin-related glaucoma therapy...” FASEB, 27[2]: 557-567 [feb. 2013]).

Celulele keratinocite se găsesc în stratul exterior al pielii, cunoscut sub numele de epidermă. Celulele keratinocite se găsesc și în stratul bazal al pielii. Celulele keratinocite reprezintă aproximativ 95% din epidermă. Keratinocitele trece prin keratinizare și formează stratul superficial al pielii. Aceste celule keratinizate superficiale sunt înlocuite continuu cu celule derivate din celulele mitotice din stratul inferior al epidermei, care este stratul bazal. Celulele din stratul bazal sunt uneori numite keratinocite bazale sau celule bazale. Epiderma are o grosime de aproximativ 0,2 mm. În interiorul epidermei, keratinocitele sunt dispuse în patru straturi diferite cunoscute sub numele de strat bazal, strat spinos, strat granulosum și strat cornos. Melanocitele situate în stratul bazal nu suferă keratinizare, ci produc melanină. Melanina se acumulează în granule mici cunoscute sub numele de melanozomi, care sunt transportate la dendrite și apoi transferate la keratinocite. Keratinocitele și melanocitele sunt localizate în foliculii de păr împreună cu fibroblastele dermice. Homeostazia epidermei și foliculului de păr este reglată în primul rând de interacțiunea celulară dintre keratinocite și melanocite. Keratinocitele stimulează funcțiile melanocitelor, cum ar fi melanogeneza, proliferarea, diferențierea și dendritogeneza prin semnalizare paracrină de la celulă la celulă. Hirobe, „Keratinocytes Regulate the Function of Melanocytes” Dermatologica Sinica, Vol. 32, pag. 200 - 204 (2014). Se teoretizează că analogii de prostaglandine, cum ar fi latanoprost sau travoprost, pot acționa asupra keratinocitelor, care produc părul, și asupra melanocitelor, care produc pigment. Este posibil ca analogii de prostaglandine să acționeze direct asupra keratinocitelor, pentru a face firele individuale de păr mai groase în diametru, și a melanocitelor, pentru a face părul să fie mai închis la culoare sau mai degrabă, culoarea normală a părului utilizatorului individual. De asemenea, este posibil ca acest lucru să se producă prin acțiune indirectă prin intermediul papilei dermice, care este situată în centrul bulbului de păr la baza foliculară, prin semnale paracrine către keratinocite și/sau melanocite, care este rezultatul unui sistem de semnalizare foliculară nedefinit. .

Sprâncene

Căderea părului sprâncenelor, cunoscută și sub numele de madaroză, se caracterizează prin lipsa creșterii sau pierderea părului sprâncenelor. Pierderea părului sprâncenelor poate avea consecințe cosmetice, funcționale și sociale/psihice. Potrivit cercetării, diametrul părului scalpului este în mod normal mai gros decât părul sprâncenelor la pacienții asiatici, în timp ce inversul este adevărat la pacienții caucazieni (Gandelman M. A Technique for Reconstruction of Eyebrows and Eyelashes. Semin Plast Surg. 19:153-8 (2005)). Părul sprâncenelor este, în general, mai puțin dens lateral decât medial, ceea ce duce la căderea părului în sprâncene și aduce mai mult păr vizibil în porțiunea laterală. Sprâncenele pot fi împărțite aproximativ în trei zone. Treimea mediană se află de obicei sub marginea orbitală, cu firele de păr din această regiune orientate vertical. Treimea mijlocie se află de-a lungul marginii orbitale cu firele de păr orientate oblic sau orizontal. Treimea laterală se află de obicei deasupra marginii orbitale.

Madaroză sprâncenelor poate fi cauzată de boli precum boli dermatologice, endocrinopatie, cum ar fi boala tiroidiană și din cauza unor tulburări psihologice precum tricotilomania și chimioterapia. Ereditatea poate juca, de asemenea, un factor în condiții precum aplazia congenitală. Madaroză sprâncenelor poate fi cauzată de traumatisme fizice precum arsuri, complicații la proceduri cosmetice precum tatuare și complicații de la implantare.

Gene

Genele servesc un mecanism funcțional și de protecție prin protejarea ochiului, împiedicând particulele străine și obiectele să intre în ochi. Genele lungi sunt considerate în general a fi mai atractive decât genele scurte în majoritatea culturilor. Sistemul nervos din jurul ochiului este mai ușor de excitat pentru a proteja ochii la majoritatea mamiferelor. Pierderea genelor este cunoscută ca hipotricoză genelor, care include hipotricoză idiopatică, hipotricoză indusă de chimioterapie, alopecia areata și hipotiroidismul. Lungimea genelor este în mare măsură proporțională cu vârsta, persoanele mai tinere având gene mai lungi și persoanele în vârstă având gene mai scurte. Tratatamentul actual pentru hipotricoză genelor include LATISSE® care este o soluție de bimatoprost 0,03% g/v și se aplică pe marginea pleoapei superioare.

Chimioterapie

Alopecia indusă de chimioterapie apare în principal pentru că agentul chimioterapeutic dăunează foliculului de păr, rezultând căderea totală sau incompletă a părului. Căderea părului apare la aproximativ 65% dintre pacienții chimioterapeutici. Căderea părului este în general pe tot corpul și nu se limitează la scalp, și include genele și sprâncenele. Căderea părului din cauza chimioterapiei poate fi devastatoare din punct de vedere psihologic și a fost descrisă de unii pacienți ca o amintire constantă a bolii lor și poate duce la sentimente de pierdere a controlului și de izolare socială crescută (Beisecker, Analee și colab., Side Effects of Adjuvant Chemotherapy, Psycho-Oncology, 1997, 83-93-6). Grupurile de interes au demonstrat, de asemenea, că pierderea genelor și a părului sprâncenelor a fost mai devastatoare din punct de vedere psihologic decât pierderea părului scalpului.

Alte medicamente non-chimioterapice pot provoca, de asemenea, căderea părului, cum ar fi anticoagulantele, contraceptivele orale, retinoizii, medicamentele antitiroidiene și interferonii. În general, căderea părului indusă de chimioterapie rezultă din toxicitatea asupra celulelor care se divid rapid în foliculul de păr. În timpul anagenului, compartimentul epitelial al foliculului de păr suferă o proliferare rapidă, cu cea mai mare proliferare în celulele matricei bulbului. Atunci când agenții chimioterapeutici sunt administrați unui pacient, mitoză celulară se poate opri brusc, ducând la căderea părului, deoarece firul de păr parțial keratinizat slăbește și duce la căderea părului. Acesta este cunoscut sub numele de efluviu anagen. Agenții chimioterapeutici pot provoca, de asemenea, apoptoză (moartea celulară programată) celulelor din foliculul de păr. În general, când chimioterapia se termină, creșterea părului revine, dar la unii pacienți pot dura ani sau mai multe cicluri complete de păr pentru a atinge același nivel de creștere a părului pe care pacientul îl experimenta înainte de chimioterapie. În general, noul păr este mai degrabă păr lanugo, decât păr terminal. Formulările și metodele descrise în specificații pot fi utilizate înainte sau în timpul chimioterapiei pe scalp, față, sprâncene, gene și pe tot corpul, pentru a preveni căderea părului și, de asemenea, după chimioterapie, pentru a regenera părul și a schimba ciclul părului în faza anagenă, și prelungește faza anagenă, rezultând gene, sprâncene, păr pe scalp și păr facial mai lung(i), mai închise(i) la culoare, și mai groase/groși.

Vehicule

Tabelul 1 enumeră solvenții și potențiatorii de penetrare:

Capmul 808G EP/NF	Monocaprilat de gliceril	26402-26-6
Capmul GDB EP/NF*	Dibehenat de gliceril	94201-62-4
Capmul GMO-50 EP/NF	Monooleat de gliceril	25496-72-4

Capmul MCM C8 EP/NF	Monocaprilat de gliceril	26402-26-6
Capmul MCM EP/NF	Caprilat/Caprat de gliceril	91744-32-0, sau 26402-22-2, și 26402-26-6
Capmul INJ MCM EP/NF	Caprilat/Caprat de gliceril	91744-32-0, sau 26402-22-2 și 26402-26-6
CAPMUL INJ MCM EP	Caprilat/Caprat de gliceril	91744-32-0, sau 26402-22-2 și 26402-26-6
Capmul PG-2L EP/NF	Dilaurat de propilenglicol	22788-19-8
Capmul PG-8 NF	Monocaprilat de propilenglicol	68332-79-6, sau 31565-12-5
Capmul PG-8-70 NF	Monocaprilat de propilenglicol, NF tip 1	68332-79-6
Capmul PG-12 EP/NF	Monolaurat de propilenglicol	27194-74-7
CAPTEX® 170 EP	Coco-Caprilat/Caprat	95912-86-0
CAPTEX 200P	Dicaprilocatrat de propilenglicol	68583-51-7
CAPTEX 300 EP/NF	Tricaprilat/Tricaprat de gliceril	65381-09-1
CAPTEX INJ 300 LOW C6 EP/NF/JPE	Tricaprilat/Tricaprat de gliceril	65381-09-1, sau 73398-61-5
CAPTEX 355 EP/NF/JPE	Tricaprilat/Tricaprat de gliceril	65381-09-1, sau 73398-61-5
CAPTEX INJ 355 EP/NF/JPE	Tricaprilat/Tricaprat de gliceril	65381-09-1, sau 73398-61-5
CAPTEX 8000	Tricaprilat de gliceril, Tricaprilin	538-23-8
CAPTEX INJ 8000 NP	Tricaprilat de gliceril, Tricaprilin	538-23-8
Captex 100	Dicaprat de propilenglicol	53824-77-4
Captex 170	Ester al acidului caprilic/capric al alcoolului gras saturat C12-C18	95912-86-0
Captex GTO	Trioleină	122-32-7
Captex NPGC	Acid decanoic, esteri amestecați cu neopentil glicol și acid octanoic	
CAPTEX INJ 300 LOW C6 EP/NF/JPE	Tricaprilat/Tricaprat de gliceril	65381-09-1, sau 73398-61-5
CAPTEX INJ 355 EP/NF/JPE	Tricaprilat/Tricaprat de gliceril	65381-09-1, sau 73398-61-5
CAPTEX INJ 8000 NP	Tricaprilat de gliceril, Tricaprilin	538-23-8
Capmul INJ MCM EP*	Mono- și digliceride capric caprilice	91744-32-0, sau 26402-22-2 și 26402-26-6
Acconon INJ MC8-2 EP/NF*	PEG-8 gliceride caprilice/caprice	91744-32-0, 223129-75-7
CremerCOOR® MCT 60-40	Trigliceride caprilice / caprice	65381-09-1
CremerCOOR® MCT 70-30	Trigliceride caprilice / caprice	65381-09-1
CremerCOOR® EHC	Cocoat de 2-etilhexil	92044-87-6
CremerCOOR® EHL	Laurat de 2-etilhexil	20292-08-4

CremerCOOR® EHP	Palmitat de 2-etilhexil	29806-73-3
CremerCOOR® EHS	Stearat de 2-etilhexil	91031-48-0
CremerCOOR® GMS 40 / SE (auto-emulgator)	Stearat de glicerol	67701-33-1
CremerCOOR® IPM	Miristat de izopropil	110-27-0
CremerCOOR® IPP	Palmitat de izopropil	142-91-6
CremerCOOR® Triacetină	Triacetat de glicerol	102-76-1
	1,2-DIMIRISTOIL-SN-GLICERO-3-FOSFOCOLINĂ	18194246
	DIIZOPROPANOLAMINĂ	110974
	ADIPAT DE DIIZOPROPIL	6938949
	DIPROPILEN GLICOL	25265718
	ESTERI DE ACIZI GRAȘI (lanț mediu și scurt)	
	ALCOOL MIRISTIL	112721
	N,N-DIMETILACETAMIDĂ	127195
	ULEI DE RICIN POLIOXIL 35	61791126
	POLIOXIL 40 STEARAT	9004993
	POLIOXIL 40 ULEI DE RICIN HIDROGENAT	61788850

Solvenții și amplificatorii de penetrare pot fi prezenți în următoarele concentrații: 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 6,0%, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, 10% w/w, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25 %, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% g/g, g/v sau v/v din formulare.

Carbomerul poate fi la o concentrație de aproximativ 0,05-3,0% g/g, miristat de izopropil la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% g/g; ulei de ricin PEG 40 la o concentrație de aproximativ 0,1 până la 20% g/g; carboximetil celuloză de la 0,1 - 5,0 % g/g, etanol aproximativ 1 până la aproximativ 70% g/g; eter monoetic de dietilen glicol la o concentrație de aproximativ 1,0 până la aproximativ 50% g/g; polisorbata 20 la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 5,0% g/g; polisorbata 40 la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 5,0% g/g; polisorbata 60 la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 5,0% g/g; glicerina la o concentrație de aproximativ 1,0 până la aproximativ 30% g/g; polisorbata 80 la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 5,0% g/g; PPG-5 ceteth-20 la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 5,0% g/g; acid oleic la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 5,0% g/g; izostearat de izostearil la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% g/g; dipropilenglicol dimetil eter la o concentrație de aproximativ 1 până la aproximativ 50% g/g; dietilen glicol la o concentrație de aproximativ 1 până la aproximativ 50% g/g; dipropilenglicol la o concentrație de aproximativ 1 până la aproximativ 50% g/g; acid caprilic/capric la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% g/g; alcool benzilic la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 2,0% g/g; silicon la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% g/g; ulei de ricin PEG 40 la o concentrație de aproximativ 0,1 până la 20% g/g; ulei de ricin PEG 35 la o concentrație de aproximativ 0,1 până la 20% g/g; alcool oleic la o concentrație de aproximativ 0,1 până la 10% g/g; monooleat de gliceril la o

concentrație de aproximativ 0,1 până la 10% g/g; și/sau apă la o concentrație de aproximativ 0 până la aproximativ 90% g/g.

Exemple:

Formularea de referință I

- 5 0,05% g/v latanoprost;
0,06% g/v ciclosporină A;
10,0% g/v eter monoetilic de dietilen glicol;
5,0 % g/v alcool oleilic; și,
10 q.s. apă 100%.

Formularea de referință II

- 0,08% g/v latanoprost;
0,1% g/v ciclosporină A;
15 15,0% g/v eter monoetilic de dietilen glicol;
5% g/v PEG;
6,0% g/v alcool oleilic; și,
q.s. apă 100%.

Formularea de referință III

- 20 0,08% g/v latanoprost;
0,1% g/v ciclosporină A;
15,0% g/v eter monoetilic de dietilen glicol;
5% g/v PEG;
25 6,0% g/v alcool oleilic; și,
q.s. apă 100%.

Formularea de referință IV

- 0,06% g/v bimatoprost;
30 0,08% g/v ciclosporină A;
10,0% monooleat de gliceril g/v;
5,0% acid oleic g/v;
5% g/v etanol; și,
q.s. apă 100%.

Formularea de referință V

- 0,08% g/v bimatoprost;
0,1% g/v ciclosporină A;
10,0% g/v eter monoetilic de dietilen glicol;
40 5,0% acid oleic g/v;
5,0% g/v alcool oleilic; și,
q.s. apă 100%.

Formularea de referință VI

- 45 0,08% g/v latanoprost sau acid latanoprost;
0,08% g/v ciclosporină A;
10,0% g/v polietilen glicol;
10,0% g/v eter monoetilic de dietilen glicol;
5,0 % g/v alcool oleilic; și,
50 q.s. apă 100%.

Formularea de referință VII

- 0,05% g/v bimatoprost;
0,07% g/v ciclosporină A;
55 10,0% g/v alcool oleilic;
10,0% g/v eter monoetilic de dietilen glicol; și,
q.s. apă 100%.

Formularea de referință VIII

0,05% g/v latanoprost sau acid latanoprost;
 0,08% g/v ciclosporină A;
 5,0% g/v eter monoetilic de dietilen glicol;
 10,0% cu/v CAPTEX 300 EP/NF;
 5 10,0% g/v PEG; și,
 q.s. apă 100%.

Formularea de referință IX

10 0,06% acid liber al esterului izopropilic de unoprostonă g/v;
 0,08% g/v ciclosporină A;
 5,0% g/v eter monoetilic de dietilen glicol;
 10,0% cu/v CAPTEX 300 EP/NF;
 10,0% g/v PEG; și,
 q.s. apă 100%.

Formularea de referință X

20 0,07% g/v travoprost sau acid liber de travoprost;
 0,08% g/v ciclosporină A;
 5,0% g/v eter monoetilic de dietilen glicol;
 10,0% cu/v CAPTEX 300 EP/NF;
 10,0% g/v PEG; și,
 q.s. apă 100%.

Formularea de referință XI

25 0,1% g/v bimatoprost;
 0,05% g/v ciclosporină A;
 20% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
 5% g/v propandiol;
 3% acid oleic g/v; și,
 30 q.s. apă 100%.

Formularea de referință XII

35 0,1% g/v latanoprost;
 0,05% g/v ciclosporină A;
 20% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
 5% g/v propandiol;
 3% acid oleic g/v; și
 q.s. apă 100%.

Formularea XIII

40 0,1% g/v latanoprost;
 5,0% g/v minoxidil;
 10% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
 5% g/v propandiol;
 45 3% acid oleic g/v; și,
 q.s. apă 100%.

Formularea XIV

50 0,1% g/v latanoprost;
 5,0% g/v minoxidil sau minoxidil sulfat;
 20% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
 5% g/v propandiol;
 3% acid oleic g/v; și,
 q.s. apă 100%.

Formularea XV

55 0,1% g/v latanoprost;
 2,0% g/v minoxidil sau minoxidil sulfat;
 20% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;

5% g/v propandiol;
3% acid oleic g/v; și,
q.s. apă 100%.

Formulara de referință XVI

5

0,1% g/v bimatoprost;
5,0% g/v minoxidil;
20% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
5% g/v propandiol;
3% acid oleic g/v; și,
q.s. apă 100%.

Formulara de referință XVII

15

0,1% g/v travoprost;
5,0% g/v minoxidil;
20% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
5% g/v propandiol;
3% acid oleic g/v; și,
q.s. apă 100%.

20

Formulara XVIII

25

0,1% g/v latanoprost;
5,0 % g/v minoxidil;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

Formulara XVIII

30

0,1% g/v latanoprost;
5,0 % g/v minoxidil;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol;
3% g/v eter monoetic de dietilen glicol;
2% g/v alcool oleilic; și,
q.s. apă 100%.

35

Formulara XX

40

0,3% g/v latanoprost;
5,0% g/v minoxidil;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

Formulara XXI

45

5,0 % g/v minoxidil sau minoxidil sulfat;
0,05% g/v latanoprost;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

50

Formulara XXII

55

5,0 % g/v minoxidil;
0,05% g/v latanoprost;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

Formulara de referință XXIII

5,0 % g/v minoxidil;

0,008% g/v latanoprost;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol;
q.s. apă.

5 **Formulara de referință XXIV**

5,0 % g/v minoxidil;
0,007% g/v latanoprost;
30,0% g/v etanol;
10 50% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

Formulara de referință XXV

5,0 % g/v minoxidil;
15 0,005% g/v latanoprost;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

Formulara de referință XXVI

20 3,0 % g/v finasterid;
0,1% g/v latanoprost;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și,
25 q.s. apă 100%

Formulara de referință XXVII

5,0 % g/v finasterid;
0,3% g/v latanoprost;
30 30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

Formulara de referință XXVIII

35 5,0 % g/v finasterid;
0,3% g/v bimatoprost;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

40 **Formulara de referință XXVIII**

5,0% g/v finasterid;
0,1% g/v bimatoprost;
30,0% g/v etanol;
45 50% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

Formulara de referință XXX

5,0% g/v finasterid;
0,1% g/v travoprost;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

Formulara de referință XXXI

55 5,0% g/v finasterid;
0,3% g/v travoprost;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și,

q.s. apă 100%.

Formularea de referință XXXII

- 5 0,1% g/v latanoprost;
47% g/v etanol;
0,4% polisorbat 60 g/v;
1% g/v alcool polietilen laurilic;
0,3% acid acetic g/v;
10% g/v propilenglicol; și,
10 q.s. apă 100%.

Formularea de referință XXXIII

- 15 0,3% g/v latanoprost;
47% g/v etanol;
0,4% polisorbat 60 g/v;
1% g/v alcool polietilen laurilic;
0,3% acid acetic g/v;
10% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

20 **Formularea XXXIV**

- 0,08 % g/v latanoprost;
4,0% g/v minoxidil;
50% g/v propilenglicol;
25 30% g/v etanol;
3% g/v transcutol;
2% g/v alcool oleilic;
0,5% cu POE 40; și,
q.s. apă 100%.

30 **Formularea XXXV**

- 0,08 % g/v latanoprost;
4,0% g/v minoxidil;
50% g/v propilenglicol;
35 30% g/v etanol;
3% g/v transcutol;
2% g/v alcool oleilic; și,
q.s. apă 100%.

Formularea de referință XXXVI

- 40 0,1% g/v latanoprost;
47% g/v etanol;
0,4% polisorbat 60 g/v;
1% g/v alcool polietilen laurilic;
45 0,3% acid acetic g/v;
2,0% acid oleic g/v;
10% g/v propilenglicol; și,
q.s. apă 100%.

Pompă și recipient fără aerosoli, fără pulverizare

- 50 Într-un alt exemplu de realizare, un produs final al unei formulări lichide care cuprinde combinația de ingredient activ latanoprost/minoxidil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, ambalat într-un recipient nepresurizat, este distribuit utilizând o pompă de spumă fără aerosoli, fără pulverizare. Pompa de spumă fără aerosoli și fără pulverizare asigură distribuirea simplă și sigură a unei doze măsurate de spumă care conține formularea lichidă care cuprinde combinația de medicamente sau o
- 55 sare a acesteia, care este ușor aplicată pe scalp, sprâncene, gene sau față. Pompa de spumă fără aerosoli și fără pulverizare este calibrată pentru a furniza un volum adecvat de spumă. Un obiectiv suplimentar dezvăluit aici este de a furniza formularea lichidă într-un recipient reutilizabil și nepresurizat care poate fi fabricat în forme cilindrice sau necilindrice și care nu conține propulsor.

Prin urmare, prezentul exemplu de realizare nu utilizează recipiente sub presiune care conțin propulsori tipici, cum ar fi gaze petroliere lichefiate (amestec de propan, izobutenă și n-butan), clorofluorocarburi (CFC) și dimetil eter, care sunt inflamabile, dăunătoare, și compuși organici volatili toxici (COV). Prezenta variantă este transportată, depozitată și distribuită în siguranță în recipiente reutilizabile. Reutilizarea produselor și a părților acestora este extrem de importantă pentru mediu.

Formulări de spumă

Formulări de spumă care cuprind combinația de ingredient activ latanoprost/minoxidil sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. De preferință, cantitatea de agent tensioactiv este de aproximativ 2 - 10%. Poate fi utilizată orice combinație de agenți tensioactivi anionici, cationici, neionici sau amfoteri și copolimeri bloc neionici. De preferință, se pot utiliza gliceride etoxilate, esterii de sorbitan etoxilați, ulei de ricin polietoxilat și/sau hidrogenat, copolimeri bloc neionici și agenți tensioactivi amfoteri. Agenții tensioactivi preferați în mod special pot fi selectați dintre: ulei de ricin hidrogenat PEG 40; PEG 40 Stearat; polisorbitat 20; Cocamidopropil betaină; Cicoat de gliceril; gliceride caprilice/caprice PEG 6; Poloxamer F 68; și fosfolipide saturate C6 până la C10.

Formularea XXXVII (soluție pulverizată)

Minoxidil 5,0 % g/v (activ);
Latanoprost 0,1% g/v sau 0,3% g/v (activ);
1,2-Propandiol 60,5% g/v (solvent);
Alcool etilic 10,2% g/v (solvent);
acid lactic 2,5% g/v (agent de acidifiere);
Esență 0,06 % g/v (aromă/esență); și
apă deionizată q.s. 100% (solvent).

Schema fluxului de producție pentru formularea XXXV este următoarea: 1: Minoxidilul, latanoprost și alți excipienți sunt cântăriți și preparați separat; 2: 1,2-propandiolul, acidul lactic, alcoolul etilic și respectiv apa deionizată care au fost cântărite se pun într-un vas de producție și se amestecă timp de cel puțin 5 minute; 3: Minoxidilul cântărit anterior se pune într-un vas de producție din oțel inoxidabil și se amestecă timp de cel puțin 15 minute pentru a fi dizolvat, urmat de adăugarea latanoprostului cântărit anterior (într-o seringă precântărită pentru a asigura transferul corect al uleiului) 4: Se adaugă esența și se amestecă; 5: Umplerea se efectuează la volumul țintă, iar produsul final este ambalat și depozitat.

Formularea XXXVIII; Minoxidil 2/latanoprost 0,1 Spray

Minoxidil 2% g/v (activ);
Latanoprost 0,1% g/v sau 0,3% g/v (activ);
1,2-Propandiol 65,9% g/v (solvent/excipient);
Alcool etilic 5,2% g/v (solvent);
Acid lactic 2,5% g/v (agent de acidifiere);
Esență 0,06% g/v (aromă/esență); și,
apă deionizată q.s. (solvent).

Schema fluxului de producție a formulării este aceeași cu Formularea XXXVII.

Formularea XXXIX: minoxidil 5/latanoprost 0,1 sau 0,3 spumă

Minoxidil 5,0% g/v (activ);
Latanoprost 0,1% g/v sau 0,3% g/v (activ);
1,2-Propandiol 51,5% g/v (solvent/excipient);
PEG20 Oleil Eter 0,5% g/v (agent activ de suprafață);
Plantacare 1200* 10,5% g/v (agent activ de suprafață);
Komperlan KD** 3% g/v (agent activ de suprafață);
Alcool etilic 5,2% g/v (solvent) (EP);
Acid lactic 2,4% g/v (agent de acidifiere) (EP);
Esență 0,06% g/v (Aroma/Esență [EP]); și,
Apă deionizată 21,8% Solvent (EP).

* Lauril glicozidă

**Cocamide DEA = Dietanolamină de acid gras din nucleu de cocos

Schema fluxului de producție a formulării este următoarea: minoxidil, latanoprost și alți excipienți sunt cântăriți și preparați separat, 1,2-propandiolul, acidul lactic, alcoolul etilic și respectiv apa deionizată care au fost cântărite se pun într-un vas de producție și se amestecă timp de cel puțin 5 minute, minoxidilul cântărit anterior se pune într-un

vas de producție din oțel inoxidabil și se amestecă pentru cel puțin 15 minute pentru a fi dizolvat, urmat de adăugarea de latanoprost cântărit anterior.

Oleil eterul PEG 20 cântărit anterior, plantacare 1200 și komperlan KD se adaugă într-un vas de producție din oțel inoxidabil și se dizolvă, se adaugă esența și se amestecă. Umplerea se realizează la volumul ținută, iar produsul final este ambalat și depozitat.

5

Formulare XXXX: minoxidil 2,0 %/latanoprost 0,1 % spumă

Minoxidil 2% g/v;

Latanoprost 0,1% g/v sau 0,3% g/v;

10

1,2-Propandiol 51,% g/v (solvent/excipient);

PEG20 Oleil Eter 0,5% g/v (agent activ de suprafață);

Plantacare 1200 10,5% g/v (agent activ de suprafață);

Komperlan KD 3% g/v (agent activ de suprafață);

Alcool etilic 5,2% g/v (solvent);

15

Acid lactic 2,4% g/v (agent de acidifiere);

Esență 0,06% g/v 9 g/v (Aroma/Esență); și,

q.s. apă deionizată.

Formula XXXXI (Loțiune)

20

Minoxidil 5 % g/v;

Latanoprost 0,1% sau 0,3% g/v;

Etanol 60,3% g/v;

Polisorbat 60 0,4% g/v;

Alcool lauril polioxietilenic 1,00% g/v;

25

Acid acetic 0,6 % g/v; și,

Apă purificată până la 100%.

pH-ul aparent al soluției finale formulate ar trebui să fie 6,24.

Formularea XXXXII

30

Minoxidil 5% g/v;

Latanoprost 0,1% sau 0,3% g/v;

Alcool cetilic 2,20% % g/v;

Alcool stearilic 1,00% g/v;

Etanol 51,8 % g/v;

35

Polisorbat 60 0,4% % g/v;

Alcool lauril polioxietilenic 1,00% % g/v;

Propilen glicol 5,00% % g/v;

Propulsor P75 4,30% % g/v;

Acid acetic q.s. pH 6,0; și,

40

Apă purificată până la 100%.

Formularea de referință XXXXIII (loțiune)

Minoxidil 8% g/v;

Latanoprost 0,3% sau 0,1% g/v;

45

Etanol 50,5% g/v;

Polisorbat 60 0,4% g/v;

Alcool lauril polioxietilenic 1,00% g/v;

Acid acetic q.s. pH 6,0;

Propilen glicol 7,3% g/v;

50

Alcool benzilic 5% g/v; și,

Apă purificată până la 100%.

Formularea XXXXIV (soluție)

Latanoprost 0,1%, 0,2% sau 0,3% g/v;

55

Minoxidil 5% g/v;

Etanol 51% g/v;

Polisorbat 60 0,4% g/v;

Laureth-12 1% g/v;

Acid acetic glaciari 0,3% g/v;

Propilenglicol 7,5% g/v;
Alcool benzilic 5% g/v; și,
Apă purificată până la 100%.
pH de aproximativ 6,24.

5 **Formularea de referință XXXXV**

Minoxidil 8% g/v;
Latanoprost 0,3% sau 0,1% g/v;
Etanol 50,0% g/v;
10 Polisorbat 60 0,4% g/v;
Alcool lauril polioxietilenic 1% g/v;
Acid acetic q.s. pH 6,0 g/v;
Propilenglicol 10% g/v;
Alcool benzilic 5% g/v; și,
15 Apă purificată până la 100%

Formularea XXXXVI (lotiune)

Minoxidil 5% g/v;
Latanoprost 0,1% sau 0,3% g/v;
20 Etanol 47,50% g/v;
Polisorbat 60 0,4% g/v;
Alcool lauril polioxietilenic 1,00% g/v;
Acid acetic q.s. pH 6,0;
Alcool benzilic 5% g/v; și,
25 Apă purificată până la 100%.

Formularea XXXXVII

Minoxidil 5% g/v;
Latanoprost 0,1% g/v;
30 Etanol 47% g/v;
Polisorbat 60 0,4% g/v;
Polioxietilenă
alcool laurilic 1% g/v;
Acid acetic 1% g/v;
35 Propilenglicol 10% g/v;
Alcool benzilic 5% g/v; și,
Apă purificată QS 100%.

Formularea XXXXVIII

40 Minoxidil 5% g/v;
Latanoprost 0,3% g/v;
Etanol 44,2% g/v;
Polisorbat 60 0,4% g/v;
Alcool lauril polioxietilenic g/v 1% g/v;
45 Acid acetic 0,3% g/v;
Propilen glicol 30% g/v;
Alcool benzilic 2% g/v; și,
Apă purificată QS 100%.

Formularea XXXXIX

50 Minoxidil 5% g/v;
Latanoprost 0,3% g/v;
Etanol 46% g/v;
Polisorbat 60 0,4% g/v;
55 Alcool lauril polioxietilenic 1% g/v;
Acid acetic 0,3% g/v;
Propilen glicol 30% g/v;
Alcool benzilic 10% g/v; și,
Apă purificată QS 100%.

Formularea XXXXX

Minoxidil sulfat 4% g/v;
 Latanoprost 0,08% g/v;
 5 Etanol 30 % g/v;
 Propilen glicol 50% g/v;
 Alcool oleilic 2% g/v;
 Transcutol 3% și,
 Apă purificată QS 100%.

10 pH-ul aparent al formulărilor finale XXXXIV - XXXXX ajustat la 6,0 - 6,5 alcool benzilic poate fi eliminat pentru formulările de unică folosință și înlocuit cu propilenglicol.

Alte variante de realizare:

Alte formulări includ o compoziție care cuprinde până la 5% g/g minoxidil, latanoprost la aproximativ 0,1% g/g; carbomer la aproximativ 0,15% g/g; trietilamină (TEA) la aproximativ 0,22% g/g;
 15 etanol la aproximativ 15,0% g/g; eter monoetilic de dietilen glicol la aproximativ 10,0% g/g; polisorbitat 20 la aproximativ 4,0% g/g; și apă la aproximativ 70,5% g/g.

O compoziție care cuprinde până la 5% g/g minoxidil, latanoprost la aproximativ 0,1% g/g; carbomer la aproximativ 0,10% g/g; NaOH la aproximativ 0,035% g/g; etanol la aproximativ 15,0% g/g; eter monoetilic de dietilen glicol la aproximativ 10,0% g/g; și apă la aproximativ 74,8% g/g.

20 O compoziție care cuprinde până la 5% g/g minoxidil, latanoprost la aproximativ 0,1% g/g; carbomer la aproximativ 0,125% g/g; TEA la aproximativ 0,18% g/g; etanol la aproximativ 30,0% g/g; eter monoetilic de dietilen glicol la aproximativ 20,0% g/g; și apă la aproximativ 49,59% g/g.

O compoziție care cuprinde până la 5% g/g minoxidil, latanoprost la aproximativ 0,1% g/g; carbomer la aproximativ 0,10% g/g; TEA la aproximativ 0,15% g/g; etanol la aproximativ 30,0% g/g;
 25 propilenglicol la aproximativ 20% g/g; și apă la aproximativ 49,7% g/g.

O compoziție care cuprinde până la 5% g/g minoxidil, latanoprost la aproximativ 0,1% g/g; carbomer la aproximativ 0,20% g/g; TEA la aproximativ 0,22% g/g; etanol la aproximativ 60,0% g/g; glicerină la aproximativ 5,0% g/g; și apă la aproximativ 34,48% g/g.

O compoziție care cuprinde până la 5% g/g minoxidil, latanoprost la aproximativ 0,1% g/g; carbomer la aproximativ 0,25% g/g; TEA la aproximativ 0,38% g/g; etanol la aproximativ 60,0% g/g;
 30 polisorbitat 20 la aproximativ 4,0% g/g; și apă la aproximativ 35,27% g/g.

O compoziție sau soluție care cuprinde 4% g/v minoxidil, 0,08% g/v latanoprost, 50% g/v propilenglicol, 30% g/v etanol, 3% g/v transcutol, 2% g/v alcool oleilic, 0,5 % g/v polioxietilenă 40 și q.s. apă 100%.

35 O compoziție sau soluție care cuprinde 4% g/v minoxidil, 0,08% g/v latanoprost, 50% g/v propilenglicol, 30% g/v etanol, 3% g/v transcutol, 2% g/v alcool oleilic și q.s. apă 100%.

O compoziție care cuprinde până la 5% g/g minoxidil, latanoprost la aproximativ 0,1% g/g; carbomer la aproximativ 0,25% g/g; TEA la aproximativ 0,38% g/g; etanol la aproximativ 50,0% g/g; eter monoetilic de dietilen glicol la aproximativ 10% g/g; polisorbitat 20 la aproximativ 4,0% g/g; și apă la aproximativ 35,27% g/g.
 40

Este extrem de dificil să se formuleze două medicamente insolubile, cum ar fi minoxidil și latanoprost împreună, într-o singură compoziție apoasă. Ambii compuși au o solubilitate slabă în apă și necesită concentrații mari de solvenți și/sau cosolvenți pentru a menține ambii compuși în soluție, în special la concentrațiile foarte mari de minoxidil care este adesea 2 - 7% g/v. În plus, se observă că mulți consumatori găsesc că formularea Rogaine generic® este neplăcută sau intolerabilă prin faptul că este lipicioasă și mulți utilizatori percep că lasă un reziduu lipicios sau gras care scade complianța pacientului. Se crede că acest lucru se datorează în principal propilenglicolului care este prezent la 50% g/v care este necesar pentru a solubiliza concentrația mare de minoxidil, în general la 5% g/v, care este o substanță foarte insolubilă. S-a constatat că adăugarea de concentrații scăzute de eter monoetilic de dietilen glicol și alcool oleilic a făcut ca soluția să fie mai puțin lipicioasă și mai plăcută la atingere și la senzația soluției. De asemenea, s-a constatat, în mod surprinzător, că nu numai adăugarea acestor compuși a dus la o formulare mai bună, ci și adăugarea acestor compuși, în special eter monoetilic de dietilen glicol și alcool oleilic în concentrații scăzute, a dus la o formulare mai eficientă, care a fost superioară în creșterea părului. Deși nu se dorește a fi legat de nicio teorie, se crede că respectiv combinația de eter monoetilic de dietilen glicol și alcool oleilic acționează sinergic la anumite concentrații, crește penetrarea în piele a agenților activi (de exemplu, latanoprost și minoxidil) și fluidizează lipidele foliculului de păr și stratul cornos și fac ambii agenți activi mai solubili *in vivo*, care fac formulările mai eficiente prin creșterea biodisponibilității agenților activi. Latanoprost este în mare parte solubil în lipide, ceea ce îi permite să pătrundă în foliculii de păr ai epidermei. Cu toate acestea, atunci când este utilizată în combinație cu
 45
 50
 55

anumiți solvenți, cum ar fi eterul monoetic de dietilen glicol și alcoolul oleilic, formula devine mai eficientă în exfolierea căptușelii porilor, slăbește blocajele, îndepărtează impuritățile și permite formulării să pătrundă mai liber. Prin slăbirea adezivului celular, ca să spunem așa, exfolierea deschide foliculul de păr și porii. Acest lucru ar explica eficacitatea crescută a acestor formulări în comparație cu aceleași formulări care au conținut eter monoetic de dietilen glicol și alcool oleilic.

În unele variante de realizare, compoziția cuprinde apă, minoxidil, latanoprost la o concentrație de aproximativ 0,05-0,3% g/g, sau aproximativ 0,1-0,3% g/g. Minoxidilul este cuprins într-o cantitate de aproximativ 2-7% g/g, sau aproximativ 2-5% g/g sau aproximativ 5% g/g și unul sau mai mulți selectați din grupul constând din: alcool cetostearilic la o concentrație de aproximativ 0,5% g/g la aproximativ 1% g/g, mono-oleat de gliceril la o concentrație de aproximativ 1% g/g la aproximativ 3% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, alcool oleilic la o concentrație de aproximativ 1% g/g la aproximativ 3% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, etanol la o concentrație de aproximativ 30% g/g la aproximativ 75% g/g, propilenglicol la o concentrație de aproximativ 10% g /g la aproximativ 25% g/g, alcool benzilic la o concentrație de aproximativ 0,5% g/g la aproximativ 2% g/g, de preferință aproximativ 1% g/g, carbomer la o concentrație de aproximativ 0,15% g/g, trietanolamină la o concentrație de aproximativ 0,16% g/g și glicerol la o concentrație de aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 10% g/g, de preferință 2% g/g.

În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde apă, minoxidil, latanoprost la o concentrație de aproximativ 0,05-0,3% g/g, sau aproximativ 0,1-0,5% g/g. Minoxidilul este cuprins într-o cantitate de aproximativ 2-7% g/g, mai mult sau aproximativ 2-5% g/g sau aproximativ 5% g/g și unul sau mai mulți selectați din grupul constând din: transcutol la o concentrație de aproximativ 1% g/g până la aproximativ 25% g/g, de preferință aproximativ 10% g/g, propilenglicol la o concentrație de aproximativ 1% g/g până la aproximativ 25% g/g, monooleat de glicerol la o concentrație de aproximativ 1% g/g la aproximativ 3% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, alcool oleilic la o concentrație de aproximativ 1% g/g la aproximativ 3% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, etanol la o concentrație de la aproximativ 30% g/g până la aproximativ 75% g/g, propilenglicol la o concentrație de aproximativ 10% g/g până la aproximativ 25% g/g, alcool benzilic la o concentrație de aproximativ 0,5% g/g la aproximativ 2% g/g, de preferință aproximativ 1% g/g, carbomer la o concentrație de aproximativ 0,15% g/g până la aproximativ 0,2% g/g, trietanolamină la o concentrație de aproximativ 0,16% g/g și glicerină la o concentrație de la aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 10% g/g, de preferință 2% g/g.

Unele exemple de realizare pot cuprinde, de asemenea, unul sau mai multe ingrediente suplimentare în plus față de cele specificate în paragraful de mai sus, în care unul sau mai multe ingrediente sunt selectate din grupul constând din acid linoleic la o concentrație de aproximativ 1% g/g până la aproximativ 5% g/g, de preferință 2% g/g, lauril sulfat de sodiu la o concentrație între 0,1% g/g până la aproximativ 0,5% g/g, de preferință 0,2% g/g și docusat de sodiu la o concentrație între 0,1% g/g și aproximativ 0,5% g/g, de preferință 0,2% g/g.

În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde apă, minoxidil, latanoprost la o concentrație de aproximativ 0,05-0,3% g/g sau aproximativ 0,1-0,3% g/g sau aproximativ 0,1% g/g, 0,2% g/g sau 0,3% g/g. Minoxidilul este cuprins într-o cantitate de aproximativ 2-7% g/g, sau aproximativ 2-5% g/g sau aproximativ 5% g/g și unul sau mai mulți selectați din grupul constând din: transcutol la o concentrație de aproximativ 1 % g/g la aproximativ 25% g/g, de preferință aproximativ 10% g/g, propilenglicol la o concentrație de aproximativ 1% g/g la aproximativ 25% g/g, monooleat de glicerol la o concentrație de aproximativ 1% g /g la aproximativ 3% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, acid oleic la o concentrație de aproximativ 1% g/g la aproximativ 3% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, acid linoleic la o concentrație de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 3% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, etanol la o concentrație de aproximativ 30% g/g până la aproximativ 75% g/g, propilenglicol la o concentrație de aproximativ 10% g/g la aproximativ 25% g/g, alcool benzilic la o concentrație de aproximativ 0,5% g/g la aproximativ 2% g/g, de preferință aproximativ 1% g/g, carbomer la o concentrație de aproximativ 0,15% g /g la aproximativ 0,2% g/g, trietanolamină la o concentrație de aproximativ 0,16% g/g, glicerină la o concentrație de aproximativ 0,5% g/g la aproximativ 10% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, esențial ulei la o concentrație de la aproximativ 0,05% g/g până la aproximativ 5% g/g, de preferință aproximativ 1% g/g, limonen la o concentrație de aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 5% g/g, de preferință aproximativ 1% g/g, nerol la o concentrație de la aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 5% g/g, de preferință aproximativ 1% g/g, cineol la o concentrație de aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 5% g/g, de preferință aproximativ 1% g/g, salicilat de octil la o concentrație de aproximativ 0,5% g/g până la aproximativ 5% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, DMSO la o concentrație de aproximativ 0,5% g/g la aproximativ 5% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, DDAB la o concentrație de aproximativ 0,01% g/g până la aproximativ 1% g/g, de preferință aproximativ 0,2% g/g, taurodeoxicolat de sodiu la o concentrație de aproximativ 0,01% g /g până la aproximativ 5% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, docusat de sodiu la o concentrație de aproximativ

0,01% g/g până la aproximativ 1% g/g, de preferință aproximativ 0,2% g/g, miristil miristat la o concentrație de la aproximativ 1% g/g până la aproximativ 30% g/g, de preferință aproximativ 25% g/g, polisorbit 80 la o concentrație de aproximativ 1% g/g la aproximativ 5% g/g, de preferință aproximativ 2% g/g, elastomer siliconic în ciclometiconă la o concentrație de aproximativ 40% g/g până la aproximativ 80% g/g, de preferință aproximativ 73,5% g/g, Dow Silky Wax 10 la o concentrație de aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, de preferință aproximativ 8% g/g, miristat de izopropil la o concentrație de aproximativ 1% g/g până la aproximativ 20% g/g, de preferință aproximativ 8% g/g.

În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde apă; minoxidil, latanoprost, de exemplu cu latanoprost la o concentrație de la aproximativ 0,05% g/g până la aproximativ 0,3% g/g, de preferință aproximativ 0,075-0,3% g/g, mai preferabil aproximativ 0,1-0,3% g/g, valoarea cea mai preferată fiind 0,1% g/g, 0,2% g/g sau 0,3% g/g. Minoxidil cuprins într-o cantitate de aproximativ 2-7% g/g, sau aproximativ 2-5% g/g sau aproximativ 5% g/g; și unul sau mai mulți selectați dintre următoarele: etanol, de exemplu la o concentrație între 0,01% g/g până la aproximativ 89% g/g; propilenglicol, de exemplu la o concentrație între 0,01% g/g până la aproximativ 89% g/g; eter monoetic de dietilen glicol, de exemplu la o concentrație între 0,01 % g/g până la aproximativ 89 % g/g; alcool benzilic, de exemplu la o concentrație între 0,01% g/g până la aproximativ 89% g/g; și unul sau mai mulți acizi grași și/sau excipienți esterii grași, de exemplu la o concentrație între 0,01% g/g până la aproximativ 10% g/g. În unele exemple de realizare, acizii grași pot include unul sau mai mulți acizi grași C8-mC28 și care pot fi saturați, mononesaturați sau polinesaturați. În unele exemple de realizare, un acid gras saturat poate fi acid stearic. În unele exemple de realizare, un acid gras mononesaturat poate fi acid oleic. În unele exemple de realizare, un acid gras polinesaturat poate fi acid linoleic. În unele exemple de realizare, esterul gras poate include unul sau mai mulți acizi grași C8-C28 și care pot fi saturați, mononesaturați sau polinesaturați. În unele exemple de realizare, un ester gras saturat poate fi monostearat de gliceril. În unele exemple de realizare, un ester gras mononesaturat poate fi monooleat de gliceril. În unele exemple de realizare, un ester gras polinesaturat poate fi ester etilic al acidului linoleic.

O compoziție preferată cuprinde minoxidil, latanoprost, alcool oleilic, etanol și propilen glicol. Latanoprost este cuprins într-o cantitate de aproximativ 0,05-0,3% g/g, sau aproximativ 0,1-0,3% g/g, cel mai preferat sau aproximativ 0,1% g/g, 0,2% g/g sau 0,3% g/g. Minoxidilul este cuprins într-o cantitate de aproximativ 2-7% g/g, sau aproximativ 2-5% g/g sau aproximativ 5% g/g. Alcoolul oleilic este cuprins într-o cantitate de aproximativ 1-10% g/g. Etanolul este cuprins într-o cantitate de aproximativ 50-80% g/g. Propilenglicolul este cuprins într-o cantitate de 15-15% g/g.

Exemple de compoziții preferate în mod special pentru creșterea părului prin aplicare topică cuprind minoxidil, latanoprost în formă liberă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care latanoprost este conținut într-o cantitate de la aproximativ 0,05% g/g până la aproximativ 0,3% g/g; minoxidilul este cuprins într-o cantitate de aproximativ 2-7% g/g, mai preferabil aproximativ 2-5% g/g, valoarea cea mai preferată fiind 5% g/g; cel puțin un prim compus selectat dintre un acid gras, alcool de acid gras și ester gras, în care compoziția menționată este formulată pentru administrare topică pe piele.

În unele exemple de realizare, primul compus este un acid gras. Acidul gras poate fi saturat sau nesaturat. În unele exemple de realizare, acidul gras este selectat din grupul constând din acid stearic, acid oleic, acid linoleic și amestecuri ale acestora. În unele exemple de realizare, primul compus este un ester gras. Esterul gras poate fi saturat sau nesaturat. Esterul gras poate fi selectat din grupul constând din monostearat de gliceril, monooleat de gliceril și esterul etilic al acidului linoleic. În unele exemple de realizare, compoziția cuprinde cel puțin doi primi compuși. Compoziția poate cuprinde un amestec de cel puțin un acid gras și cel puțin un ester gras. Primul compus poate avea 12-24 atomi de carbon. Compoziția mai poate cuprinde cel puțin un al doilea compus selectat din grupul constând din etanol, propilen glicol, eter monoetic de dietilen glicol și alcool benzilic. Compoziția mai poate cuprinde cel puțin un al treilea compus selectat din grupul constând din terpene, agenți ocluzivi, agenți activi de suprafață, sulfoxizi, eteri ciclici, amide, amine și derivați ai acidului dimetilaminopropionic. În unele exemple de realizare, terpenul este selectat din grupul constând din terpinolen, limonen, nerol și cineol. În unele exemple de realizare, agentul ocluziv este selectat din grupul constând din siliconi, uleiuri minerale și polimeri insolubili în apă. În unele exemple de realizare, agentul activ de suprafață este selectat din grupul constând din polisorbit 20, polisorbit 40, polisorbit 60, polisorbit 80, dodecil sulfat de sodiu, lauril sulfat de sodiu, DMSO și docusat de sodiu. În unele exemple de realizare, derivatul acidului dimetilaminopropionic este esterul dodecilic al acidului 2-dimetilaminopropionic. Compoziția poate conține latanoprost într-o cantitate de la aproximativ 0,05% g/g până la aproximativ 0,3% g/g. Cel mai preferabil, compoziția poate cuprinde latanoprost într-o cantitate de aproximativ 0,1% g/g. Minoxidilul este cuprins într-o cantitate de aproximativ 2-7% g/g, mai preferabil aproximativ 2-5% g/g, valoarea cea mai preferată fiind 5% g/g. Compoziția este sub forma unei selectate din grupul format din soluții,

geluri, unguente, spume, filme, linimente, creme, șampoane, loțiuni, paste, jeleuri, spray-uri și aerosoli. În unele exemple de realizare, compoziția este ambalată într-un kit cu un aplicator pentru aplicare pe piele.

Compozițiile și formulările din prezenta invenție pot fi fabricate utilizând următoarea procedură generală:

- 5 Componentele neapoase (de exemplu, latanoprost, travoprost, minoxidil, etanol, glicoli) sunt combinate într-un pahar și agitate folosind un amestecător de tip elice până când soluția este limpede. La amestecul neapos se adaugă apă urmată de adăugarea agentului de îngroșare. La dispersarea agentului de îngroșare, se adaugă o bază pentru a neutraliza polimerul și a îngroșa soluția într-un gel, altă compoziție dorită. De exemplu, etanolul, minoxidilul și latanoprostul sunt combinate într-un pahar și agitate folosind un mixer
- 10 deasupra capului cu elice până când soluția este limpede. Acest amestec este apoi adăugat la ingredientele neapoase pentru a forma un amestec neapos. Într-un vas separat, agentul de îngroșare este dispersat în apă pentru a forma un amestec apos, care este apoi adăugat la amestecul neapos. La amestecarea amestecurilor neapoase și apoase, se adaugă o bază pentru a neutraliza polimerul și pentru a îngroșa soluția într-un gel.

- 15 Compozițiile prezentei invenții pot fi fabricate folosind următoarea procedură generală: Alcoolul etilic se cântărește într-un borcan de mediu adecvat echipat pentru amestecare, apoi se adaugă latanoprost la alcoolul etilic și se agită la viteză moderată până se dizolvă. Într-un rezervor de amestecare separat, se adaugă minoxidil, eter monoetic de dietilen glicol, alcool oleilic, propilen glicol și opțional POE 40 și se amestecă până când solvenții sunt dispersați. Soluția de alcool etilic/(latanoprost) este apoi
- 20 adăugată în soluția neapoasă și amestecată până când componentele sunt amestecate omogen (aproximativ 5 minute de amestecare). Dacă se dorește un gel, la amestecul de mai sus se adaugă agentul de îngroșare carbomer dispersat anterior în apă și se amestecă până când este bine dispersat, odată dispersat, se adaugă o bază pentru a îngroșa soluția într-un gel.

- 25 O cremă topică de latanoprost 0,0,5% g/g/5% g/g minoxidil se prepară după cum urmează: carboximetil celuloză cu vâscozitate medie și spermaceti sunt topite împreună la o temperatură de 70-80° C. Se adaugă pe rând Propilenglicol, polisorbit 80, latanoprost, minoxidil și transcutool, menținând o temperatură de 75-80°C. Un conservant (de exemplu, metilparaben) se adaugă încet la topitura de carboximetil celuloză și spermaceti, cu agitare constantă. Se continuă adăugarea timp de cel puțin 30 de
- 30 minute cu agitare suplimentară până când temperatura a scăzut la 40-45°C. În final, se adaugă suficientă apă pentru a aduce greutatea finală la 1000 g și preparatul este agitat pentru a menține omogenitatea până la răcire și înghețare.

Odată formulate, formulările pot fi aplicate continuu zilnic, lunar sau anual.

Exemplul de referință I

- 35 Un bărbat caucazian de 42 de ani cu alopecie areata aplică formularea din Formularea VIII de două ori pe zi, 2 ml/zi pe zonele scalpului în care căderea părului este evidentă, prezentându-se ca mici pete de cădere a părului de aproximativ dimensiunea unei monede de 25 de cenți. După treizeci de zile de aplicare, vor exista mai puține infiltrate de celule T în foliculii de păr ai scalpului pacientului și părul pacientului va începe să crească pe zonele respective.

Exemplul de referință II

- 40 Un bărbat de 32 de ani cu alopecie androgenetică aplică formularea din Formularea VI pe zonele cu căderea părului de pe scalp cel puțin o dată pe zi (1 ml/zi). După patruzeci și cinci de zile de aplicare continuă, răspunsul autoimun care stă la baza căderii părului va scădea în severitate și părul va începe să crească pe scalpul pacientului în zonele de cădere a părului.

Exemplul de referință III

- 45 O femeie de 43 de ani care suferă de efluviu telogen aplică formularea din Formularea XVII pe scalp de două ori pe zi. După treizeci și cinci de zile de aplicare zilnică, părul pacientei va începe să crească din nou pe scalpul pacientei în zonele în care pacienta a suferit căderea de păr. Pacienta nu va prezenta efecte secundare de la aplicarea Formulării XVII pe scalp.

Exemplul IV

- 50 O femeie de 62 de ani, cu sprâncene subțiate, aplică Formularea XXII pe sprâncene cu un aplicator o dată pe zi. În decurs de 45 - 90 de zile, pacienta va experimenta o creștere crescută a firelor de păr ale sprâncenelor, care sunt mai lungi, mai groase și mai închise la culoare decât firele de păr din sprâncene dacă nu ar fi aplicat Formularea XXII.

Exemplul de referință V

- 55 Un bărbat în vârstă de 53 de ani și-a bărbierit o zonă de aproximativ un inci pe un inci pe partea inferioară a antebrațului stâng și drept. Tot părul de deasupra epidermei a fost îndepărtat. Pacientul a aplicat aproximativ 0,5 ml de Formula XI o dată pe zi pe antebrațul stâng, dar a lăsat antebrațul drept netratat. După 20 de zile, firele de păr de pe antebrațul stâng erau mai numeroase, mai lungi, mai închise și mai groase în comparație cu firele de păr de pe antebrațul drept care erau mai puțin numeroase, mai

scurte, mai deschise la culoare și mai puțin groase. După 30 de zile, firele de păr de pe antebrațul stâng erau mai numeroase, mai lungi, mai închise și mai groase în comparație cu firele de păr de pe antebrațul drept, care erau mai puțin numeroase, mai scurte, mai deschise la și mai puțin groase. Pacientul nu a prezentat efecte secundare.

5 **Exemplul de referință VI**

Un bărbat de 53 de ani și-a bărbierit o zonă de patru inci pe doi inci deasupra genunchiului stâng și drept pentru a îndepărta tot părul de deasupra epidermei și a aplicat Formularea XI pe zona rasă deasupra genunchiului stâng o dată pe zi și 5% minoxidil generic ROGAINE® soluție deasupra genunchiului drept o dată pe zi. După douăzeci de zile creșterea părului în zona rasă deasupra genunchiului stâng este puțin mai mare (mai mult păr, păr mai lung și mai gros) decât în zona rasă deasupra genunchiului drept. După 30 de zile părul din zona de deasupra genunchiului stâng este mai lung, mai închis și mai gros decât zona de deasupra genunchiului drept. După 45 de zile, părul de deasupra genunchiului stâng este semnificativ mai lung, mai gros în diametru, mai închis la culoare și mai numeros decât din zona de deasupra genunchiului stâng care a fost tratată cu minoxidil Rogaine 5%® soluție. Pacientul nu a suferit efecte secundare.

15 **Exemplul VII**

Un bărbat caucazian de 54 de ani și-a bărbierit trei zone pătrate de un inci pe un inci (zonele #1 - #3) pe coapsă, două una lângă alta și una dedesubt. Tot părul de deasupra epidermei a fost îndepărtat. Zonele #1 și #2 au fost tratate și Zona #3 nu a primit nicio formulare și a servit ca martor. Pacientul a aplicat aproximativ o treime ml de Formularea XX pe zi în Zona #1 și o treime de mililitru de Formularea XVIII în Zona #2. Zona #3 nu a primit niciun tratament și a servit drept control. După 30 de zile, ambele zone 1 și 2 au avut o creștere semnificativă a părului, firele de păr au fost mai lungi, mai închise la culoare și mai groase în comparație cu martorul (Zona #3). Nu pare să existe o diferență semnificativă între Zona #1 și Zona #2 în ceea ce privește lungimea părului sau culoarea închisă sau grosimea după 30 de zile. Cu toate acestea, Zona #1 și Zona #2 au avut o creștere semnificativ mai mare a părului decât Zona #3. După 60 de zile, ambele Zone #1 și #2 au avut o creștere semnificativă a părului, dar diferența dintre cele două zone în ceea ce privește lungimea, grosimea și întuneric nu a fost semnificativă, zona #1 având aproximativ 10% mai mult și mai lung păr decât Zona #2. În ceea ce privește întuneric și grosime, nu pare să existe nicio diferență între Zonele #1 și #2.

25 **Exemplul VIII**

Un bărbat caucazian, în vârstă de 53 de ani, cu chelie pe creștet corespunzând aproximativ stadiului IV pe scara Hamilton Norwood, a aplicat Formularea XX o dată pe zi, la aproximativ 1 ml/zi pe coroană și pe partea din față a capului. În Ziua 75, pacientul a trecut la Formularea XVIII. După 90 de zile, pacientul a experimentat o recreștere semnificativă pe creștet, cu aproximativ 40 - 50% din zona de chelie fiind redusă în zona cu o nouă creștere a părului (vezi Fig. 5). Cea mai mare parte a noilor creșteri a părului a fost cu păr mai închis decât culoarea naturală a pacientului, iar raportul general dintre părul închis la culoare și părul grizonat a crescut semnificativ în zona tratată. Noul păr era mai lung, mai închis la culoare și mai gros în comparație cu părul lanugo din zona de chelie de pe creștet. De asemenea, pacientul a experimentat o regenerare semnificativă în partea din față a capului, unde a fost aplicată formularea. Pacientul nu a prezentat efecte secundare.

30 **Exemplul IX**

Un bărbat de 54 de ani și-a bărbierit trei zone ale coapsei deasupra genunchiului, în zone de aproximativ 2 inci pe trei inci, unde părul a fost ras până la suprafața epidermei. Două zone pe coapsa stângă au fost separate de câțiva centimetri distanță și o zonă pe coapsa dreaptă. Subiectul nu a aplicat nicio formulare în Zona # 1 și a lăsat acea zonă netratată, a aplicat Minoxidil Rogaine® generic 5% soluție în Zona # 2 la aproximativ 0,3 ml/zi și a aplicat o formulare de minoxidil/latanoprost (Formularea XVIII) în Zona # 3 la aproximativ 0,3 ml/zi. După aproximativ 15 zile, zona netratată a prezentat o oarecare creștere a părului, în timp ce Zona #2 și Zona #3 au experimentat o creștere a părului mai pronunțată, în comparație cu Zona #1. Zona #2 și Zona #3 erau foarte asemănătoare ca număr și lungime a firelor de păr, dar firele din Zona #3 au apărut puțin mai închise la culoare și mai groase. În Ziua 30, toate cele trei zone au experimentat o regenerare, Zonele #2 și #3 având un număr semnificativ mai mare de fire de păr, care au fost mai lungi, mai închise la culoare și cu diametru mai mare în comparație cu Zona #1. În Ziua 30, numărul de fire de păr din Zonele #2 și #3 a fost aproximativ același, dar firele de păr din Zona #3 au apărut puțin mai închise la culoare și mai groase decât Zona #2. În Ziua 45, Zona 1 a avut recreștere, aproximativ jumătate din firele de păr au fost recrescute, dar creșterea a fost semnificativ mai mică decât Zonele #2 și #3. În Ziua 45, Zona # 3 avea semnificativ mai multe fire de păr decât Zona # 2, cu lungime, culoare închisă și grosime mai mari în comparație cu Zona # 2.

55 **Exemplul X**

Un pacient de 54 de ani și-a bărbierit trei zone (aproximativ un inci pe un inci) pe coapsă, astfel încât tot părul a fost îndepărtat din acele zone de deasupra dermului. O dată pe zi, pacientul începe să aplice Formularea XXXV pe Zona #1, apoi o formulare identică, dar fără latanoprost (4% g/v soluție de minoxidil) în Zona #2 și o formulare identică cu Formularea XXXV, dar fără minoxidil (0,08% g/v) soluție de latanoprost) la Zona #3. După cincisprezece zile, zona #1 a avut un debut mai timpuriu al creșterii părului și a experimentat o creștere mai mare și un debut mai timpuriu al creșterii părului în comparație cu Zonele #2 și #3 prin faptul că erau mai multe fire de păr care creșteau deasupra epidermei, cu o grosime mai mare și culoare închisă mai mare decât Zonele #2 și #3. Nu a existat nicio diferență între creșterea părului în ceea ce privește numărul firelor de păr, lungimea firului de păr, grosimea firului de păr sau culoarea închisă a firului de păr între Zonele #2 și #3 în Ziua 15. Până în Ziua 30, Zona #1 a avut mai multă creștere, deoarece comparativ cu Zonele #2 și #3 cu mai mult păr, fire de păr mai lungi, fire de păr mai groase și fire de păr mai închise la culoare, în comparație cu Zona #3. Zona #1 a avut un început mai rapid de creștere a părului și o creștere mai mare a firului de păr, în comparație cu Zonele #2 și #3. Pacientul nu a prezentat efecte secundare.

Exemplul XI

O femeie caucaziană, în vârstă de 46 de ani, cu chelire și subțire a părului de-a lungul apexului (părții superior mediene) corespunzător/oare stadiului I pe scara Ludwig, și-a aplicat Formularea XX pe cap de-a lungul apexului de două ori pe zi, cu aproximativ 2 ml/zi fiind aplicate timp de aproximativ 30 de zile. Aproximativ în Ziua 31, pacienta a început să aplice Formularea XVIII o dată pe zi (1 ml/zi) pe cap de-a lungul apexului. Până în Ziua 45, apexul pacientei s-a umplut semnificativ cu o nouă creștere de fire de păr, care aveau de culoarea originală a părului, în care raportul dintre părul închis la culoare și părul grizonat a crescut considerabil, cu păr de culoarea mai închisă originală a părului, în comparație cu părul grizonat (vezi Fig. . 4). Firele de păr individuale ale noii creșteri de păr au fost, de asemenea, mai groase în comparație cu firele de păr existente. Pacienta nu a prezentat efecte secundare.

Exemplul XII

Un pacient de 54 de ani și-a bărbierit trei zone (aproximativ un inci pe un inci) pe braț, astfel încât tot părul a fost îndepărtat de deasupra suprafeței epidermei. O dată pe zi, pacientului i s-a aplicat Formularea XVIII pe Zona #1, o soluție identică cu Formularea XVIII, dar fără latanoprost pe Zona #2 și o soluție identică cu Formularea XVIII, dar fără minoxidil pe Zona #3. După cincisprezece zile, Zona #1 a avut un debut mai timpuriu al creșterii părului și mai multă creștere a părului (mai mult păr care crește deasupra epidermei, mai lung, mai închis la culoare și mai gros) decât Zona #2 și Zona #3. Până în Ziua 30, tendința a continuat, Zona #1 înregistrând o creștere semnificativă în comparație cu Zona #2 și Zona #3. Până în Ziua 45, Zona #1 a crescut aproape complet înapoi în comparație cu Zona #2 sau Zona #3. Zona #3 avea firul de păr puțin mai închis la culoare și mai gros în comparație cu Zona #2, dar creșterea în Zona #2 a fost puțin mai lungă decât în Zona #3. Cu toate acestea, Zona #1 a avut mai multă creștere de fire de păr mai lungi, mai închise la culoare și mai groase decât Zona #3 și, fire de păr mai lungi decât Zona #2.

Exemplul XIII

Un pacient de 54 de ani și-a îndepărtat părul prin bărbierirea a trei zone (aproximativ 1 inci pe un inci) de pe coapsa superioară, astfel încât tot părul a fost îndepărtat din aceste zone. O dată pe zi, pacientul a aplicat Formularea XVIII pe Zona #1, Formularea XXXV pe Zona #2 și nicio formulare pe Zona #3. După cincisprezece zile, atât Zona #1, cât și Zona #2 au experimentat o regenerare semnificativă, în comparație cu Zona #3. Firele de păr din Zonele #1 și #2 au fost mai lungi, mai închise la culoare, mai groase și mai numeroase în comparație cu zona #3. Până în ziua 30, ambele zone #1 și #2 au avut o creștere semnificativă în comparație cu zona #3, cu mai mult păr, fire de păr mai lungi, fire de păr mai groase și fire de păr mai închise în comparație cu zona #3. Până în ziua 45, zonele #1 și #2 au fost aproape complet crescute înapoi, iar zona #3 a avut o creștere semnificativ mai mică a părului decât zonele #1 sau #2. Nu a existat nicio diferență în creșterea părului între zonele #1 și #2. Pacientul nu a prezentat efecte secundare.

Exemplul XIV

Un pacient de 54 de ani și-a îndepărtat părul prin bărbierirea a trei zone (aproximativ 1 inch pe un inch), două pe gambele drepte și una pe vițelul stâng, astfel încât tot părul a fost îndepărtat deasupra epidermei în aceste zone. O dată pe zi, pacientul a aplicat Formula XVIII pe Zona #1, o zonă pe gambele stângi, nicio formulare pe Zona #2 pe vițelul mai mic și Formula XIX pe Zona #3. După cincisprezece zile, atât Zona #1, cât și Zona #3 au experimentat o regenerare semnificativă în comparație cu Zona #2, Zona #3 având mai multă creștere a părului (mai mult păr, mai lung și mai gros) decât Zona #2. Până în Ziua 30, ambele Zone #1 și #3 au avut o regenerare semnificativă în comparație cu Zona #2, cu mai mult păr, fire de păr mai lungi, fire de păr mai groase și păr mai închis la culoare, în comparație cu Zona #3.

Până în Ziua 30, Zona #3 a avut o creștere semnificativă a părului, cu mai mult păr, mai lung și mai închis la culoare decât Zona #2 cu aproximativ 20%. Pacientul nu a prezentat efecte secundare.

Exemplul XV

O femeie caucaziană de 62 de ani avea părul subțire de-a lungul apexului. Pacienta a început să aplice Formularea XX de două ori pe zi, aproximativ 2 ml pe zi, prin pulverizare de 1 ml pe zi de-a lungul apexului, de două ori pe zi. În Ziua 27, pacienta a trecut la Formula XVIII aplicată o dată pe zi, prin pulverizarea a aproximativ 1 ml de formulare pe apex în fiecare zi. Pacienta a pulverizat Formularea XVIII timp de 30 de zile. În ziua 73, părul pacientei a crescut semnificativ înapoi de-a lungul apexului, cu păr mai gros și mai plin, cu creșterea părului pe creștet, dar încă necompletat integral.

Exemplul XVI

O femeie caucaziană în vârstă de 59 de ani, cu părul rărit de-a lungul apexului, a început să aplice Formularea XX de două ori pe zi, aproximativ 2 ml pe zi, prin pulverizarea cu 1 ml pe zi pe zona scalpului care pierde părul, de două ori pe zi. După 31 de zile, pacienta a trecut la Formularea XVIII aplicată o dată pe zi, prin pulverizare a aproximativ 1 ml de formulare în fiecare zi. Pacienta a pulverizat Formularea XVIII timp de 78 de zile. În ziua 108, părul pacientei a crescut semnificativ de-a lungul apexului.

Exemplul XVII

O femeie caucaziană de 64 de ani cu căderea părului de-a lungul frunții și a tâmpelor a început să aplice Formularea XX de două ori pe zi, aproximativ 2 ml pe zi, prin pulverizarea cu 1 ml pe zi pe zona scalpului care pierde părul, de două ori pe zi. În Ziua 30, pacienta a trecut la Formularea XVIII aplicată o dată pe zi, prin pulverizarea a aproximativ 1 ml de formulare în fiecare zi. Până în Ziua 106, pacienta a cunoscut o creștere semnificativă a părului de-a lungul frunții și a tâmpelor, cu un păr mai închis la culoare și mai gros decât părul existent în acele zone înainte de tratament.

Exemplul XVIII

Un bărbat caucazian de 26 de ani, cu ușoară chelie pe creștet, a început să aplice Formularea XX de două ori pe zi, aproximativ 2 ml pe zi, prin pulverizarea cu 1 ml pe zi pe zona scalpului care pierde părul, de două ori pe zi. În Ziua 29, pacientul a trecut la Formularea XVIII aplicată o dată pe zi, prin pulverizarea a aproximativ 1 ml de formulare în fiecare zi. În Ziua 99, pacientul a experimentat sporirea creșterii părului pe creștet, iar zona de chelie a fost mai puțin vizibilă.

Exemplul XIX

Un bărbat caucazian de 44 de ani a avut o chelie semnificativă pe creștet, corespunzând aproximativ unui scor Norwood-Hamilton de IV. Pacientul a început să aplice Formularea XX de două ori pe zi, aproximativ 2 ml pe zi, prin pulverizarea cu 1 ml pe zi pe zona scalpului care pierde părul, de două ori pe zi. În Ziua 29, pacientul a trecut la Formularea XVIII aplicată o dată pe zi, prin pulverizarea a aproximativ 1 ml de formulare în fiecare zi. În Ziua 118, părul pacientului a crescut semnificativ înapoi pe creștet, părul a fost mai închis la culoare și mai gros decât părul în aceeași zonă înainte de tratament. Până în Ziua 108, pe aproximativ jumătate din creștet a fost crescut păr terminal, unde nici părul sau părul lanugo nu existau anterior.

Exemplul XX

O pacientă de 59 de ani cu subțierea de-a lungul apexului corespunzând aproximativ unui scor 1-2 sau 1-3 pe scara Ludwig, a început să aplice Formularea XX de două ori pe zi, aproximativ 2 ml pe zi, prin pulverizarea cu 1 ml pe zi pe zona scalpului cu cădere a părului, de două ori pe zi. În Ziua 30, pacienta a trecut la Formularea XX de două ori pe zi, aproximativ 2 ml pe zi, prin pulverizarea cu 1 ml pe zi pe zona scalpului care pierde părul, de două ori pe zi. În Ziua 99, apexul a fost mai gros și mai plin, cu o mare parte din apex acoperit cu păr nou care era mai gros decât părul din aceeași zonă înainte de tratament.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- EP-A1- 3 494 955
- WO-A1-2013/172838
- WO-A1-2015/176161
- WO-A2-2012/106249

(57) Revendicări:

1. O compoziție pentru utilizare în căderea părului cuprinzând aproximativ 0,05 - 0,3% g/v latanoprost și 2 - 7% minoxidil, în care compoziția nu conține finasterid.

2. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 1, care mai cuprinde etanol, propilen glicol, apă și cel puțin un element selectat din grupul constând din alcool benzilic, acid oleic și alcool polioxietilen laurilic.

3. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 1 în care compoziția cuprinde etanol, propilen glicol, polisorbit, apă și cel puțin un element selectat din grupul constând din alcool oleilic, acid oleic și alcool benzilic.

4. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 3 în care compoziția cuprinde propilenglicol, etanol și acid acetic de la aproximativ 0,1 - 0,5% g/v.

5. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 4, în care compoziția cuprinde 50% g/v propilen glicol și 30% g/v etanol.

6. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 1 în care compoziția cuprinde cel puțin două elemente selectate din grupul constând din etanol, propilen glicol, polioxietilen 80 și propandiol, și cel puțin un element selectat din grupul constând din acid acetic, acid oleic și alcool oleilic.

7. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 1, cuprinzând aproximativ 0,1% g/v latanoprost și aproximativ 5% g/v minoxidil.

8. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 7, care mai cuprinde propilen glicol, etanol și eter monoetilic de dietilen glicol.

9. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 8 în care compoziția cuprinde 50% g/v propilen glicol, 25% g/v etanol, 2 - 5% g/v eter monoetilic de dietilen glicol și apă.

10. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 1, constând din 0,08% g/v latanoprost, 4% g/v minoxidil, 2% g/v alcool oleilic, 50% g/v propilenglicol, 30% g/v etanol, apă și 3 % g/v eter monoetilic de dietilen glicol.

11. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 1, constând din 0,1% g/v latanoprost, 5% g/v minoxidil, 3% g/v acid oleic, 50% g/v propilen glicol, 30% g/v etanol, apă și 2 % g/v eter monoetilic de dietilen glicol.

12. Compoziție pentru utilizare conform revendicării 1, care este una dintre următoarele compoziții:

Formularea XIII

0,1 % g/v latanoprost;
5,0% g/v minoxidil;
10% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
5% g/v propandiol;
3% acid oleic g/v; și, q.s. apă 100%;

Formularea XIV

0,1% g/v latanoprost;
5,0% g/v minoxidil sau minoxidil sulfat;
20% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
5% g/v propandiol;
3% acid oleic g/v; și, q.s. apă 100%;

Formularea XV

0,1% g/v latanoprost;
2,0% g/v minoxidil sau minoxidil sulfat;
20% g/v 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
5% g/v propandiol;
3% acid oleic g/v; și, q.s. apă 100%;

Formularea XVIII

0,1% g/v latanoprost;
5,0 % g/v minoxidil;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și, q.s. apă 100%;

Formularea XVIII

0,1% g/v latanoprost;
5,0 % g/v minoxidil;
30,0% g/v etanol;

50% g/v propilenglicol;
3% g/v eter monoetilic de dietilen glicol;
2% g/v alcool oleilic; și, q.s. apă 100%;

Formulara XX

0,3% g/v latanoprost;
5,0% g/v minoxidil;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și, q.s. apă 100%;

Formulara XXI

5,0 % g/v minoxidil sau minoxidil sulfat;
0,05% g/v latanoprost;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și, q.s. apă 100%;

Formulara XXII

5,0 % g/v minoxidil;
0,05% g/v latanoprost;
30,0% g/v etanol;
50% g/v propilenglicol; și, q.s. apă 100%;

Formulara XXXIV

0,08 % g/v latanoprost;
4,0% g/v minoxidil;
50% g/v propilenglicol; 30% g/v etanol;
3% g/v transcutol;
2% g/v alcool oleilic;
0,5% cu POE 40; și, q.s. apă 100%;

Formulara XXXV

0,08 % g/v latanoprost;
4,0% g/v minoxidil;
50% g/v propilenglicol;
30% g/v etanol;
3% g/v transcutol;
2% g/v alcool oleilic; și, q.s. apă 100%.

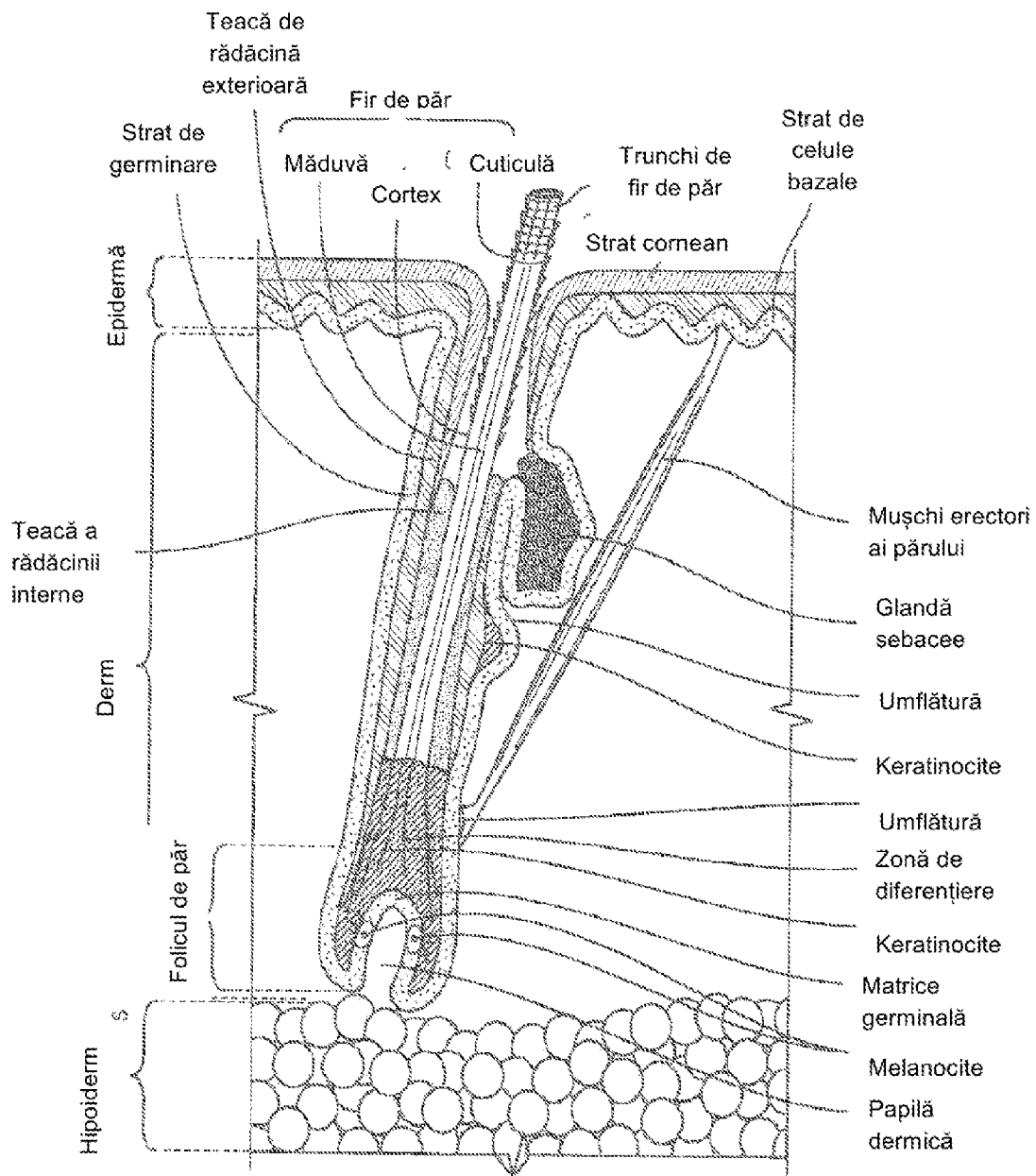


FIG. 1

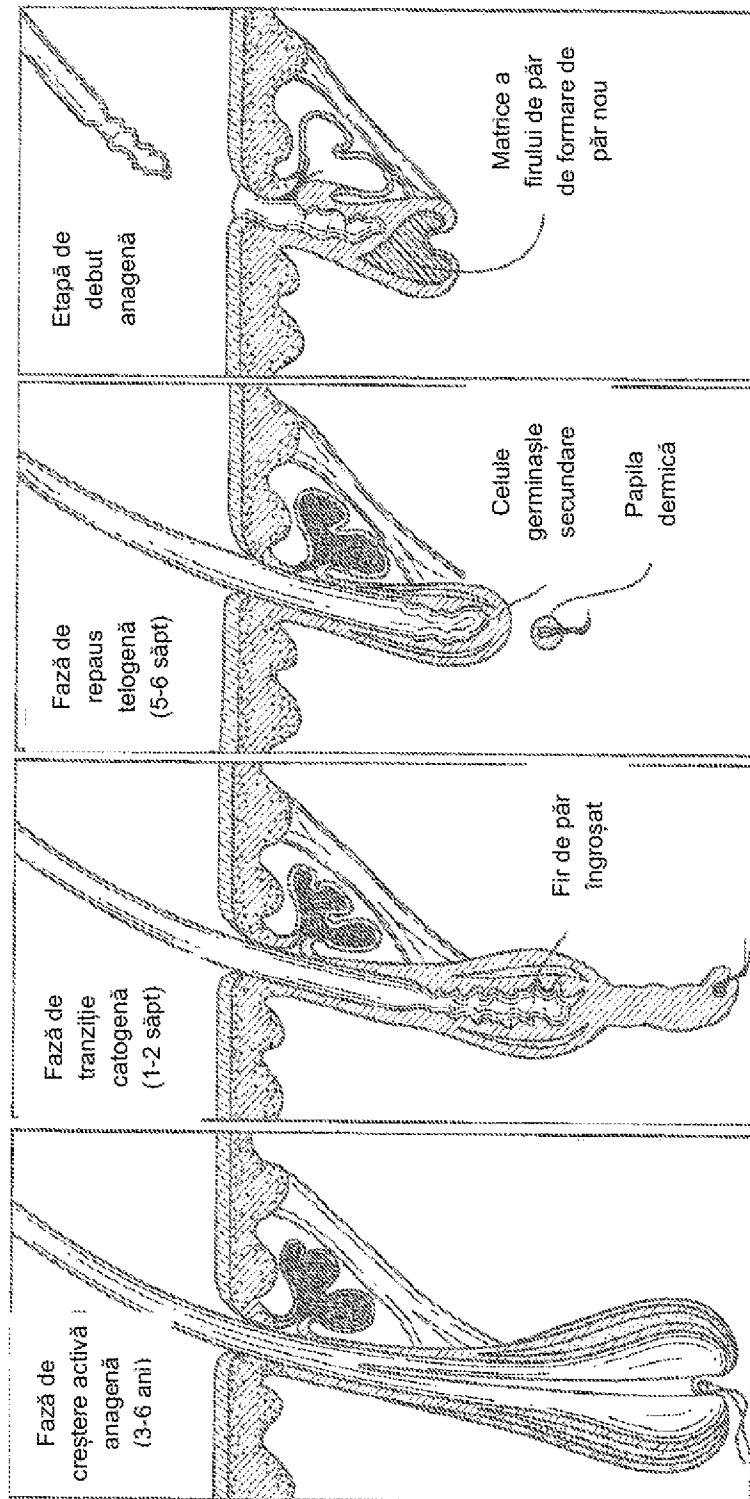


FIG. 2

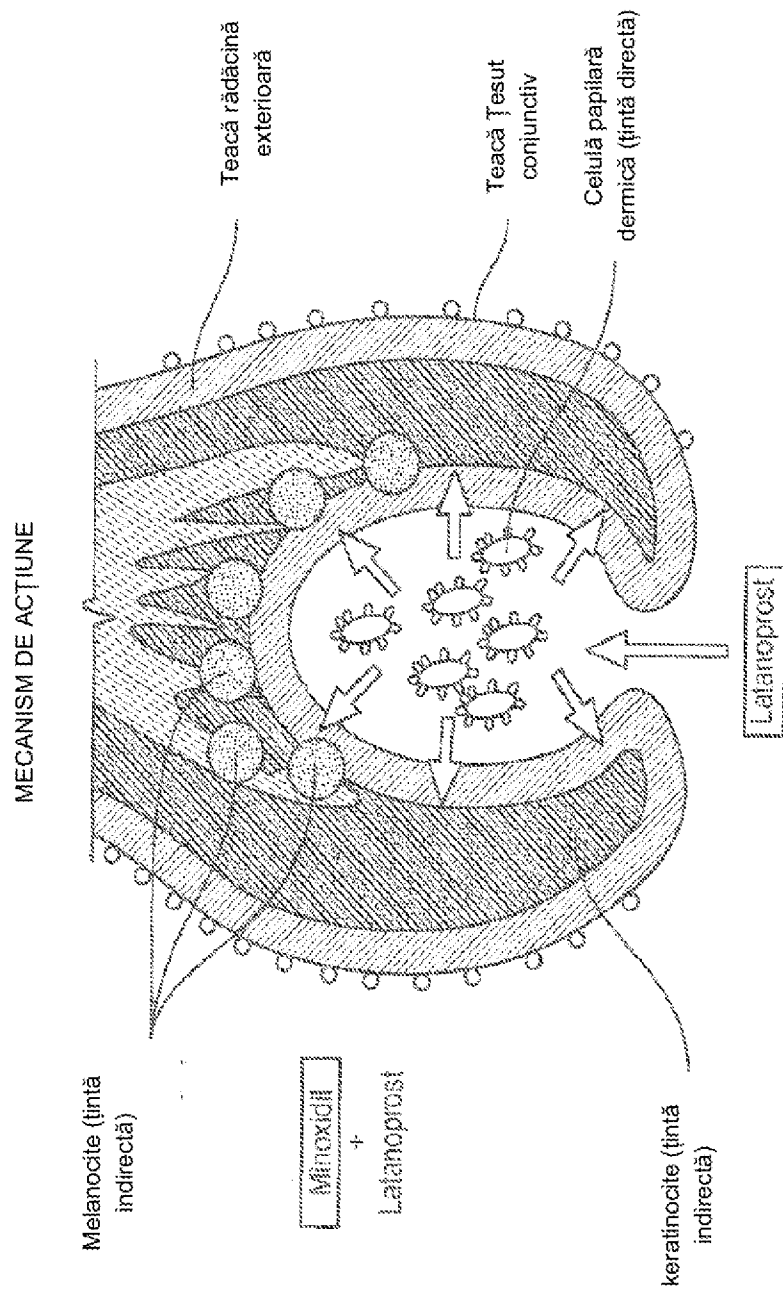


FIG. 3

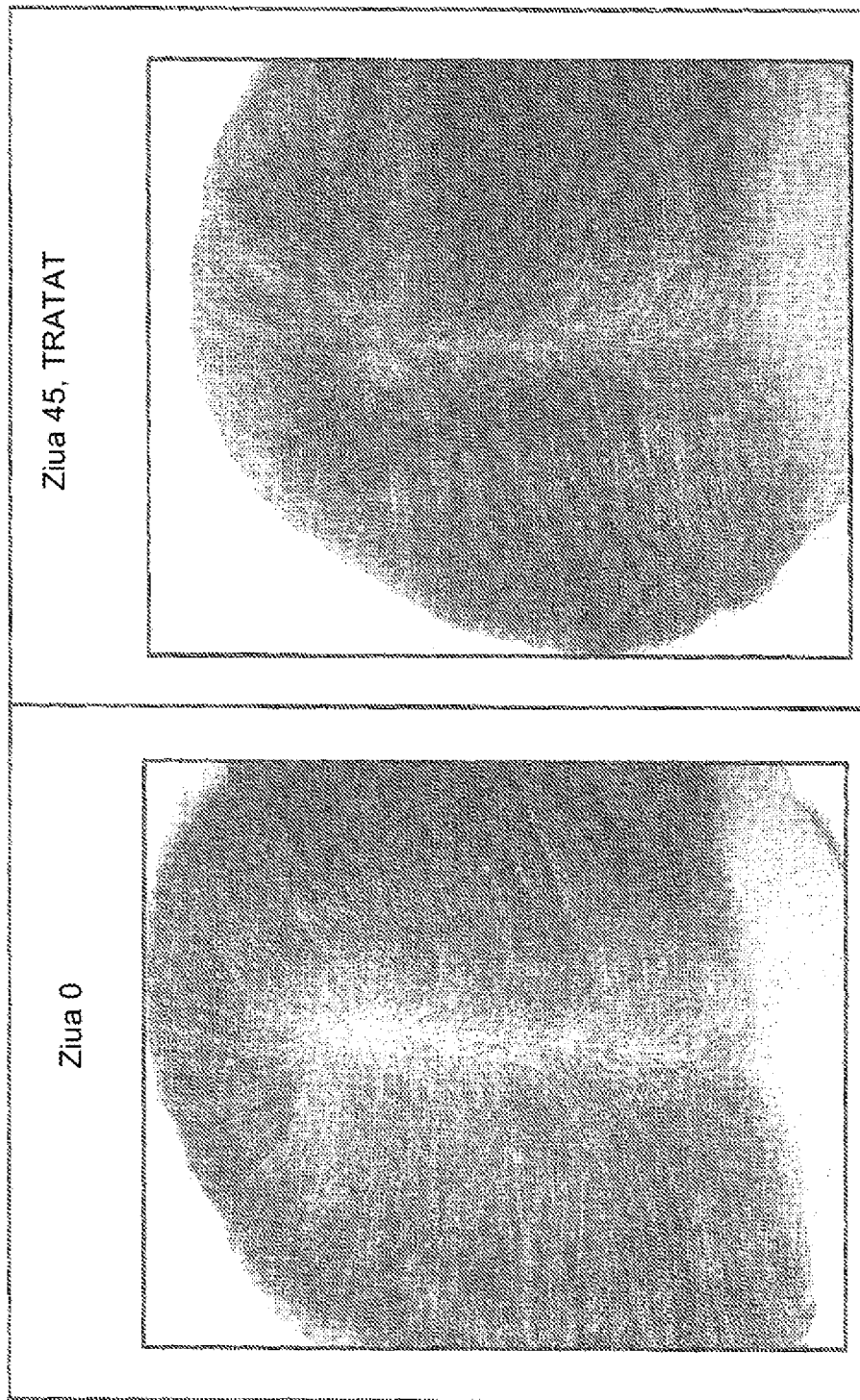


FIG. 4

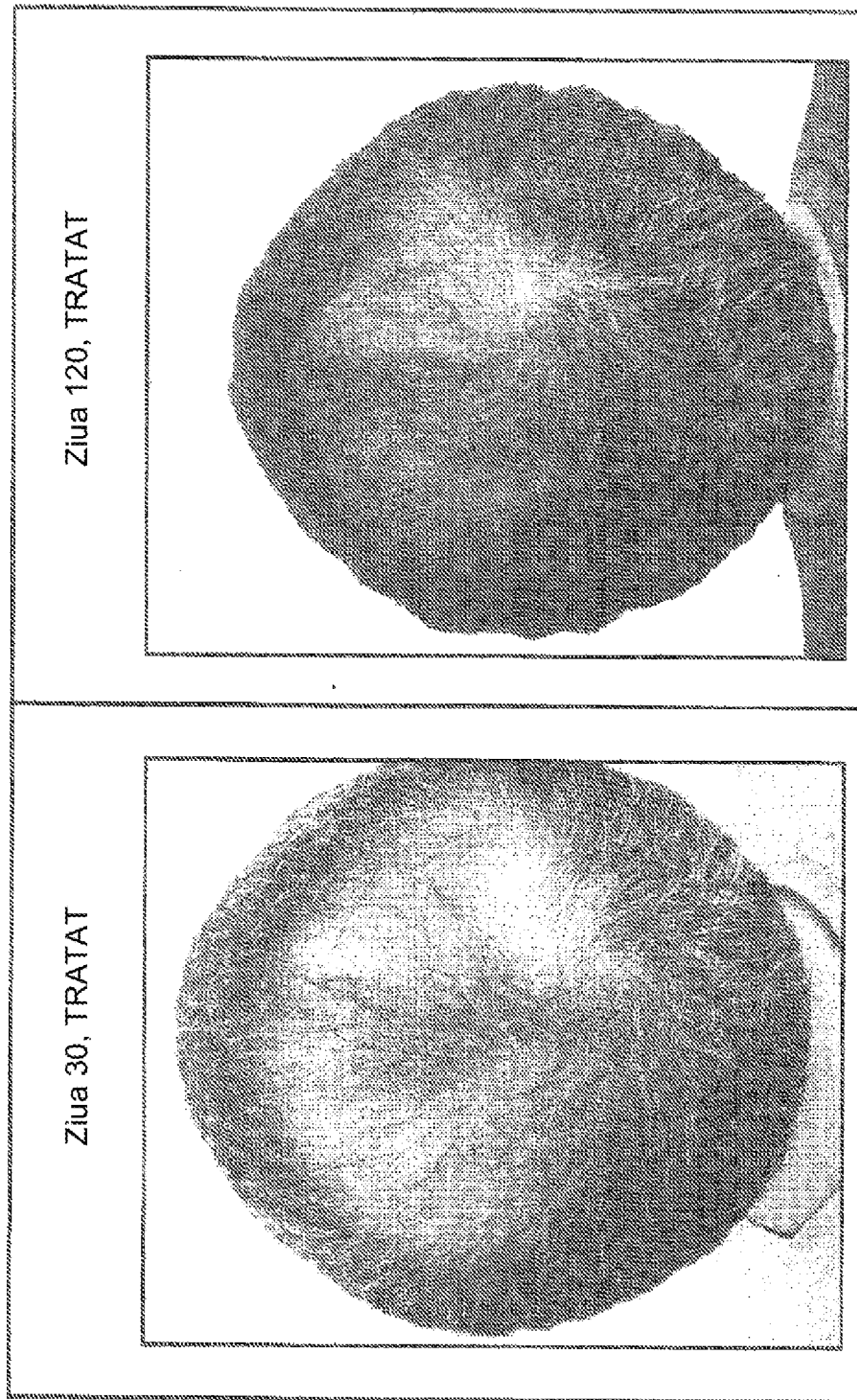


FIG. 5