

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 317**

51 Int. Cl.:

A61K 8/37 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2020 PCT/US2020/044771**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2021 WO21026084**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2020 E 20760994 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023 EP 3886799**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de la caída del cabello**

30 Prioridad:

07.08.2019 US 201962883809 P

04.09.2019 US 201962895869 P

23.03.2020 US 202063100611 P

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

19.04.2024

73 Titular/es:

**ANEIRA PHARMA, INC. (100.0%)
4660 La Jolla Village Drive Suite 100 & 200
San Diego CA 92122, US**

72 Inventor/es:

WURST, JOHN EDWARD

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 966 317 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones para el tratamiento de la caída del cabello

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición para su uso en la caída del cabello que comprende aproximadamente el 0,05-0,3 % p/v de latanoprost y el 2-7 % de minoxidil, en donde la composición no comprende finasterida. Es decir, la presente invención se refiere al uso de latanoprost en combinación con otros compuestos tales como minoxidil, para prevenir la caída del cabello y/o hacer crecer el cabello. La presente invención también se refiere a formulaciones que contienen latanoprost y minoxidil para hacer crecer el cabello o prevenir la caída del cabello en el cuero cabelludo y otras áreas del cuerpo. La presente invención también se refiere a formulaciones para su uso en el tratamiento de determinados trastornos de caída del cabello tales como alopecia androgénica y alopecia areata.

15 **Antecedentes de la invención**

La caída del cabello es una afección psicológicamente devastadora que provoca un estrés psicológico significativo tanto en hombres como en mujeres. El treinta por ciento de todos los hombres experimentará alguna caída del cabello a la edad de treinta años, el cincuenta por ciento a la edad de cincuenta años y el ochenta por ciento a la edad de setenta años. A los sesenta años, el cuarenta por ciento de las mujeres experimentan caída del cabello. Los hombres y, en particular, los adolescentes y las mujeres han informado de efectos negativos sobre la calidad de vida debido a la caída del cabello.

El crecimiento del cabello generalmente se divide en cuatro fases. La fase anágena es la fase de crecimiento activo del cabello que dura de dos a seis años, pero generalmente dura de tres a cinco años en el caso del cabello del cuero cabelludo. Durante la fase anágena, el compartimento epitelial del folículo piloso sufre una rápida proliferación, con la mayor proliferación en las células de la matriz del bulbo y los folículos asumen una morfología anágena del bulbo. De hecho, es posible determinar en qué fase se encuentra un cabello estudiando la morfología del bulbo folicular. La fase catágena es una breve fase de transición entre la fase anágena y las fases telógenas que dura de siete a catorce días con el cabello del cuero cabelludo. La fase telógena se denomina "fase de reposo", donde el crecimiento del cabello cesa antes de que finalmente se caiga y generalmente dura de cuatro a ocho semanas y la papila dérmica se separa completamente del folículo piloso. Una cuarta etapa, que es el final de la fase telógena o el comienzo de la fase anágena, es la fase exógena donde se cae el cabello viejo. La fase anágena comienza nuevamente cuando la papila dérmica regresa hacia arriba para encontrarse con el folículo piloso y el crecimiento de cabello nuevo comienza nuevamente donde el cabello nuevo expulsa el cabello viejo.

En humanos sin un trastorno de caída del cabello, aproximadamente el noventa por ciento de los cabellos del cuero cabelludo están en la fase anágena, aproximadamente del uno al dos por ciento de los cabellos están en la fase catágena y aproximadamente del ocho al nueve por ciento del cabello del cuero cabelludo está en la fase telógena. Con la aparición de la alopecia androgénica, una mayor proporción de cabellos se encuentran en fase telógena y menos cabellos se encuentran en fase anágena. El paciente tiene significativamente menos folículos que las personas que no padecen ningún trastorno de caída del cabello, teniendo una persona calva típica aproximadamente trescientos folículos pilosos por pulgada cuadrada en el cuero cabelludo, mientras que una persona sin trastorno de caída del cabello tendrá aproximadamente cuatrocientos cincuenta folículos pilosos por pulgada cuadrada. Quizás lo más importante es que en los folículos pilosos activos de una persona que padece alopecia androgénica, la mayoría de los cabellos de los folículos serán cabellos vellosos en lugar de cabellos terminales que son más largos, de mayor diámetro y más pigmentados. Además, una mayor cantidad de cabellos estarán en la fase telógena.

El documento WO 2015/176161 A1 describe una composición que comprende del 2 % al 5 % de minoxidil, del 0,01 % al 15 % de finasterida y del 0,01 % al 15 % de un análogo de prostaglandina.

El documento WO 2012/106249 A2 se refiere a composiciones que incluyen bimatoprost y minoxidil en un vehículo para aplicación tópica.

El documento WO 2013/172838 A1 describe composiciones que comprenden bimatoprost y ciclosporina A.

El documento EP 3 494 955 A1 se refiere a una composición que comprende ácido de latanoprost.

60 **Sumario de la invención**

El sumario de la invención incluye las siguientes realizaciones:

65 1. Una composición para su uso en la caída del cabello que comprende aproximadamente el 0,05 - 0,3 % p/v de latanoprost y el 2 - 7 % de minoxidil, en donde la composición no comprende finasterida.

2. La composición del punto 1, que comprende además etanol, propilenglicol, agua y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, ácido oleico y alcohol laurílico de polioxietileno.
- 5 3. La composición del punto 1, en donde la composición comprende etanol, propilenglicol, polisorbato, agua y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcohol oleílico, ácido oleico y alcohol bencílico.
4. La composición del punto 3, en donde la composición comprende propilenglicol, etanol y ácido acético desde aproximadamente el 0,1 - 0,5 % p/v.
- 10 5. La composición del punto 4, en donde la composición comprende el 50 % p/v de propilenglicol y el 30 % p/v de etanol.
6. La composición del punto 1, en donde la composición comprende al menos dos seleccionados del grupo que consiste en etanol, propilenglicol, polioxietileno 80 y propanodiol y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido oleico y alcohol oleílico.
- 15 7. La composición del punto 1, que comprende el 0,1 % p/v de latanoprost y aproximadamente el 5 % p/v de minoxidil.
- 20 8. La composición del punto 7, que comprende además propilenglicol, etanol y monoetil éter de dietilenglicol.
9. La composición del punto 8, en donde la composición comprende el 50 % p/v de propilenglicol, el 25 % p/v de etanol, el 2 - 5 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol y agua.
- 25 10. Una composición según el punto 1, que consiste en el 0,08 % p/v de latanoprost, el 4 % p/v de minoxidil, el 2 % p/v de alcohol oleílico, el 50 % p/v de propilenglicol, el 30 % p/v de etanol, agua y el 3 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol.
- 30 11. Una composición según el punto 1, que consiste en el 0,1 % p/v de latanoprost, el 5 % p/v de minoxidil, el 3 % p/v de ácido oleico, el 50 % p/v de propilenglicol, el 30 % p/v de etanol, agua y el 2 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol.
- 35 12. Una composición según el punto 1, que es una de las siguientes composiciones:

Formulación XIII

- 0,1 % p/v de latanoprost;
- 40 5,0 % p/v de minoxidil;
- 10 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
- 5 % p/v de propanodiol;
- 45 3 % p/v de ácido oleico; y, agua c.s.p. 100%;

Formulación XIV

- 50 0,1 % p/v de latanoprost;
- 5,0 % p/v de minoxidil o sulfato de minoxidil;
- 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
- 55 5 % p/v de propanodiol;
- 3 % p/v de ácido oleico; y, agua c.s.p. 100%;

Formulación XV

- 60 0,1 % p/v de latanoprost;
- 2,0 % p/v de minoxidil o sulfato de minoxidil;
- 65 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;

5 % p/v de propanodiol;

3 % p/v de ácido oleico; y, agua c.s.p. 100%;

5

Formulación XVIII

0,1 % p/v de latanoprost;

10

5,0 % p/v de minoxidil;

30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol; y, agua c.s.p. 100%;

15

Formulación XVIII

0,1 % p/v de latanoprost;

20

5,0 % p/v de minoxidil;

30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol;

25

3 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol;

2 % de alcohol oleílico; y, agua c.s.p. 100%;

30

Formulación XX

0,3 % p/v de latanoprost;

35

5,0 % p/v de minoxidil;

30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol; y, agua c.s.p. 100%;

40

Formulación XXI

5,0 % p/v de minoxidil o sulfato de minoxidil;

45

0,05 % p/v de latanoprost;

30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol; y, agua c.s.p. 100%;

50

Formulación XXII

5,0 % p/v de minoxidil;

55

0,05 % p/v de latanoprost;

30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol; y, agua c.s.p. 100%;

60

Formulación XXIII

5,0 % p/v de minoxidil;

65

0,008 % p/v de latanoprost;

30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol; y, agua c.s.p.;

Formulación XXIV

5

5,0 % p/v de minoxidil;

0,007 % p/v de latanoprost;

10

30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol; y, agua c.s.p. 100 %;

Formulación XXV

15

5,0 % p/v de minoxidil;

0,005 % p/v de latanoprost;

20

30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol; y, agua c.s.p. 100 %;

Formulación XXXIV

25

0,08 % p/v de latanoprost;

4,0 % p/v de minoxidil;

30

50 % p/v de propilenglicol; 30 % p/v de etanol;

3 % p/v de transcutol;

2 % de alcohol oleílico;

35

0,5 % p/v de POE 40; y, agua c.s.p. 100%;

Formulación XXXV

40

0,08 % p/v de latanoprost;

4,0 % p/v de minoxidil;

50 % p/v de propilenglicol;

45

30 % p/v de etanol;

3 % p/v de transcutol;

50

2 % de alcohol oleílico; y, agua c.s.p. 100%.

Breve descripción de los dibujos

55

La figura 1 es una descripción de la anatomía de un folículo piloso, incluyendo el tejido circundante;

la figura 2 es una descripción de las diversas fases del crecimiento del cabello;

la figura 3 es el mecanismo de acción propuesto de una de las formulaciones de la invención;

60

la figura 4 muestra el crecimiento del cabello en una paciente de 46 años de edad aplicando la formulación XX seguido de la formulación XVIII; y,

la figura 5 muestra el crecimiento del cabello en un paciente de 53 años aplicando la formulación XX seguido de la formulación XVIII.

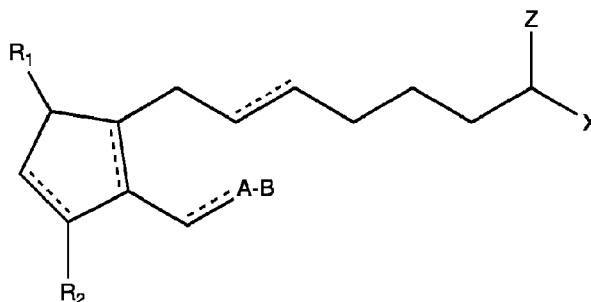
65

Descripción detallada de la invención

A. Análogos de prostaglandinas

5 Los análogos de prostaglandinas incluyen latanoprost, bimatoprost, travoprost, éster isopropílico de unoprost, los ácidos libres de esos compuestos y otros análogos de prostaglandinas conocidos en la bibliografía. La presente invención incluye latanoprost como análogo de prostaglandina.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden representarse generalmente mediante la fórmula I:



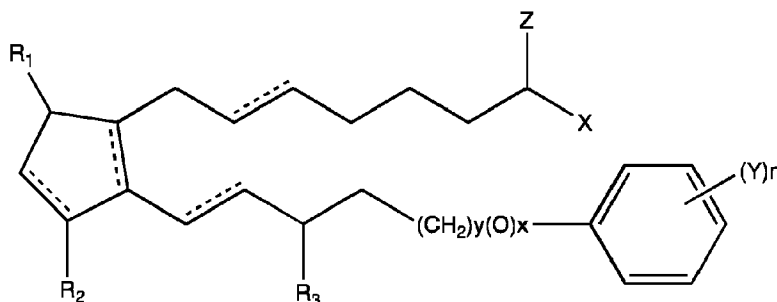
10 en donde los enlaces discontinuos representan un enlace simple o doble que puede estar en configuración cis o trans, A es un radical alqueno o alquenileno que tiene desde dos hasta seis átomos de carbono, radical que puede estar interrumpido por uno o más radicales óxido y sustituido con uno o más grupos hidroxilo, oxo, alquiloxilo o alquilcarboxilo en donde dicho radical alquilo comprende desde uno hasta seis átomos de carbono;

15 B es un radical cicloalquilo que tiene desde tres hasta siete átomos de carbono, que puede estar no sustituido o sustituido con uno seleccionado del grupo que consiste en H, metilo o perfluorometilo, o un radical arilo, seleccionado del grupo que consiste en radicales hidrocarbilarilo y heteroarilo que tienen desde cuatro hasta diez átomos de carbono, en donde un heteroátomo puede seleccionarse del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno, halógeno, por ejemplo, flúor, radical alquilo inferior que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un halógeno y átomos de azufre;

20 X es un radical seleccionado del grupo que consiste en $-O(R^4)$ y $-N(R^4)_2$, en donde R^4 puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-CH_3$, un radical alquilo inferior que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono opcionalmente sustituido con H o $-CH_3$, R^5-C- o R^5-O-C- en donde R^5 es un radical alquilo inferior que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono;

25 Z es $=O$ o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R_1 y R_2 es $=O$, $-OH$ o un grupo $-O(CO)R_6$, y el otro es $-OH$ o $-O(CO)R_6$ o R_1 es $=O$ y R_2 es H, en donde R_6 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, o $-(CH_2)_mR_7$ en donde m es 0 o un número entero de desde 1 hasta 10, y R_7 es un radical cicloalquilo, que tiene desde tres hasta siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilarilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre que, sin embargo, cuando B no esté sustituido con un radical que contiene heteroátomo colgante, y Z es $=O$, entonces X no es $-OR^4$. Es decir, el radical cicloalquilo o hidrocarbilarilo o heteroarilo no está sustituido con un radical colgante que tiene un átomo distinto de carbono o hidrógeno.

30 Los compuestos descritos en el presente documento también pueden representarse mediante la siguiente fórmula general II:



35 en donde los enlaces discontinuos representan un enlace simple o doble que puede estar en configuración cis o trans, en donde y es 0 ó 1, x es 0 ó 1 y x e y no son ambos 1, Y es un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halógeno, por ejemplo, fluoro, cloro, etc., nitro, amino, tiol, hidroxilo, alquiloxilo, alquilcarboxilo, alquilo sustituido con halógeno tal como perfluorometilo, perfluoroetilo y perfluoropropilo en donde dicho radical alquilo

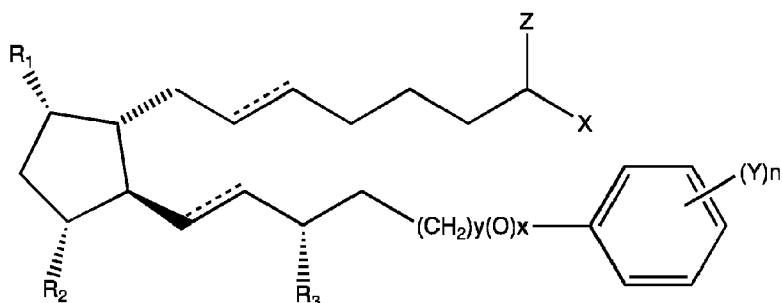
comprende desde uno hasta seis átomos de carbono, y n es 0 o un número entero de desde 1 hasta aproximadamente 3 y R₃ es =O, -OH o -O(CO)R₆ en donde R₆ es tal como se definió anteriormente. Preferiblemente, n es 1 ó 2.

5 X es un radical seleccionado del grupo que consiste en -O(R⁴) y -N(R⁴)₂, en donde R⁴ puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, un radical alquilo inferior que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono opcionalmente sustituido con H o -CH₃, R⁵-C- o R⁵-O-C-- en donde R⁵ es un radical alquilo inferior que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono;

10 Z es =O o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R₁ y R₂ es =O, -OH o un grupo -O(CO)R₆, y el otro es -OH o -O(CO)R₆, o R₁ es =O y R₂ es H, en donde R₆ es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, o -(CH₂)_mR₇ en donde m es 0 o un número entero de desde 1 hasta 10, y R₇ es un radical cicloalquilo, que tiene desde tres hasta siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilarilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre que, sin embargo, cuando B no esté sustituido con un radical que contiene heteroátomo colgante, y Z es =O, entonces X no es -OR⁴. Es decir, el radical cicloalquilo o hidrocarbilarilo o heteroarilo no está sustituido con un radical colgante que tiene un átomo distinto de carbono o hidrógeno.

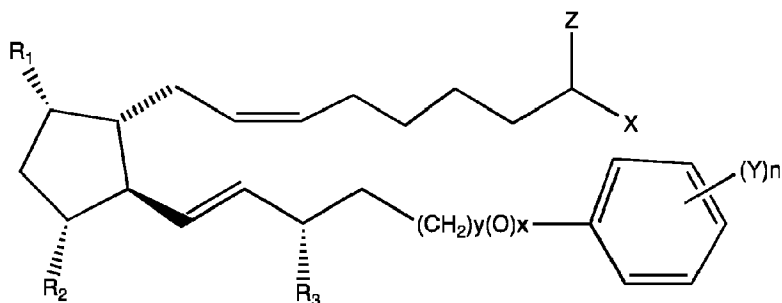
Los compuestos también pueden estar representados por la fórmula general (III).

20



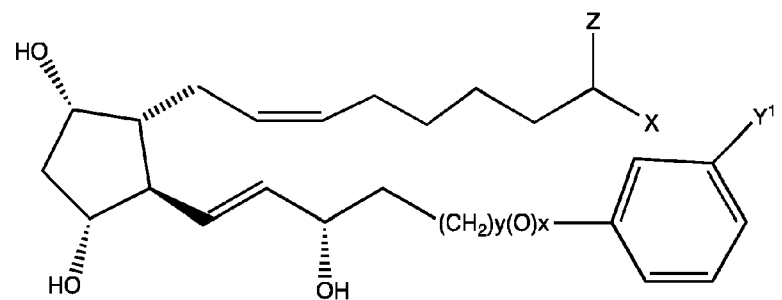
Los compuestos también pueden estar representados por la fórmula general (IV):

25



O representados por la fórmula general V:

30



35

En todas las fórmulas anteriores, las líneas de puntos de los enlaces entre los carbonos 5 y 6 (C-5), entre los carbonos 13 y 14 (C-13), entre los carbonos 8 y 12 (C-8), y entre los carbonos 10 y 11 (C-10), indican un enlace simple o doble que puede estar en configuración cis o trans. Si se usan dos líneas continuas, eso indica una configuración específica para ese doble enlace. Las líneas de rayas en las posiciones C-9, C-11 y C-15 indican la configuración α. Si se dibujara la configuración β, se usaría una línea triangular continua.

5 y es 0 ó 1, x es 0 ó 1 y x e y no son ambos 1, Y es un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halógeno, por ejemplo, fluoro, cloro, etc., nitro, amino, tiol, hidroxilo, alquilo, alquiloxilo, alquilcarboxilo, alquilo sustituido con halógeno tal como perfluorometilo, perfluoroetilo y perfluoropropilo en donde dicho radical alquilo comprende desde uno hasta seis átomos de carbono, etc. y n es 0 o un número entero de desde 1 hasta aproximadamente 3 y R₃ es =O, -OH o -O(CO)R₆ en donde R₆ es tal como se definió anteriormente. Preferiblemente, n es 1 ó 2.

10 X es un radical seleccionado del grupo que consiste en -O(R⁴) y -N(R⁴)₂, en donde R⁴ puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, un radical alquilo inferior que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono opcionalmente sustituido con H o -CH₃, R⁵-C- o R⁵-O-C- en donde R⁵ es un radical alquilo inferior que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono;

15 Z es =O o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R₁ y R₂ es =O, -OH o un grupo -O(CO)R₆ grupo, y el otro es -OH o -O(CO)R₆, o R₁ es =O y R₂ es H, en donde R₆ es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, o -(CH₂)_mR₇ en donde m es 0 o un número entero de desde 1 hasta 10, y R₇ es un radical cicloalquilo, que tiene desde tres hasta siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilarilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siempre que, sin embargo, cuando B no esté sustituido con un radical que contiene heteroátomo colgante, y Z es =O, entonces X no es -OR⁴. Es decir, el radical cicloalquilo o hidrocarbilarilo o heteroarilo no está sustituido con un radical colgante que tiene un átomo distinto de carbono o hidrógeno.

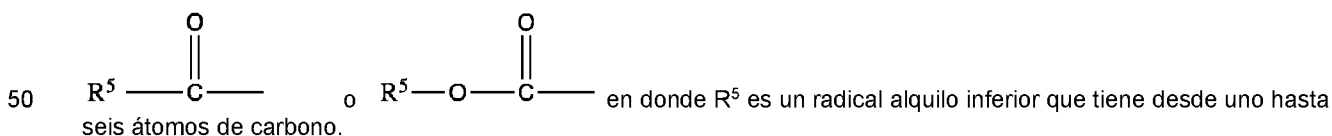
20 En los compuestos descritos en el presente documento, se contemplan compuestos que tienen los sustituyentes C-9 o C-11 o C-15 en la configuración α o β. Tal como se mencionó anteriormente en el presente documento, en todas las fórmulas proporcionadas en el presente documento, las uniones de líneas discontinuas al anillo de ciclopentano indican sustituyentes en la configuración α. Las uniones de líneas continuas gruesas al anillo de ciclopentano indican sustituyentes en la configuración α. Además, la unión de línea discontinua del grupo hidroxilo u otro sustituyente a los átomos de carbono C-11 y C-15 significa la configuración α.

30 Para los fines de esta invención, a menos que se limite adicionalmente, el término "alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen desde uno hasta diez átomos de carbono, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen desde tres hasta siete átomos de carbono, el término "arilo" se refiere a grupos arilo que tienen desde cuatro hasta diez átomos de carbono. El término "grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado" se usa para referirse a grupos hidrocarburo saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen desde uno hasta aproximadamente 6, preferiblemente de uno a aproximadamente 4 átomos de carbono. Tales grupos incluyen grupos alquilo, alqueno y alquino de longitudes apropiadas, y preferiblemente son alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, o una forma isomérica de los mismos.

35 La definición de R₆ puede incluir un componente cíclico, -(CH₂)_mR₇, en donde n es 0 o un número entero de desde 1 hasta 10, R₇ es un anillo alifático de desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7 átomos de carbono, o un anillo aromático o heteroaromático. El "anillo alifático" puede ser saturado o insaturado, y preferiblemente es un anillo saturado que tiene 3-7 átomos de carbono, inclusive. Como anillo aromático, R₇ es preferiblemente fenilo, y los anillos heteroaromáticos tienen oxígeno, nitrógeno o azufre como heteroátomo, es decir, R₇ puede ser tienilo, furanilo, piridilo, etc. Preferiblemente m es 0 o un número entero de desde 1 hasta 4.

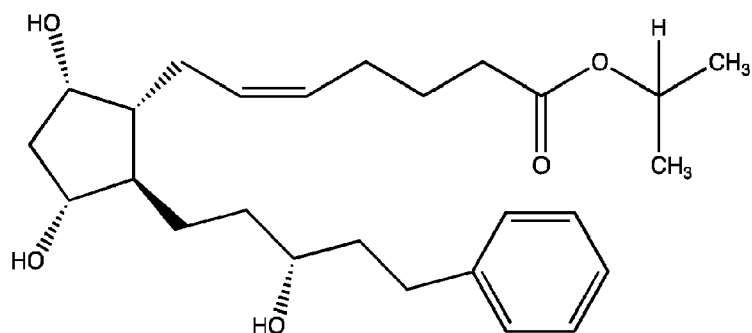
45 Z es =O o representa dos átomos de hidrógeno.

X puede seleccionarse del grupo que consiste en -O(R⁴) y -N(R⁴)₂, en donde R⁴ puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, un radical alquilo inferior que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono opcionalmente sustituido con H o -CH₃,



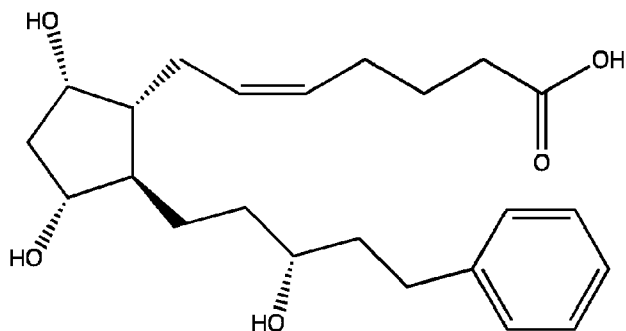
1) Latanoprost

55 El latanoprost tiene la siguiente estructura:



El latanoprost es un análogo de prostaglandinas y, de hecho, es un profármaco cuya forma ácida (ácido de latanoprost) es biológicamente activa:

5



El latanoprost es un éster isopropílico y es un profármaco que se convierte en ácido libre de latanoprost mediante ácido r[(3*R*)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]hept-5-enoico. La forma de ácido libre de latanoprost es doscientas veces más potente que el latanoprost como ligando del receptor de FP para el receptor de FP humano recombinante. El ácido libre de latanoprost es un potente agonista del receptor de FP con una CE_{50} de 3,6 nM para los receptores de FP humanos, que es el doble de la potencia de $PGF_{2\alpha}$. La eficacia de los ésteres de análogos de PG para el tratamiento del glaucoma o de la PIO elevada se correlaciona estrechamente con la afinidad de unión del ácido libre al receptor de FP. Otras formas de latanoprost que pueden usarse en la presente invención incluyen 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol y latanoprost etil amida-d4.

10

15

El latanoprost es una molécula que se disuelve poco en agua, pero generalmente es liposoluble. El latanoprost es más liposoluble que el bimatoprost. Si se necesita una disolución de latanoprost libre de disolventes orgánicos, puede prepararse evaporando el acetato de metilo y disolviendo directamente el aceite puro en tampones acuosos. La solubilidad de latanoprost en PBS (pH 7,2) es de aproximadamente 50 $\mu\text{g/ml}$. Para obtener la máxima solubilidad en tampones acuosos, el latanoprost debe disolverse en primer lugar en etanol o propilenglicol y luego diluirse con el tampón acuoso de elección. El latanoprost tiene una solubilidad de 400 $\mu\text{g/ml}$ en una disolución 1:4 de etanol:PBS (pH 7,2) usando este método. En disoluciones acuosas ácidas o básicas, el latanoprost es estable durante no más de 48 horas y en disoluciones acuosas neutras ha demostrado ser estable hasta durante un mes a temperatura ambiente. El latanoprost es el éster isopropílico de 17-fenil-13,14-dihidroprostaglandina F2a (17-fenil-13,14-dihidro PGF2a).

20

25

Puede obtenerse una cantidad suficiente de solubilidad incluso a la concentración más alta (5 %) que puede usarse en propilenglicol, metanol, etanol y 2-propanol. Además, se ha observado que el latanoprost puede disolverse en un agente disolvente adecuado tal como alcohol (propilenglicol, metanol, etanol, 2-propanol) y otros codisolventes tales como algunos alcoholes aromáticos y polihidroxilados (alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol bencílico, monooleato de glicerilo, estearato de POE, alcohol laurílico de polioxietileno, 1-3-butilenglicol, glicerol).

30

El latanoprost que incluye 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amida-d4 y ácido de latanoprost puede estar presente en las formulaciones de la presente invención en las siguientes concentraciones: 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 % p/v.

35

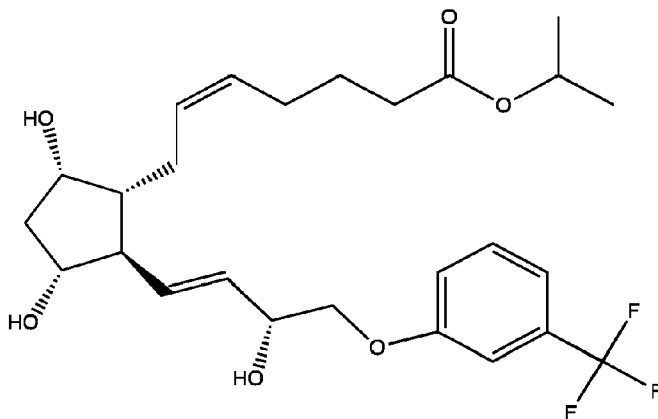
El latanoprost que incluye 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amida-d4 y ácido de latanoprost puede estar presente en las formulaciones de la presente invención solo o en combinación con otros análogos de prostaglandinas. El latanoprost que incluye 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amida-d4 y ácido de latanoprost está presente en las formulaciones de la presente invención en combinación con minoxidil o

40

sulfato de minoxidil tópico. El latanoprost que incluye 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amida-d4 y ácido de latanoprost puede estar presente en las formulaciones de la presente invención solo o en combinación con ciclosporina de las fórmulas I, II y III.

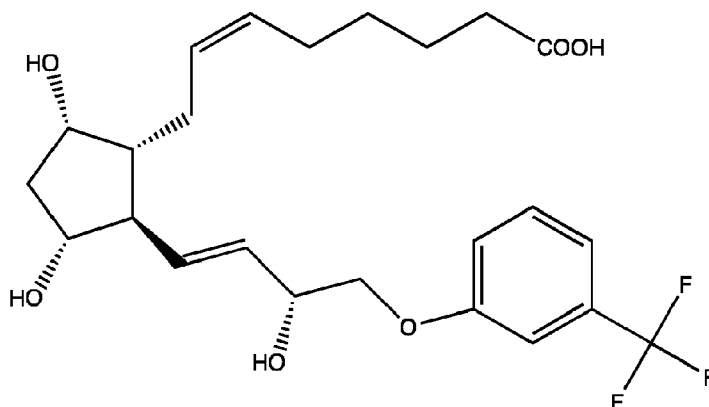
5 2) Travoprost

El travoprost es un análogo sintético de la prostaglandina F y un éster isopropílico del ácido libre biológicamente activo. Su nombre químico es ácido [1R[1 α (Z),2 β (1E,3R⁺),3 α ,5 α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-[3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-butenil]ciclopentil]-5-heptenoico, éster 1-metiletilico. Tiene una fórmula molecular de C₂₆H₃₅F₃OH₆ y un peso molecular de 500,55:



El ácido libre de travoprost tiene la siguiente estructura:

15



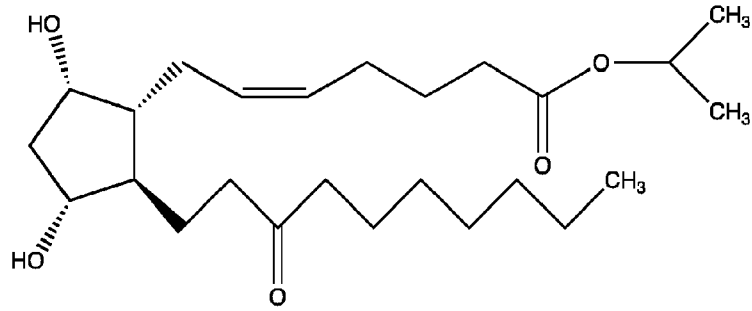
El travoprost y el ácido libre de travoprost pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención en las siguientes concentraciones: 0,001 %, 0,002 %, 0,003 %, 0,004 %, 0,005 %, 0,006 %, 0,007 %, 0,008 %, 0,009 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 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 % y 25 % p/p, p/v o v/v.

El travoprost y el ácido libre de travoprost pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención en combinación con otros análogos de prostaglandinas u otros compuestos para el crecimiento del cabello. El travoprost y el ácido libre de travoprost pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención en combinación con minoxidil o sulfato de minoxidil tópico. El travoprost y el ácido libre de travoprost pueden combinarse con ciclosporina de las fórmulas I, II o III.

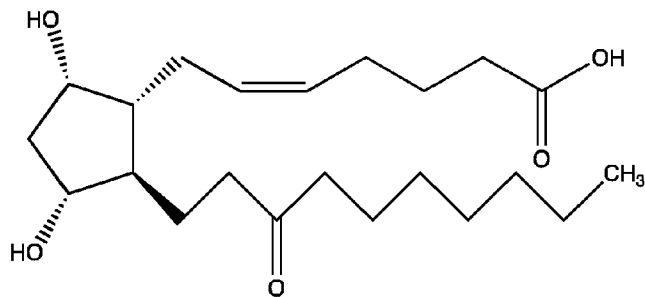
35

3) Éster isopropílico de unoprostona

El éster isopropílico de unoprostona tiene la siguiente estructura:



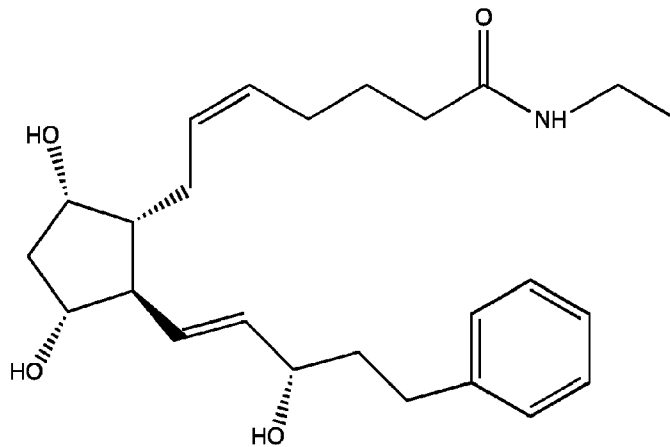
5 El éster isopropílico de unoprostone es un profármaco que se convierte en ácido libre de unoprostone que tiene la siguiente estructura:



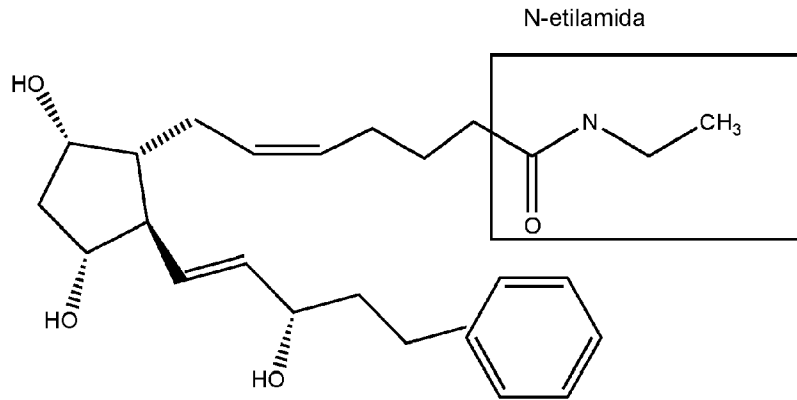
10 Se ha demostrado que el éster isopropílico de unoprostone y el ácido libre de unoprostone, si bien son eficaces para reducir la presión intraocular, no hacen que crezca el cabello y, de hecho, pueden inhibir el crecimiento de cabello (McCarey B. E., Kapik B. M., Kane F. E. [2004]). Se informó una baja incidencia de pigmentación del iris y cambios en las pestañas en dos ensayos clínicos aleatorios con unoprostone isopropilo al 0,15 %. (Ophthalmology 111, 1480-1488). Esto demuestra la imprevisibilidad de los análogos de prostaglandinas para su uso en el crecimiento del
15 cabello y que muchos análogos de prostaglandinas no hacen crecer el cabello y pueden inhibir el crecimiento del

4) Bimatoprost

20 El bimatoprost es una prostamida de un grupo de lípidos biológicos que están relacionados con las prostaglandinas, pero que contienen un grupo etanolamida terminal y que se dirigen a receptores diferentes a los análogos de prostaglandinas, tales como el latanoprost o el travoprost. Técnicamente, el bimatoprost no se considera un análogo de prostaglandinas, sino una prostamida. El bimatoprost puede representarse mediante la siguiente fórmula:

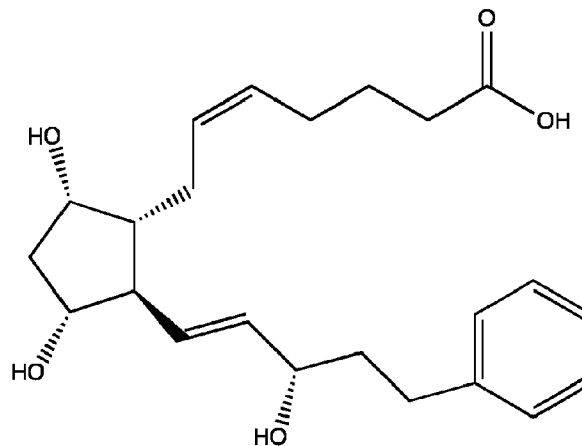


25 El bimatoprost no es un profármaco y no se convierte en otro compuesto o se cree que sólo se convierte en ácido libre de bimatoprost en pequeñas cantidades (menos del 5 %). El bimatoprost se diferencia de los demás compuestos en que es una amida:



Si bien hay un ácido libre de bimatoprost:

5



se cree que el bimatoprost ejerce su actividad biológica como agente de crecimiento del cabello como etilamida y no como ácido libre. Esto contrasta con el latanoprost y el travoprost, que son profármacos y ejercen sus efectos fisiológicos en receptores distintos a los del bimatoprost, lo que ilustra la falta de previsibilidad de bimatoprost, latanoprost, travoprost y éster isopropílico de unoprostona en su uso para estimular el crecimiento del cabello. El bimatoprost y el latanoprost tienen solubilidades y propiedades farmacológicas significativamente diferentes. Las formas de sal de bimatoprost incluyen una forma de sal de trometamina. Por ejemplo, LUMIGAN® al 0,03 % p/v, una disolución tópica para reducir la presión intraocular elevada y tratar el glaucoma, el primer uso aprobado de bimatoprost, tiene una concentración clínica de bimatoprost del 0,03 % p/v. XALATAN®, una disolución tópica para reducir la presión intraocular elevada y tratar el glaucoma, el primer uso aprobado de latanoprost, tiene una concentración clínica del 0,005 % p/v.

10

15

La acción de prostamidas tales como bimatoprost implica mecanismos diferentes de las respuestas mediadas por el receptor de FP de prostanoideos con ligandos tales como latanoprost y travoprost. Se ha demostrado que el efecto de bimatoprost en monos con presión intraocular elevada, modelo de glaucoma, es aditivo al del latanoprost ("Additivity of Bimatoprost or Travoprost to Latanoprost in Glaucomatous Monkey Eyes", Gagliuso *et al.*, 2004). Se han demostrado diferencias farmacológicas entre latanoprost y bimatoprost. Se encontró que algunos pacientes humanos que padecían glaucoma y que no respondían al latanoprost respondían al bimatoprost para reducir la presión intraocular elevada ("Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost" Gandolfi 2003). Parece muy probable que el latanoprost y el bimatoprost interactúen con diferentes receptores en el ojo y en los folículos pilosos.

20

25

El bimatoprost y el ácido libre de bimatoprost pueden estar presentes en las siguientes concentraciones: 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 % y 25 % p/p, p/v o v/v.

30

35

El bimatoprost y el ácido libre de bimatoprost pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención en combinación con otros análogos de prostaglandinas. El bimatoprost puede combinarse con minoxidil o sulfato de minoxidil tópico y puede combinarse con ciclosporina I, II o III.

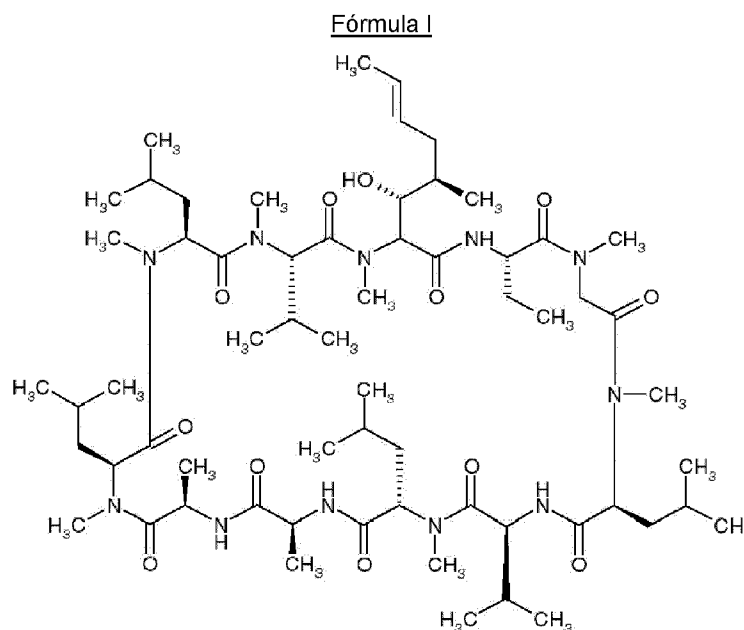
B. Ciclosporinas

La ciclosporina se produce de manera natural y se aisló del hongo *Tolypocladium inflatum* en 1971. La ciclosporina es un inmunosupresor y se usa en la enfermedad de Crohn, el síndrome nefrótico, la artritis reumatoide, en trasplantes de órganos para evitar el rechazo y en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco. Las ciclosporinas son un grupo de oligopéptidos cíclicos no polares con actividad inmunosupresora conocida. Se ha identificado la ciclosporina A, junto con varios otros metabolitos menores, así como 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 y Z. Además, se han preparado derivados, sales y similares de tales ciclosporinas y varios análogos sintéticos que pueden ser útiles en la presente invención. El uso de ciclosporina A y derivados de ciclosporina A para tratar diversas afecciones oftálmicas ha sido objeto de diversas patentes, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.474.979; 6.254.860; 6.350.442; y 7.368.436.

En general, las ciclosporinas disponibles comercialmente pueden contener una mezcla de varias ciclosporinas individuales que comparten una estructura peptídica cíclica que consiste en once residuos de aminoácidos con un peso molecular total de aproximadamente 1.200 Dalton, pero con diferentes sustituyentes o configuraciones de algunos de los aminoácidos. Por tanto, la presente invención también contempla mezclas de diferentes tipos de ciclosporina o componentes de ciclosporina. Se pretende que el término "componente de ciclosporina", tal como se usa en el presente documento incluya cualquier miembro individual del grupo de ciclosporina, sales de la misma, derivados de la misma, análogos de la misma y mezclas de los mismos, así como mezclas de dos o más sales de ciclosporinas individuales de las mismas, derivados de las mismas, análogos de las mismas y mezclas de los mismos.

Los componentes de ciclosporina particularmente preferidos incluyen, sin limitación, ciclosporina A, derivados de ciclosporina A, sales de ciclosporina A y similares y mezclas de los mismos. La ciclosporina A es un componente de ciclosporina especialmente útil.

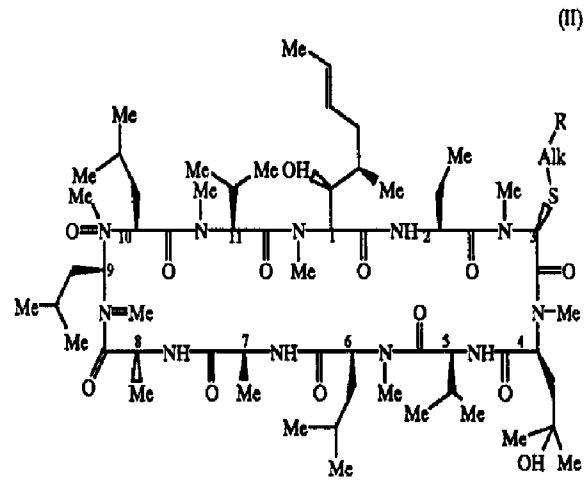
La estructura química de la ciclosporina A está representada por la fórmula 1:



Tal como se usa en el presente documento, el término "derivados" de una ciclosporina se refiere a compuestos que tienen estructuras suficientemente similares a la ciclosporina como para funcionar de una manera sustancialmente similar o sustancialmente idéntica a la ciclosporina, por ejemplo, ciclosporina A, en las presentes composiciones y métodos. Se incluyen, sin limitación, dentro de los derivados de ciclosporina A útiles, aquellos seleccionados de derivados de ((R)-metiltio-Sar)³-(4'-hidroxi-MeLeu)ciclosporina A, ((R)-(ciclo)alquiltio-Sar)³-(4'-hidroxi-MeLeu)⁴-ciclosporina A y ((R)-(ciclo)alquiltio-Sar)³-ciclosporina A descritos a continuación.

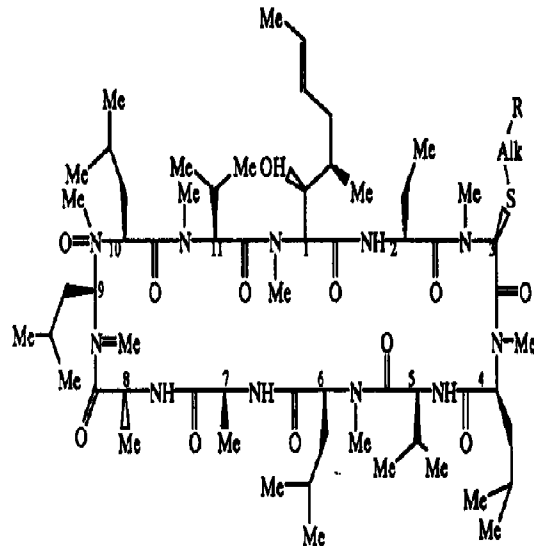
Estos derivados de ciclosporina están representados por las siguientes fórmulas generales (II) y (III), respectivamente:

Fórmula II



5

Fórmula III



en donde Me es metilo; Alk es alquileo 2-6C o cicloalquileo 3-6C; R es OH, COOH, alcoxicarbonilo, $-NR_1R_2$ o $N(R_3)-(CH_2)-NR_1R_2$; en donde R_1, R_2 es H, alquilo, cicloalquilo 3-6C, fenilo (opcionalmente sustituido con halo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino o dialquilamino), bencilo o heterocicilo saturado o insaturado que tiene 5 ó 6 miembros y 1-3 heteroátomos; o NR_1R_2 es un heterociclo de 5 ó 6 miembros que puede contener un heteroátomo N, O o S adicional y puede estar alquilado; R_3 es H o alquilo y n es 2-4; y los restos alquilo contienen 1-4C.

10 Las presentes composiciones y métodos pueden ponerse en práctica empleando cualquier composición o combinación de composiciones adecuada que incluya cantidades terapéuticamente eficaces de componente ciclosporina junto con latanoprost, ácido de latanoprost y opcionalmente bimatoprost, y travoprost y el ácido libre de travoprost útiles para promover el crecimiento del cabello. El componente de ciclosporina puede estar presente en una cantidad y/o concentración suficientemente eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado cuando la composición que contiene ciclosporina se administra a un humano o animal según la presente invención. Se contemplan mezclas de componentes de ciclosporina. El componente de ciclosporina puede estar presente ventajosamente en las composiciones en cantidades que oscilan entre aproximadamente el 0,01 %-0,05 % p/v, el 0,05 % - 0,1 % p/v, el 0,1 % a aproximadamente el 0,5 % p/v, el 0,5 % - 5 % p/v, el 5 % - 15 % p/v, y el 15 % o aproximadamente el 20 % o el 25 % p/v de la composición.

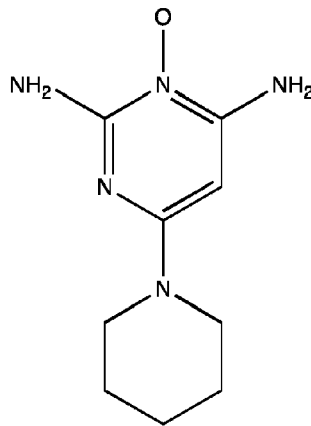
15 El componente de ciclosporina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 % o de aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 15 % en peso de la composición. La ciclosporina puede estar presente en las siguientes concentraciones: 0,001 %, 0,002 %, 0,003 %, 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 %, 0,51 %, 0,52 %, 0,53 %, 0,54 %, 0,55 %, 0,56 %, 0,57 %, 0,58 %, 0,59 %, 0,6 %, 0,61 %, 0,62 %, 0,63 %, 0,64 %, 0,65 %, 0,66 %, 0,67 %, 0,68 %, 0,69 %, 0,7 %, 0,71 %, 0,72 %, 0,73 %, 0,74 %, 0,75 %, 0,76 %, 0,77 %, 0,78 %, 0,79 %, 0,8 %, 0,81 %, 0,82 %, 0,83 %, 0,84 %, 0,85 %, 0,86 %, 0,87 %, 0,88 %, 0,89 %, 0,9 %, 0,91 %, 0,92 %, 0,93 %, 0,94 %, 0,95 %, 0,96 %, 0,97 %, 0,98 %, 0,99 %, 1,0 %.

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 % y 25 % p/p, p/v o v/v.

5
10 La ciclosporina, tanto tópica como oral, en todas sus diversas formas, puede estar presente en combinación con latanoprost, ácido de latanoprost, minoxidil, sulfato de minoxidil y opcionalmente bimatoprost, travoprost y ácido libre de travoprost.

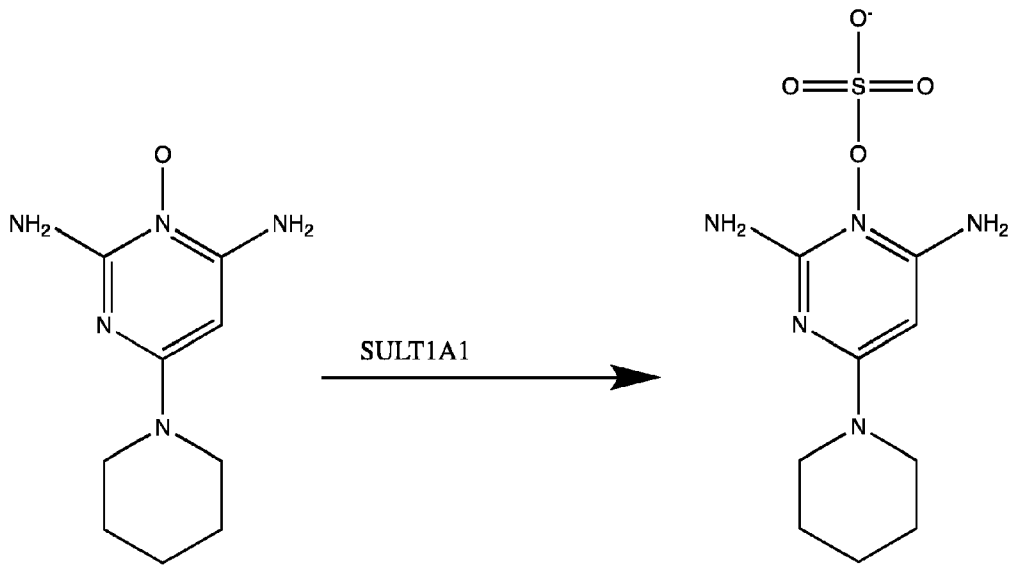
C. Otros agentes de crecimiento del cabello

15 1) Minoxidil:



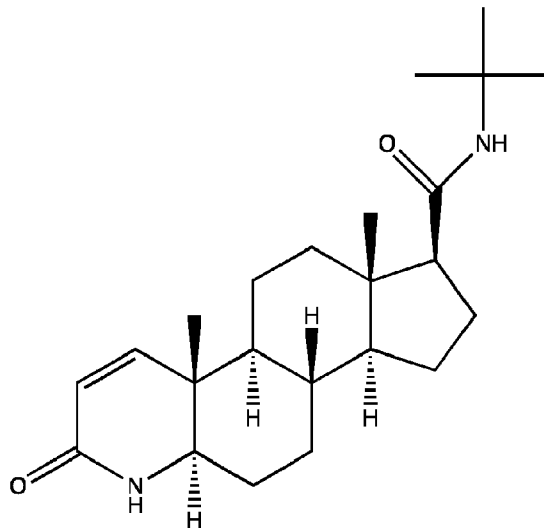
20 Se cree que el minoxidil abre los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina (ATP) y vasodilata los vasos sanguíneos permitiendo que entren más nutrientes, sangre y oxígeno a los folículos. En la fase telógena tardía del ciclo de crecimiento del folículo piloso, las células madre ubicadas en la región del abultamiento se diferencian y vuelven a entrar en la fase anágena. En pacientes que padecen alopecia androgénica, los folículos pilosos se vuelven más pequeños y la fase anágena se acorta en duración. El minoxidil aumenta la cantidad de Ca²⁺ intracelular, que puede regular por incremento la enzima trifosfato de adenosina (ATP) sintasa, independientemente de su papel en la síntesis de ATP, y promueve la diferenciación de células madre. Se teoriza que el influjo de Ca²⁺ inducido por minoxidil puede aumentar la diferenciación de células madre y puede ser un factor en el mecanismo por el cual minoxidil facilita el crecimiento del cabello (Mechanism of Action of Minoxidil in the Treatment of Androgenetic Alopecia...) A. Gren *et al.*, J Biol Regul Homeost Agents 31(4): 1049-1053 (2017).

30 Existe cierta evidencia de que el minoxidil puede provocar la caída del cabello en la fase telógena, que es reemplazado por cabellos más nuevos y más gruesos en la fase anágena. Minoxidil es un profármaco que se convierte en sulfato de minoxidil mediante la enzima sulfotransferasa SULT1A1.



Además, el sulfato de minoxidil, en comparación con el minoxidil, es un agente de crecimiento del cabello mucho más potente. Algunos estudios especulan que la cantidad de enzima SULT1A1 dentro y alrededor de los folículos pilosos es lo que determina si los individuos responden bien al minoxidil. El minoxidil se combina con latanoprost, 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amida-d4 y ácido de latanoprost, y opcionalmente con bimatoprost, travoprost y ácido libre de travoprost que en teoría provoca la entrada en la fase anágena más rápidamente y alarga la fase anágena. El minoxidil también puede combinarse con ciclosporina. El minoxidil puede combinarse con esos compuestos en las siguientes concentraciones: 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 % p/p, p/v o v/v.

2) Finasterida



La composición de la presente invención no comprende finasterida. La finasterida (C₂₃H₃₆N₂OH₂), también conocida como (1S,3aS,3bS,5aR,9aR,9bS,11aS)-N-*tert*-butil-9a,11a-dimetil-7-oxo-1,2,3,3a,3b,4,5,5a,6,9b,10,11-dodecahidroindeno[5,4-f]quinolina-1-carboxamida es un inhibidor de la 5 α -reductasa usado originalmente para tratar el agrandamiento de la próstata en los hombres. La finasterida oral actúa disminuyendo la producción de dihidrotestosterona (DHT) en aproximadamente un 70 %, incluso en la próstata y el cuero cabelludo. Ha habido algunos informes de éxito en el crecimiento del cabello del cuero cabelludo usando finasterida tópica.

Definiciones

El término "espuma en aerosol" es un producto, que incluye una composición líquida espumable y un líquido propulsor, introducido en un recipiente presurizado que está equipado con un sistema de válvula y boquilla en la

parte superior del recipiente, y un tubo de inmersión que va desde el sistema de válvulas hasta el fondo del recipiente. Cuando la válvula está abierta, la presión sobre el propulsor líquido se reduce instantáneamente y comienza a evaporarse formando una capa de gas a alta presión en la parte superior del recipiente. Esta capa de gas a alta presión empuja el producto líquido, así como parte del propulsor líquido, hacia arriba por el tubo de inmersión y hacia afuera a través de la boquilla. Cuando los líquidos fluyen a través de la boquilla, el propulsor líquido se evapora y se convierte en gas y en el proceso forma burbujas de gas propulsor en el producto líquido creando espuma.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad. Cuando se menciona en referencia al tratamiento de una enfermedad, una "cantidad eficaz" también puede denominarse "cantidad terapéuticamente eficaz". Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y equivalentes gramaticales de esta frase) significa una disminución de la intensidad o frecuencia de los síntomas, o la eliminación de los síntomas. Una "cantidad profilácticamente eficaz" de un fármaco o formulación es una cantidad de un fármaco o formulación que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico deseado, por ejemplo, prevenir o retrasar la aparición (o reaparición) de una enfermedad, trastorno o afección, o reducir la probabilidad de aparición (o reaparición) de una enfermedad, trastorno o afección o síntomas del mismo. El efecto profiláctico completo no se produce necesariamente con la administración de una dosis y puede producirse sólo después de la administración de una serie de dosis. Por tanto, puede administrarse una cantidad profilácticamente eficaz en una o más administraciones.

"Emulsión" se refiere en el sentido habitual a una mezcla de dos o más componentes líquidos inmiscibles, estando un componente (por ejemplo, un lípido terapéutico descrito en el presente documento o una mezcla del mismo que incluye tensioactivo) dispersándose a través del otro componente (por ejemplo, el componente acuoso de una composición descrita en el presente documento). El término "emulsión submicrométrica" se refiere a una emulsión que contiene componentes que tienen una extensión en la dimensión más larga de menos de aproximadamente 1 micrómetro.

"Cabello en crecimiento" o "hacer crecer el cabello" se refiere a hacer que el crecimiento del cabello aumente en comparación con la tasa de crecimiento del cabello sin aplicar los fármacos y/o formulaciones de la presente invención.

Los "cabellos" pueden ser cabellos vellosos que son cabellos cortos finos, debilitados y no pigmentados en los que el bulbo piloso está situado superficialmente en la dermis. Cabellos intermedios que se encuentran en una fase de crecimiento entre el cabello vellosos ("de bebé" o inmaduro), tal como el de la cara, y la fase de crecimiento del cabello maduro, tal como el cabello del cuero cabelludo. Los cabellos terminales son cabellos largos, ásperos y pigmentados en los que el bulbo del folículo piloso está asentado profundamente en la dermis. A medida que avanza la alopecia, se produce una transición en el área de la calvicie próxima en la que los propios cabellos cambian del tipo terminal al vellosos.

"Caída del cabello" puede referirse a alopecia areata, alopecia androgénica, alopecia de tipo masculino, alopecia de tipo femenino, efluvio telógeno, efluvio anágeno, tiña de la cabeza, alopecia cicatricial, liquen planopilar, lupus eritematoso discoide, foliculitis decalvante, celulitis disecante del cuero cabelludo, alopecia cicatricial centrífuga central, alopecia fibrosante frontal, síndrome de anágeno laxo, anomalías del tallo del cabello, alopecia involutiva, alopecia androgénica, tricotilomanía, caída del cabello debido a quimioterapia, caída del cabello debido a agentes infecciosos, tricorrexis nodosa y alopecia senescente.

"Lugar de los folículos pilosos" significa un área de la piel (cuero cabelludo, frente, márgenes de los párpados, cara, etc.) que contiene folículos pilosos.

"Espuma no en forma de aerosol ni de pulverización" es un producto que comprende una composición líquida espumable, que se introduce en un recipiente no presurizado que está equipado con una bomba mecánica, una cámara de aire, una cámara de mezclado y una malla de tamiz formador de espuma y un tubo de inmersión que va desde la bomba mecánica hasta el fondo del recipiente. Cuando se acciona la bomba mecánica, la composición líquida espumable se fuerza hacia arriba por el tubo de inmersión hacia el interior de la cámara de mezclado donde se mezcla con aire de la cámara de aire en una razón predeterminada para formar espuma. Es el accionamiento de la bomba lo que presuriza y provoca la mezcla turbulenta del aire y la composición líquida espumable para formar burbujas de aire en la composición líquida espumable creando espuma. Desde la cámara de mezclado, la espuma se homogeneiza para dar finas burbujas uniformes cuando pasa a través de la malla de tamiz de dispensarse a través de la boquilla. Por tanto, es un método no propulsor para impulsar el producto líquido fuera del recipiente en forma de espuma. Una diferencia importante en el estado continuo de los recipientes es que, en un recipiente de espuma en aerosol, el fluido propulsor (normalmente gas comprimido o gas licuado) se bombea al interior del recipiente a alta presión después de sellar el recipiente y se mantiene continuamente en estado presurizado, mientras que, en marcado contraste, en el recipiente de la espuma no en forma de aerosol ni de pulverización, el aire dentro del recipiente está constantemente a presión atmosférica.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un portador o un

excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un portador o un excipiente que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. "Un portador/excipientes farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, incluye uno y más de uno de tales excipientes.

5 Se pretende que el término "sales farmacéuticamente aceptables" incluya sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosfórico y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galactunórico y similares. Véase, por ejemplo, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Puede encontrarse información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que se incorpora en el presente documento como referencia. Determinados compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

30 "Prevenir la caída del cabello" significa ralentizar o prevenir la caída del cabello que se produciría en comparación con si no se aplicara una formulación de la presente invención. Los métodos y composiciones de la presente invención pueden usarse para prevenir la caída del cabello, para tratar la caída del cabello, para tratar o espesar el cabello debilitado, caída de cejas, caída de pestañas o vello facial, y pueden usarse para tratar todos los tipos de alopecia, convertir el cabello en cabello terminal o aumentar el contenido de melanina en el cabello oscureciéndolo o aumentando la razón de cabello oscuro con respecto a gris en el cuero cabelludo, las cejas, las pestañas o el vello facial.

El término "profármaco" se usa según su significado ordinario y se pretende que se refiera a compuestos que requieren una transformación química o enzimática para liberar el fármaco original activo *in vivo* antes de producir un efecto farmacológico.

El término "soluble" se refiere a la capacidad del disolvente para disolver una cantidad del principio farmacéutico activo que es relevante para su efecto farmacológico.

Los términos "disolvente" y "sistema disolvente" definen un componente de la formulación, la fase líquida o semisólida que contiene el API.

Los términos "estable" y "estabilidad" se usan en este caso en relación con la vida útil en almacenamiento de un producto farmacéutico, y están relacionados con el cambio físico, la degradación o la descomposición química de los principios o formulaciones farmacéuticos activos, que limita la vida útil en almacenamiento de un producto.

La "sinergia" entre dos fármacos, por ejemplo, en una combinación fija, puede producirse cuando los dos fármacos interactúan de una manera que potencia o magnifica uno o más efectos, o con dos mecanismos de acción diferentes que, cuando se combinan, dan como resultado un mayor efecto terapéutico o eficacia que cuando se aplica cualquiera de los fármacos solos o los dos fármacos en serie, o evitan o reducen los efectos secundarios no deseados cuando los fármacos se proporcionan como monoterapias, de esos fármacos. Los efectos negativos de la sinergia son una forma de contraindicación, tal como cuando se usa más de un fármaco depresor que afecta el sistema nervioso central (SNC), siendo un ejemplo el alcohol y el Valium. También se ha observado "sinergia" al describir cómo funcionan los sistemas complejos. Por ejemplo, los sistemas biológicos pueden reaccionar de forma no lineal a las perturbaciones, de modo que el desenlace puede ser mayor que la suma de las alteraciones de los componentes individuales.

Al describir la presente invención, sinergia significa que la combinación de los dos fármacos activos utilizados en los métodos y composiciones de la invención logra un resultado, por ejemplo, estimular el crecimiento de cabello tal como cabello del cuero cabelludo, cejas o pestañas, en un mamífero, por ejemplo, en un humano, es decir, mayor que el resultado logrado cuando los fármacos activos se utilizan solos como monoterapia en las mismas condiciones. Por tanto, para determinar las combinaciones que están dentro del alcance de la presente invención,

uno puede simplemente comparar el resultado logrado por la combinación de los dos fármacos con el resultado logrado con cada uno de los fármacos individuales, solo.

El término "tópico" en el contexto de los métodos descritos en el presente documento se refiere en el sentido habitual a la administración de un compuesto o composición farmacéutica que se incorpora en un portador farmacéutico adecuado y se administra en un sitio de tratamiento tópico de un sujeto. Por consiguiente, el término "composición farmacéutica tópica" incluye aquellas formas farmacéuticas en donde el compuesto se administra externamente mediante contacto directo con un sitio de tratamiento tópico, por ejemplo, la piel, el cuero cabelludo, las cejas, los márgenes de los párpados, la cara. La expresión "composición farmacéutica epidérmica tópica" se refiere a una composición farmacéutica adecuada para administración dirigida a la capa epidérmica de la piel, por ejemplo, los párpados, el supercilio, el cuero cabelludo o el cuerpo. El término "administración tópica" se refiere a la administración externa mediante contacto directo con un sitio de tratamiento tópico. El término "administración epidérmica tópica" se refiere a la administración externa por contacto directo con la epidermis.

Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento" pueden referirse a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como reducción; remisión; disminuir los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; desaceleración de la velocidad de degeneración o deterioro; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos y/o sistemas de obtención de imágenes computarizados. Por ejemplo, determinados métodos presentados en el presente documento tratan con éxito la caída del cabello disminuyendo la incidencia de la caída del cabello, inhibiendo sus síntomas y/o provocando el crecimiento de cabello nuevo.

Anatomía del cabello y crecimiento del cabello

Los orificios de los folículos pilosos ocupan sólo aproximadamente el 0,1 % de la superficie total de la piel humana, mientras que los folículos pilosos pueden ocupar hasta el 10 % de la superficie total del cuero cabelludo humano (Schaefer, H., *et. al.* (1990) "Follicular penetration" (págs. 163 - 173)(1990). En general, las aberturas foliculares conducen a superficies epiteliales que no tienen el estrato córneo protector de la superficie de la piel. Por consiguiente, los folículos pilosos y las glándulas sebáceas contribuyen significativamente a la administración transdérmica de fármacos. Por consiguiente, los fármacos hidrófilos pueden penetrar con alto flujo y generalmente a través de las rutas intrafoliculares, a lo largo de la unión de las vainas radicales interna y externa, y una rápida difusión en la dermis por la vaina radicular externa. Los tiempos de retardo más prolongados para la penetración de los fármacos hidrófilos en la piel del cuero cabelludo, en comparación con el tiempo más corto para los fármacos lipófilos, sugieren que la permeación de los fármacos hidrófilos a través de la dermis superior es una etapa que limita la velocidad. Las vías de penetración de los fármacos lipófilos probablemente sean a lo largo de la unión de las vainas radicales interna y externa.

La liberación de sebo por las glándulas sebáceas asociadas con el folículo piloso forma una vía lipoidal para los materiales lipófilos en los folículos (Ebling *et al.*, 1991). También se cree que una vía de penetración para los permeantes lipófilos es la vía transepidérmica. Por tanto, la penetración a través del estrato córneo de la piel del cuero cabelludo también es una vía importante, pero algunos fármacos pueden utilizar la vía transfolicular. El sebo ubicado en los folículos también desempeña un papel importante en la penetración del fármaco en la vaina radicular externa. Los folículos pilosos de los humanos pueden variar en diámetro de desde 5 μm hasta 80 μm , lo que puede afectar la penetración transfolicular.

Determinados potenciadores de la penetración y disolventes ayudan a fluidificar los lípidos en los canales intercelulares del estrato córneo. Se cree que la penetración de permeantes y fármacos a través de la piel del cuero cabelludo está relacionada con la rápida permeación en los folículos pilosos y la rápida difusión a través de la vaina radicular externa hasta la dermis, mientras que la permeación transepidérmica de los fármacos se produce en gran medida a través de los microcanales. Los fármacos hidrófilos también se difunden rápidamente hacia la dermis a través de la vaina radicular externa, pero la permeación de fármacos hidrófilos a través de la dermis superior puede ser una etapa que limita la velocidad y relativamente lenta.

Se cree que los folículos pilosos anágenos del cuero cabelludo humano expresan los genes y las proteínas de los receptores de prostanoides en las papilas dérmicas y el CTS que rodean el bulbo piloso, pero no en los queratinocitos epiteliales ni en los melanocitos del bulbo piloso. Una teoría es que algunos análogos de prostaglandinas se unen a receptores específicos en la membrana plasmática de las células en la papila dérmica reguladora del bulbo piloso, lo que probablemente estimula las rutas de señalización intracelular, lo que da como resultado el crecimiento del cabello y la disminución de la caída del cabello. Por ejemplo, aunque no se desea estar vinculado a ninguna teoría, los análogos de prostaglandinas tales como el latanoprost pueden aumentar el número de cabellos en la fase anágena desplazando los cabellos de la fase telógena en reposo a la fase anágena, acortando el tiempo para comenzar la fase anágena y alargando la fase anágena, lo que hace que el cabello crezca más. En pacientes que padecen alopecia androgénica, la duración de la fase anágena es reducida y los folículos pasan más tiempo en la fase telógena en comparación con los pacientes que no padecen alopecia androgénica.

Latanoprost, travoprost y bimatoprost, en diversos grados, también pueden estimular la melanogénesis en los melanocitos y la queratogénesis que se encuentra en la papila dérmica, lo que da como resultado un cabello más oscuro, con más melanina expresada en cada cabello individual y también aumenta el diámetro del cabello individual y el tamaño de la papila dérmica, lo que a su vez da como resultado un aumento del número de cabellos que son más largos, más oscuros y más gruesos de lo que serían los cabellos si no se trataran con latanoprost, travoprost y bimatoprost. Y aunque se ha informado que el bimatoprost puede inducir determinadas señales en la papila dérmica que explican su uso en las pestañas en crecimiento, se cree que el bimatoprost, que es una prostamida, tiene un sistema de receptor distinto de los análogos de prostaglandinas y, por tanto, un mecanismo de acción diferente. (Khidir, "The Prostaglandin-related glaucoma therapy..." FASEB, 27[2]: 557-567 [febrero de 2013]).

Los queratinocitos se encuentran en la capa más externa de la piel conocida como epidermis. Los queratinocitos también se encuentran en la capa basal de la piel. Los queratinocitos constituyen aproximadamente el 95 % de la epidermis. Los queratinocitos sufren queratinización y forman la capa superficial de la piel. Estas células queratinizadas superficiales son reemplazadas continuamente por células derivadas de células mitóticas en la capa más baja de la epidermis que es la capa basal. Las células de la capa basal a veces se denominan queratinocitos basales o células basales. La epidermis tiene aproximadamente 0,2 mm de grosor. Dentro de la epidermis, los queratinocitos están dispuestos en cuatro capas diferentes conocidas como estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso y estrato córneo. Los melanocitos ubicados en la capa basal no sufren queratinización, pero producen melanina. La melanina se acumula en pequeños gránulos conocidos como melanosomas que se transportan a las dendritas y luego se transfieren a los queratinocitos. Los queratinocitos y melanocitos se encuentran en los folículos pilosos junto con los fibroblastos dérmicos. La homeostasis de la epidermis y del folículo piloso está regulada principalmente por la interacción celular entre queratinocitos y melanocitos. Los queratinocitos estimulan funciones de los melanocitos tales como melanogénesis, proliferación, diferenciación y dendritogénesis a través de señales paracrinas de célula a célula. Hirobe, "Keratinocytes Regulate the Function of Melanocytes" Dermatologica Sinica, vol. 32, págs. 200 - 204 (2014). Se teoriza que los análogos de prostaglandinas tales como el latanoprost o el travoprost pueden actuar sobre los queratinocitos que producen cabello y los melanocitos que producen pigmento. Es posible que los análogos de prostaglandinas actúen directamente sobre los queratinocitos para hacer que los cabellos individuales tengan un diámetro más grueso y sobre los melanocitos para hacer que el cabello sea más oscuro o, más bien, el color de cabello normal del usuario individual. También es posible que esto se produzca por acción indirecta a través de la papila dérmica, que se encuentra en el centro del bulbo piloso en la base folicular, por señales paracrinas a los queratinocitos y/o melanocitos, que es el resultado de un sistema de señalización folicular indefinido.

Cejas

La caída del vello de las cejas, también conocida como madarosis, se caracteriza por una falta de crecimiento o caída del vello de las cejas. La caída del vello de las cejas puede tener consecuencias cosméticas, funcionales y sociales/psicológicas. Según la investigación, el diámetro del cabello del cuero cabelludo es normalmente más grueso que el del vello de las cejas en los pacientes asiáticos, mientras que ocurre lo contrario en los pacientes caucásicos (Gandelman M. A Technique for Reconstruction of Eyebrows and Eyelashes. Semin Plast Surg. 19:153-8 (2005)). El vello de las cejas es generalmente menos denso lateralmente que medialmente, lo que provoca una caída del vello de las cejas más evidente en la parte lateral. Las cejas pueden dividirse aproximadamente en tres áreas. El tercio medial suele estar debajo del margen orbitario con los cabellos de esta región orientados verticalmente. El tercio medio se encuentra a lo largo del margen orbital con cabellos orientados oblicua u horizontalmente. El tercio lateral suele encontrarse por encima del margen orbitario.

La madarosis de las cejas puede estar provocada por enfermedades tales como enfermedades dermatológicas, endocrinopatías, tales como la enfermedad de la tiroides y por trastornos psicológicos tales como la tricotilomanía y la quimioterapia. La herencia biológica también puede desempeñar un papel en afecciones tales como la aplasia congénita. La madarosis de las cejas puede deberse a traumatismos físicos tales como quemaduras, complicaciones con procedimientos cosméticos tales como tatuajes y complicaciones tras implantes.

Pestañas

Las pestañas sirven como mecanismo funcional y protector al proteger el ojo evitando que partículas y objetos extraños entren en él. En la mayoría de las culturas, las pestañas largas se consideran generalmente más atractivas que las cortas. El sistema nervioso que rodea el ojo se excita más fácilmente para proteger los ojos en la mayoría de los mamíferos. La caída de pestañas se conoce como hipotricosis de las pestañas, que incluye hipotricosis idiopática, hipotricosis inducida por quimioterapia, alopecia areata e hipotiroidismo. La longitud de las pestañas es en gran medida proporcional a la edad, teniendo las personas más jóvenes pestañas más largas y las personas mayores más cortas. El tratamiento actual para la hipotricosis de las pestañas incluye Latisse® que es una disolución de bimatoprost al 0,03 % p/v y se aplica en el margen del párpado superior.

Quimioterapia

La alopecia inducida por quimioterapia se produce principalmente porque el agente quimioterápico daña el folículo

piloso, lo que da como resultado una caída total o incompleta del cabello. La caída del cabello se produce en aproximadamente el 65 % de los pacientes sometidos a quimioterapia. La caída del cabello generalmente se produce en todo el cuerpo y no se limita al cuero cabelludo e incluye pestañas y cejas. La caída del cabello debido a la quimioterapia puede ser psicológicamente devastadora y algunos pacientes la han descrito como un recordatorio constante de su enfermedad y puede provocar sentimientos de pérdida de control y un mayor aislamiento social (Beisecker, Analee *et al.*, Side Effects of Adjuvant Chemotherapy, Psycho-Oncology, 1997, 83-93-6). Los grupos focales también han demostrado que la caída de pestañas y cejas era psicológicamente más devastadora que la caída del cabello del cuero cabelludo.

Otros fármacos no quimioterapéuticos también pueden provocar la caída del cabello, tales como anticoagulantes, anticonceptivos orales, retinoides, fármacos antitiroideos e interferones. Generalmente, la caída del cabello inducida por la quimioterapia es el resultado de la toxicidad de las células que se dividen rápidamente en el folículo piloso. Durante la fase anágena, el compartimento epitelial del folículo piloso sufre una rápida proliferación, con la mayor proliferación en las células de la matriz del bulbo. Cuando se administran agentes quimioterápicos a un paciente, la mitosis celular puede detenerse abruptamente, lo que da como resultado la caída del cabello porque el tallo del cabello parcialmente queratinizado se debilita y conduce a la caída del cabello. Esto se conoce como efluvio anágeno. Los agentes quimioterápicos también pueden provocar apoptosis (muerte celular programada) en las células del folículo piloso. En general, cuando finaliza la quimioterapia, el crecimiento del cabello regresa, pero en algunos pacientes pueden pasar años o varios ciclos capilares completos para lograr el mismo nivel de crecimiento del cabello que experimentaba el paciente antes de la quimioterapia. Generalmente, el cabello nuevo es cabello velloso en lugar de terminal. Las formulaciones y métodos descritos en la memoria descriptiva pueden usarse antes o durante la quimioterapia en el cuero cabelludo, la cara, las cejas, las pestañas y en todo el cuerpo para prevenir la caída del cabello y también después de la quimioterapia para que el cabello vuelva a crecer y cambiar el ciclo del cabello a la fase anágena y alarga la fase anágena, lo que da como resultado pestañas, cejas, cabello del cuero cabelludo y vello facial más largos, más oscuros y más gruesos.

Vehículos

La tabla 1 enumera los disolventes y potenciadores de la penetración:

Capmul 808G EP/NF	Monocaprilato de glicerilo	26402-26-6
Capmul BGF EP/NF*	Dibehenato de glicerilo	94201-62-4
Capmul GMO-50 EP/NF	Monooleato de glicerilo	25496-72-4
Capmul MCM C8 EP/NF	Monocaprilato de glicerilo	26402-26-6
Capmul MCM EP/NF	Caprilato/caprato de glicerilo	91744-32-0, o
		26402-22-2, y
		26402-26-6
Capmul INJ MCM EP/NF	Caprilato/caprato de glicerilo	91744-32-0, o 26402-22-2 y 26402-26-6
CAPMUL INJ MCM EP	Caprilato/caprato de glicerilo	91744-32-0, o 26402-22-2 y 26402-26-6
Capmul PG-2L EP/NF	Dilaurato de propilenglicol	22788-19-8
Capmul PG-8 NF	Monocaprilato de propilenglicol	68332-79-6, o 31565-12-5
Capmul PG-8-70 NF	Monocaprilato de propilenglicol, NF tipo 1	68332-79-6
Capmul PG-12 EP/NF	Monolaurato de propilenglicol	27194-74-7
CAPTEX® 170 PE	Coco-caprilato/caprato	95912-86-0
CAPTEX 200P	Dicaprilcaprato de propilenglicol	68583-51-7
CAPTEX 300 EP/NF	Tricaprilato/tricaprato de glicerilo	65381-09-1
CAPTEX INJ 300 LOW C6 EP/NF/JPE	Tricaprilato/tricaprato de glicerilo	65381-09-1, o 73398-61-5
CAPTEX 355 EP/NF/JPE	Tricaprilato/tricaprato de glicerilo	65381-09-1, o 73398-61-5
CAPTEX INJ 355 EP/NF/JPE	Tricaprilato/tricaprato de glicerilo	65381-09-1, o 73398-61-5
CAPTEX 8000	Tricaprilato de glicerilo, tricaprilina	538-23-8
CAPTEX INJ 8000 NP	Tricaprilato de glicerilo, tricaprilina	538-23-8

ES 2 966 317 T3

Captex 100	Dicaprato de propilenglicol	53824-77-4
Captex 170	Éster de ácido caprílico/cáprico de alcohol graso saturado C12-C18	95912-86-0
Captex GTO	Trioleína	122-32-7
Captex NPGC	Ácido decanoico, ésteres mixtos con neopentilglicol y ácido octanoico	
CAPTEX INJ 300 LOW C6 EP/NF/JPE	Tricaprilato/tricaprato de glicerilo	65381-09-1, o 73398-61-5
CAPTEX INJ 355 EP/NF/JPE	Tricaprilato/tricaprato de glicerilo	65381-09-1, o 73398-61-5
CAPTEX INJ 8000 NP	Tricaprilato de glicerilo, tricaprilina	538-23-8
Capmul INJ MCM EP*	Mono y diglicéridos caprílicos cápricos	91744-32-0, o 26402-22-2 y 26402-26-6
Acconon INJ MC8-2 EP/NF*	Glicéridos caprílicos/cápricos PEG-8	91744-32-0, 223129-75-7
CremerCOOR® MCT 60-40	Triglicérido caprílico/cáprico	65381-09-1
CremerCOOR® MCT 70-30	Triglicérido caprílico/cáprico	65381-09-1
CremerCOOR® EHC	Cocoato de 2-etilhexilo	92044-87-6
CremerCOOR® EHL	Laurato de 2-etilhexilo	20292-08-4
CremerCOOR® EHP	Palmitato de 2-etilhexilo	29806-73-3
CremerCOOR® EHS	Estearato de 2-etilhexilo	91031-48-0
CremerCOOR® GMS 40 / SE (autoemulsionante)	Estearato de glicerol	67701-33-1
CremerCOOR® IPM	Miristato de isopropilo	110-27-0
CremerCOOR® PPI	Palmitato de isopropilo	142-91-6
CremerCOOR® Triacetina	Triacetato de glicerol	102-76-1
	1,2-DIMIRISTOIL-SN-GLICERO-3-FOSFOCOLINA	18194246
	DIISOPROPANOLAMINA	110974
	ADIPATO DE DIISOPROPILO	6938949
	DIPROPILENGLICOL	25265718
	ÉSTERES DE ÁCIDOS GRASOS (cadena media y corta)	
	ALCOHOL MIRESTILO	112721
	N,N-DIMETILACETAMIDA	127195
	ACEITE DE RICINO DE POLIOXILO 35	61791126
	ESTEARATO DE POLIOXILO 40	9004993
	ACEITE DE RICINO HIDROGENADO DE POLIOXILO 40	61788850

Los disolventes y potenciadores de la penetración pueden estar presentes en las siguientes concentraciones:
 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 % p/p, 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 % p/p, p/v o v/v de la formulación.

El carbómero puede estar a una concentración de aproximadamente el 0,05-3,0 % p/p, miristato de isopropilo a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % p/p; aceite de ricino PEG 40 a una concentración de aproximadamente el 0,1 al 20 % p/p; carboximetilcelulosa desde el 0,1 - 5,0 % p/p, etanol de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 70 % p/p; monoetil éter de dietilenglicol a una concentración de aproximadamente el 1,0 a aproximadamente el 50 % p/p; polisorbato 20 a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5,0 % p/p; polisorbato 40 a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5,0 % p/p; polisorbato 60 a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5,0 % p/p; glicerina a una concentración de aproximadamente el 1,0 a aproximadamente el 30 % p/p; polisorbato 80 a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5,0 % p/p; PPG-5 cetil éter-20 a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5,0 % p/p; ácido oleico a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5,0 % p/p; isoestearato de isoestearilo a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % p/p; dimetil éter de dipropilenglicol a una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 50 % p/p; dietilenglicol a una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 50 % p/p; dipropilenglicol a una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 50 % p/p; caprílico/cáprico a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % p/p; alcohol bencílico a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 2,0 % p/p; silicona a una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % p/p; aceite de ricino PEG 40 a una concentración de aproximadamente el 0,1 al 20 % p/p; aceite de ricino PEG 35 a una concentración de aproximadamente el 0,1 al 20 % p/p; alcohol oleílico a una concentración de aproximadamente el 0,1 al 10 % p/p; monooleato de glicerilo a una concentración de aproximadamente el 0,1 al 10 % p/p; y/o agua a una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 90 % p/p.

Ejemplos

25 Formulación de referencia I

0,05 % p/v de latanoprost;

30 0,06 % p/v de ciclosporina A;

10,0 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol;

5,0 % p/v de alcohol oleílico; y,

35 agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia II

0,08 % p/v de latanoprost;

40 0,1 % p/v de ciclosporina A;

15,0 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol;

45 5 % p/v de PEG;

6,0 % de alcohol oleílico; y,

50 agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia III

0,08 % p/v de latanoprost;

55 0,1 % p/v de ciclosporina A;

15,0 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol;

5 % p/v de PEG;

60 6,0 % de alcohol oleílico; y,

agua c.s.p. 100%.

65 Formulación de referencia IV

0,06 % p/v de bimatoprost;
5 0,08 % p/v de ciclosporina A;
10,0 % p/v de monooleato de glicerilo;
5,0 % p/v de ácido oleico;
10 5 % p/v de etanol; y,
agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia V

15 0,08 % p/v de bimatoprost;
0,1 % p/v de ciclosporina A;
20 10,0 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol;
5,0 % p/v de ácido oleico;
5,0 % de alcohol oleílico; y,
25 agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia VI

30 0,08 % p/v de latanoprost o ácido de latanoprost;
0,08 % p/v de ciclosporina A;
10,0 % p/v de polietilenglicol;
35 10,0 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol;
5,0 % p/v de alcohol oleílico; y,
40 agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia VII

45 0,05 % p/v de bimatoprost;
0,07 % p/v de ciclosporina A;
10,0 % de alcohol oleílico;
50 10,0 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol; y,
agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia VIII

55 0,05 % p/v de latanoprost o ácido de latanoprost;
0,08 % p/v de ciclosporina A;
60 5,0 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol;
10,0 % p/v de CAPTEX 300 EP/NF;
10,0 % p/v de PEG; y,
65 agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia IX

- 5 0,06 % p/v de ácido libre de éster isopropílico de unoprostona;
0,08 % p/v de ciclosporina A;
5,0 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol;
10 10,0 % p/v de CAPTEX 300 EP/NF;
10,0 % p/v de PEG; y,
15 agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia X

- 0,07 % p/v de travoprost o ácido libre de travoprost;
20 0,08 % p/v de ciclosporina A;
5,0 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol;
25 10,0 % p/v de CAPTEX 300 EP/NF;
10,0 % p/v de PEG; y,
agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XI

- 0,1 % p/v de bimatoprost;
0,05 % p/v de ciclosporina A;
35 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
5 % p/v de propanodiol;
40 3 % p/v de ácido oleico; y,
agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XII

- 45 0,1 % p/v de latanoprost;
0,05 % p/v de ciclosporina A;
50 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
5 % p/v de propanodiol;
55 3 % p/v de ácido oleico; y
agua c.s.p. 100%.

Formulación XIII

- 60 0,1 % p/v de latanoprost;
5,0 % p/v de minoxidil;
65 10 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
5 % p/v de propanodiol;

3 % p/v de ácido oleico; y,

agua c.s.p. 100%.

5

Formulación XIV

0,1 % p/v de latanoprost;

10 5,0 % p/v de minoxidil o sulfato de minoxidil;

20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;

15 5 % p/v de propanodiol;

3 % p/v de ácido oleico; y,

agua c.s.p. 100%.

20 Formulación XV

0,1 % p/v de latanoprost;

25 2,0 % p/v de minoxidil o sulfato de minoxidil;

20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;

5 % p/v de propanodiol;

30 3 % p/v de ácido oleico; y,

agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XVI

35

0,1 % p/v de bimatoprost;

5,0 % p/v de minoxidil;

40 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;

5 % p/v de propanodiol;

45 3 % p/v de ácido oleico; y,

agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XVII

50 0,1 % p/v de travoprost;

5,0 % p/v de minoxidil;

55 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;

5 % p/v de propanodiol;

3 % p/v de ácido oleico; y,

60 agua c.s.p. 100%.

Formulación XVIII

65 0,1 % p/v de latanoprost;

5,0 % p/v de minoxidil;

30,0 % p/v de etanol;

5 50 % p/v de propilenglicol; y,
agua c.s.p. 100%.

Formulación XVIII

10 0,1 % p/v de latanoprost;

5,0 % p/v de minoxidil;

15 30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol;

3 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol;

20 2 % de alcohol oleílico; y,

agua c.s.p. 100%.

Formulación XX

25 0,3 % p/v de latanoprost;

5,0 % p/v de minoxidil;

30 30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol; y,

35 agua c.s.p. 100%.

Formulación XXI

5,0 % p/v de minoxidil o sulfato de minoxidil;

40 0,05 % p/v de latanoprost;

30,0 % p/v de etanol;

45 50 % p/v de propilenglicol; y,

agua c.s.p. 100%.

Formulación XXII

50 5,0 % p/v de minoxidil;

0,05 % p/v de latanoprost;

55 30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol; y,

agua c.s.p. 100%.

60 Formulación de referencia XXIII

5,0 % p/v de minoxidil;

65 0,008 % p/v de latanoprost;

30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol;

agua c.s.

5

Formulación de referencia XXIV

5,0 % p/v de minoxidil;

10 0,007 % p/v de latanoprost;

30,0 % p/v de etanol;

15

50 % p/v de propilenglicol; y,

agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XXV

20

5,0 % p/v de minoxidil;

0,005 % p/v de latanoprost;

30,0 % p/v de etanol;

25

50 % p/v de propilenglicol; y,

agua c.s.p. 100%.

30 Formulación de referencia XXVI

3,0 % p/v de finasterida;

0,1 % p/v de latanoprost;

35

30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol; y,

40

agua c.s.p. 100%

Formulación de referencia XXVII

45

5,0 % p/v de finasterida;

0,3 % p/v de latanoprost;

30,0 % p/v de etanol;

50

50 % p/v de propilenglicol; y,

agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XXVIII

55

5,0 % p/v de finasterida;

0,3 % p/v de bimatoprost;

60

30,0 % p/v de etanol;

50 % p/v de propilenglicol; y,

65

agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XXVIII

5,0 % p/v de finasterida;
0,1 % p/v de bimatoprost;
5
30,0 % p/v de etanol;
50 % p/v de propilenglicol; y,
10
agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XXX

5,0 % p/v de finasterida;
15
0,1 % p/v de travoprost;
30,0 % p/v de etanol;
20
50 % p/v de propilenglicol; y,
agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XXXI

5,0 % p/v de finasterida;
25
0,3 % p/v de travoprost;
30
30,0 % p/v de etanol;
50 % p/v de propilenglicol; y,
35
agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XXXII

0,1 % p/v de latanoprost;
40
47 % p/v de etanol;
0,4 % p/v de polisorbato 60;
45
1 % p/v de alcohol laurílico de polietileno;
0,3 % p/v de ácido acético;
10 % p/v de propilenglicol; y,
50
agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XXXIII

0,3 % p/v de latanoprost;
55
47 % p/v de etanol;
0,4 % p/v de polisorbato 60;
60
1 % p/v de alcohol laurílico de polietileno;
0,3 % p/v de ácido acético;
10 % p/v de propilenglicol; y,
65
agua c.s.p. 100%.

Formulación XXXIV

- 5 0,08 % p/v de latanoprost;
4,0 % p/v de minoxidil;
50 % p/v de propilenglicol;
10 30 % p/v de etanol;
3 % p/v de transcutool;
15 2 % de alcohol oleílico;
0,5 % p/v de POE 40; y,
agua c.s.p. 100%.

20 Formulación XXXV

- 0,08 % p/v de latanoprost;
4,0 % p/v de minoxidil;
25 50 % p/v de propilenglicol;
30 % p/v de etanol;
30 3 % p/v de transcutool;
2 % de alcohol oleílico; y,
35 agua c.s.p. 100%.

Formulación de referencia XXXVI

- 0,1 % p/v de latanoprost;
40 47 % p/v de etanol;
0,4 % p/v de polisorbato 60;
45 1 % p/v de alcohol laurílico de polietileno;
0,3 % p/v de ácido acético;
2,0 % p/v de ácido oleico;
50 10 % p/v de propilenglicol; y,
agua c.s.p. 100%.

Bomba y recipiente de espuma no en forma de aerosol ni de pulverización

- 55 En otra realización, un producto final de una formulación líquida que comprende la combinación de principios activos de latanoprost/minoxidil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, envasada en un recipiente no presurizado, se dispensa usando una bomba de espuma no en forma de aerosol ni de pulverización. La bomba de espuma no en forma de aerosol ni de pulverización proporciona una dispensación segura y sencilla de una
60 dosificación medida de la espuma que contiene la formulación líquida que comprende la combinación de fármacos o una sal de la misma, que se aplica fácilmente al cuero cabelludo, las cejas, las pestañas o la cara. La bomba de espuma no en forma de aerosol ni de pulverización está calibrada para administrar un volumen adecuado de espuma. Un objeto adicional divulgado en el presente documento es proporcionar la formulación líquida en un
65 recipiente reutilizable y no presurizado que puede fabricarse en forma cilíndrica o no cilíndrica y que no contiene propulsor.

5 Por tanto, la presente realización no emplea el uso de recipientes presurizados que contienen propulsores típicos, tales como gases licuados de petróleo (mezcla de propano, isobuteno y n-butano), clorofluorocarbonos (CFC) y dimetil éter, que son inflamables, nocivos, y compuestos orgánicos volátiles tóxicos (COV). La presente realización se transporta, almacena y dispensa de manera segura en recipientes reutilizables. La reutilización de productos y partes de productos es extremadamente importante para el medio ambiente.

Formulaciones de espuma

10 Formulaciones de espuma que comprenden la combinación de principios activos de latanoprost/minoxidil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, la cantidad de tensioactivo es de aproximadamente el 2 - 10 %. Puede usarse cualquier combinación de tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros y copolímeros de bloques no iónicos. Preferiblemente pueden usarse glicéridos etoxilados, ésteres de sorbitano etoxilados, aceite de ricino polietoxilado y/o hidrogenado, copolímeros de bloques no iónicos y tensioactivos anfóteros. Los tensioactivos especialmente preferidos pueden seleccionarse de: aceite de ricino hidrogenado de
15 PEG 40; estearato de PEG 40; polisorbato 20; cocamidopropil betaína; cocoato de glicerilo; glicéridos caprílicos/cápricos de PEG 6; poloxámero F 68; y fosfolípidos saturados C6 a C10.

Formulación XXXVII (disolución para pulverización)

20 5,0 % p/v de minoxidil (principio activo);
0,1 % p/v o 0,3 % p/v de latanoprost (principio activo);
60,5 % p/v de 1,2-propanodiol (disolvente);
25 10,2 % p/v de alcohol etílico (disolvente);
2,5 % p/v de ácido láctico (agente acidificante);
30 0,06 % p/v de esencia (aroma/esencia); y
agua desionizada c.s.p. 100 % (disolvente).

35 El esquema de flujo de producción para la formulación XXXV es tal como sigue: 1: minoxidil, latanoprost y otros excipientes se pesan y preparan por separado; 2: 1,2-propanodiol, ácido láctico, alcohol etílico y agua desionizada que se han pesado respectivamente se colocan en un recipiente de producción y se mezclan durante al menos 5 minutos, 3: el minoxidil previamente pesado se coloca en un recipiente de producción de acero inoxidable y se mezcla durante al menos 15 minutos para que se disuelva, seguido de la adición del latanoprost previamente
40 pesado (en una jeringa previamente pesada para asegurar la transferencia adecuada del aceite); 4: se añade la esencia y se mezcla; 5: el llenado se realiza al volumen objetivo y el producto final se envasa y se coloca en cajas.

Formulación XXXVIII: Pulverización de minoxidil 2/latanoprost 0,1

45 2 % p/v de minoxidil (principio activo);
0,1 % p/v o 0,3 % p/v de latanoprost (principio activo);
65,9 % p/v de 1,2-propanodiol (disolvente/excipiente);
50 5,2 % p/v de alcohol etílico (disolvente);
2,5 % p/v de ácido láctico (agente acidificante);
0,06 % p/v de esencia (aroma/esencia); y,
55 agua desionizada c.s. (disolvente).

El esquema de flujo de producción de la formulación es el mismo que el de la formulación XXXVII.

60 Formulación XXXIX: Espuma de minoxidil 5/latanoprost 0,1 ó 0,3

5,0 % p/v de minoxidil (principio activo);
0,1 % p/v o 0,3 % p/v de latanoprost (principio activo);
65 51,5 % p/v de 1,2-propanodiol (disolvente/excipiente);

0,5 % p/v de oleil éter de PEG 20 (agente tensioactivo);
 5 10,5 % p/v de Plantacare 1200* (agente tensioactivo);
 3 % p/v de Komperlan KD** (agente tensioactivo);
 5,2 % p/v de alcohol etílico (disolvente) (EP);
 10 2,4 % p/v de ácido láctico (agente acidificante) (EP);
 0,06 % p/v de esencia (aroma/esencia [EP]); y,
 15 agua desionizada 21,8 % disolvente (EP).

*Lauril glucósido

**Cocamida DEA = Dietanolamina de ácidos grasos de coco

20 El esquema de flujo de producción de la formulación es tal como sigue:
 minoxidil, latanoprost y otros excipientes se pesan y preparan por separado,

25 el 1,2-propanodiol, el ácido láctico, el alcohol etílico y el agua desionizada que se han pesado respectivamente se colocan en un recipiente de producción y se mezclan durante al menos 5 minutos, el minoxidil previamente pesado se coloca en un recipiente de producción de acero inoxidable y se mezcla durante al menos 15 minutos para que se disuelva, seguido de la adición del latanoprost previamente pesado.

30 En un recipiente de producción de acero inoxidable se añaden oleil éter de PEG 20, Plantacare 1200 y komperlan KD previamente pesados, se disuelven, se añade la esencia y se mezcla. El llenado se realiza al volumen objetivo y el producto final se envasa y se coloca en cajas.

Formulación XXXX: Espuma de minoxidil 2,0 %/latanoprost 0,1 %

35 2 % p/v de minoxidil;
 0,1 % p/v o 0,3 % p/v de latanoprost;
 40 51, % p/v de 1,2-propanodiol (disolvente/excipiente);
 0,5 % p/v de oleil éter de PEG 20 (agente tensioactivo);
 10,5 % p/v de Plantacare 1200 (agente tensioactivo);
 45 3 % p/v de Komperlan KD (agente tensioactivo);
 5,2 % p/v de alcohol etílico (disolvente);
 2,4 % p/v de ácido láctico (agente acidificante);
 50 0,06 % p/v 9 p/v de esencia (aroma/esencia); y,
 agua desionizada c.s.

55 Formulación XXXXI (Loción)

5 % p/v de minoxidil;
 0,1 % o 0,3 % p/v de latanoprost;
 60 60,3 % p/v de etanol;
 0,4 % p/v de polisorbato 60;
 65 1,00 % p/v de alcohol laurílico de polioxietileno;

0,6 % p/v de ácido acético; y,
agua purificada hasta un total del 100 %.

5 El pH aparente de la disolución formulada final debe ser de 6,24.

Formulación XXXXII

10 5 % p/v de minoxidil;
0,1 % o 0,3 % p/v de latanoprost;
2,20 % p/v de alcohol cetílico;
15 1,00 % p/v de alcohol estearílico;
51,8 % p/v de etanol;
0,4 % p/v de polisorbato 60;
20 1,00 % p/v de alcohol laurílico de polioxietileno;
5,00 % p/v de propilenglicol;
25 4,30 % p/v de propulsor P75;
ácido acético c.s. pH 6,0; y,
30 agua purificada hasta un total del 100 %.

Formulación de referencia XXXXIII (loción)

8 % p/v de minoxidil;
35 0,3 % o 0,1 % p/v de latanoprost;
50,5 % p/v de etanol;
0,4 % p/v de polisorbato 60;
40 1,00 % p/v de alcohol laurílico de polioxietileno;
ácido acético c.s. pH 6,0;
45 7,3 % p/v de propilenglicol;
5 % p/v de alcohol bencílico; y,
50 agua purificada hasta un total del 100 %.

Formulación XXXXIV (disolución)

0,1 %, 0,2 % o 0,3 % p/v de latanoprost;
55 5 % p/v de minoxidil;
51 % p/v de etanol;
0,4 % p/v de polisorbato 60;
60 1 % p/v de lauril éter-12;
0,3 % p/v de ácido acético glacial;
65 7,5 % p/v de propilenglicol;

5 % p/v de alcohol bencílico; y,
agua purificada hasta un total del 100 %.

5 pH de aproximadamente 6,24.

Formulación de referencia XXXXV

10 8 % p/v de minoxidil;
0,3 % o 0,1 % p/v de latanoprost;
50,0 % p/v de etanol;
15 0,4 % p/v de polisorbato 60;
1 % p/v de alcohol laurílico de polioxietileno;
20 ácido acético c.s. pH 6,0 p/v;
10 % p/v de propilenglicol;
5 % p/v de alcohol bencílico; y,
25 agua purificada hasta un total del 100 %.

Formulación XXXXVI (loción)

30 5 % p/v de minoxidil;
0,1 % o 0,3 % p/v de latanoprost;
47,50 % p/v de etanol;
35 0,4 % p/v de polisorbato 60;
1,00 % p/v de alcohol laurílico de polioxietileno;
40 ácido acético c.s. pH 6,0;
5 % p/v de alcohol bencílico; y,
agua purificada hasta un total del 100 %.

45 Formulación XXXXVII

5 % p/v de minoxidil;
0,1 % p/v de latanoprost;
50 47 % p/v de etanol;
0,4 % p/v de polisorbato 60;
55 1 % p/v de alcohol laurílico de polioxietileno;
1 % p/v de ácido acético;
60 10 % p/v de propilenglicol;
5 % p/v de alcohol bencílico; y,
agua purificada c.s.p 100 %.

65 Formulación XXXXVIII

- 5 % p/v de minoxidil;
0,3 % p/v de latanoprost;
- 5 44,2 % p/v de etanol;
0,4 % p/v de polisorbato 60;
10 1 % p/v de alcohol laurílico de polioxietileno;
0,3 % p/v de ácido acético;
30 % p/v de propilenglicol;
- 15 2 % p/v de alcohol bencílico; y,
agua purificada c.s.p. 100 %.
- Formulación XXXXIX
- 20 5 % p/v de minoxidil;
0,3 % p/v de latanoprost;
- 25 46 % p/v de etanol;
0,4 % p/v de polisorbato 60;
30 1 % p/v de alcohol laurílico de polioxietileno;
0,3 % p/v de ácido acético;
30 % p/v de propilenglicol;
- 35 10 % p/v de alcohol bencílico; y,
agua purificada c.s.p. 100 %.
- Formulación XXXXX
- 40 4 % p/v de sulfato de minoxidil;
0,08 % p/v de latanoprost;
- 45 30 % p/v de etanol;
50 % p/v de propilenglicol;
- 50 2 % p/v de alcohol oleílico;
3 % de transcutool y,
agua purificada c.s.p. 100 %.
- 55 El pH aparente de las formulaciones finales XXXXIV - XXXXX ajustado a 6,0 - 6,5, el alcohol bencílico puede eliminarse para formulaciones de un solo uso y sustituirse con propilenglicol.
- Otras realizaciones:
- 60 Otras formulaciones incluyen una composición que comprende hasta el 5 % p/p de minoxidil, latanoprost a aproximadamente el 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente el 0,15 % p/p; trietilamina (TEA) a aproximadamente el 0,22 % p/p; etanol a aproximadamente el 15,0 % p/p; monoetil éter de dietilenglicol a aproximadamente el 10,0 % p/p; polisorbato 20 a aproximadamente el 4,0 % p/p; y agua a aproximadamente el 70,5 % p/p.
- 65 Una composición que comprende hasta el 5 % p/p de minoxidil, latanoprost a aproximadamente el 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente el 0,10 % p/p; NaOH a aproximadamente el 0,035 % p/p; etanol a aproximadamente

ES 2 966 317 T3

el 15,0 % p/p; monoetil éter de dietilenglicol a aproximadamente el 10,0 % p/p; y agua a aproximadamente el 74,8 % p/p.

5 Una composición que comprende hasta el 5 % p/p de minoxidil, latanoprost a aproximadamente el 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente el 0,125 % p/p; TEA a aproximadamente el 0,18 % p/p; etanol a aproximadamente el 30,0 % p/p; monoetil éter de dietilenglicol a aproximadamente el 20,0 % p/p; y agua a aproximadamente el 49,59 % p/p.

10 Una composición que comprende hasta el 5 % p/p de minoxidil, latanoprost a aproximadamente el 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente el 0,10 % p/p; TEA a aproximadamente el 0,15 % p/p; etanol a aproximadamente el 30,0 % p/p; propilenglicol a aproximadamente el 20 % p/p; y agua a aproximadamente el 49,7 % p/p.

15 Una composición que comprende hasta el 5 % p/p de minoxidil, latanoprost a aproximadamente el 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente el 0,20 % p/p; TEA a aproximadamente el 0,22 % p/p; etanol a aproximadamente el 60,0 % p/p; glicerina a aproximadamente el 5,0 % p/p; y agua a aproximadamente el 34,48 % p/p.

20 Una composición que comprende hasta el 5 % p/p de minoxidil, latanoprost a aproximadamente el 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente el 0,25 % p/p; TEA a aproximadamente el 0,38 % p/p; etanol a aproximadamente el 60,0 % p/p; polisorbato 20 a aproximadamente el 4,0 % p/p; y agua a aproximadamente el 35,27 % p/p.

Una composición o disolución que comprende el 4 % p/v de minoxidil, el 0,08 % p/v de latanoprost, el 50 % p/v de propilenglicol, el 30 % p/v de etanol, el 3 % p/v de transcutol, el 2 % p/v de alcohol oleílico, el 0,5 % p/v de polioxietileno 40, y agua c.s.p. 100 %.

25 Una composición o disolución que comprende el 4 % p/v de minoxidil, el 0,08 % p/v de latanoprost, el 50 % p/v de propilenglicol, el 30 % p/v de etanol, el 3 % p/v de transcutol, el 2 % p/v de alcohol oleílico y agua c.s.p. 100%.

30 Una composición que comprende hasta el 5 % p/p de minoxidil, latanoprost a aproximadamente el 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente el 0,25 % p/p; TEA a aproximadamente el 0,38 % p/p; etanol a aproximadamente el 50,0 % p/p; monoetil éter de dietilenglicol a aproximadamente el 10 % p/p; polisorbato 20 a aproximadamente el 4,0 % p/p; y agua a aproximadamente el 35,27 % p/p.

35 Es un gran desafío formular dos fármacos insolubles tales como minoxidil y latanoprost juntos en una única composición acuosa. Ambos compuestos tienen poca solubilidad en agua y requieren altas concentraciones de disolventes y/o codisolventes para mantener ambos compuestos en disolución, particularmente a las concentraciones muy altas de minoxidil que a menudo son del 2 - 7 % p/v. Además, cabe señalar que muchos consumidores consideran que la formulación genérica Rogaine® es desagradable o intolerable porque es pegajosa y muchos usuarios perciben que deja un residuo pegajoso o grasoso que disminuye el cumplimiento del paciente. Se cree que esto se debe principalmente al propilenglicol que está presente al 50 % p/v, que es necesario para

40 solubilizar la alta concentración de minoxidil, generalmente al 5 % p/v, que es una sustancia muy insoluble. Se ha descubierto que la adición de bajas concentraciones de monoetil éter de dietilenglicol y alcohol oleílico hizo que la disolución fuera menos pegajosa y más agradable al tacto y la sensación de la disolución. También se descubrió sorprendentemente que la adición de estos compuestos no sólo daba como resultado una formulación con mejor

45 sensación, sino que la adición de estos compuestos, en particular monoetil éter de dietilenglicol y alcohol oleílico en concentraciones bajas, daba como resultado una formulación más eficaz que era superior en cuanto al crecimiento del cabello. Aunque no se desea estar vinculado a ninguna teoría, se cree que la combinación de monoetil éter de dietilenglicol y alcohol oleílico actúa sinérgicamente a determinadas concentraciones, aumenta la penetración en la piel de los agentes activos (por ejemplo, latanoprost y minoxidil) y fluidifica los lípidos del folículo piloso y el estrato

50 córneo y hace que ambos agentes activos sean más solubles *in vivo* que hacen que las formulaciones sean más eficaces al aumentar la biodisponibilidad de los agentes activos. Latanoprost es principalmente liposoluble, lo que le permite penetrar en los folículos pilosos de la epidermis. Sin embargo, cuando se usa en combinación con determinados disolventes tales como monoetil éter de dietilenglicol y alcohol oleílico, la formulación se vuelve más eficaz para exfoliar el revestimiento de los poros, desprende taponamientos, elimina las impurezas y permite que la formulación penetre más libremente. Al debilitar el pegamento celular, por así decirlo, la exfoliación abre el folículo

55 piloso y los poros. Esto explicaría la mayor eficacia de estas formulaciones en comparación con las mismas formulaciones que contenían monoetil éter de dietilenglicol y alcohol oleílico.

60 En algunas realizaciones, la composición comprende agua, minoxidil, latanoprost a una concentración de aproximadamente el 0,05-0,3 % p/p, o aproximadamente el 0,1-0,3 % p/p. El minoxidil está comprendido en una cantidad de aproximadamente el 2-7 % p/p, o de aproximadamente el 2-5 % p/p o de aproximadamente el 5 % p/p y uno o más seleccionados del grupo que consiste en: alcohol cetosteárico a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p, monooleato de glicerilo a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p, alcohol oleílico a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, preferiblemente

65 de aproximadamente el 2 % p/p, etanol a una concentración de aproximadamente el 30 % p/p a aproximadamente el 75 % p/p, propilenglicol a una concentración de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 25 % p/p,

alcohol bencílico a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 1 % p/p, carbómero a una concentración de aproximadamente el 0,15 % p/p, trietanolamina a una concentración de aproximadamente el 0,16 % p/p, y glicerol a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, preferiblemente del 2 % p/p.

En algunas realizaciones, la composición comprende agua, minoxidil, latanoprost a una concentración de aproximadamente el 0,05-0,3 % p/p, o de aproximadamente el 0,1-0,5 % p/p. El minoxidil está comprendido en una cantidad de aproximadamente el 2-7 % p/p, de aproximadamente el 2-5 % p/p o más o de aproximadamente el 5 % p/p y uno o más seleccionados del grupo que consiste en: transcitol a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 25 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 10 % p/p, propilenglicol a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 25 % p/p, monooleato de glicerol a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p, alcohol oleílico a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p, etanol a una concentración de aproximadamente el 30 % p/p a aproximadamente el 75 % p/p, propilenglicol a una concentración de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 25 % p/p, alcohol bencílico a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 1 % p/p, carbómero a una concentración de aproximadamente el 0,15 % p/p a aproximadamente el 0,2 % p/p, trietanolamina a una concentración de aproximadamente el 0,16 % p/p, y glicerina a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, preferiblemente del 2 % p/p.

Algunas realizaciones también pueden comprender uno o más principios adicionales además de los especificados en el párrafo anterior, en donde el uno o más principios se seleccionan del grupo que consiste en ácido linoleico a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, preferiblemente del 2 % p/p, laurilsulfato de sodio a una concentración entre el 0,1 % p/p y aproximadamente el 0,5 % p/p, preferiblemente del 0,2 % p/p, y docusato de sodio a una concentración entre el 0,1 % p/p y aproximadamente el 0,5 % p/p, preferiblemente del 0,2 % p/p.

En algunas realizaciones, la composición comprende agua, minoxidil, latanoprost a una concentración de aproximadamente el 0,05-0,3 % p/p, o de aproximadamente el 0,1-0,3 % p/p o de aproximadamente el 0,1 % p/p, el 0,2 % p/p o el 0,3 % p/p. El minoxidil está comprendido en una cantidad de aproximadamente el 2-7 % p/p, o de aproximadamente el 2-5 % p/p o de aproximadamente el 5 % p/p y uno o más seleccionados del grupo que consiste en: transcitol a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 25 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 10 % p/p, propilenglicol a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 25 % p/p, monooleato de glicerol a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p, ácido oleico a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p, ácido linoleico a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p, etanol a una concentración de aproximadamente el 30 % p/p a aproximadamente el 75 % p/p, propilenglicol a una concentración de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 25 % p/p, alcohol bencílico a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 1 % p/p, carbómero a una concentración de aproximadamente el 0,15 % p/p a aproximadamente el 0,2 % p/p, trietanolamina a una concentración de aproximadamente el 0,16 % p/p, glicerina a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p, aceite esencial a una concentración de aproximadamente el 0,05 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 1 % p/p, limoneno a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 1 % p/p, nerol a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 1 % p/p, cineol a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, salicilato de octilo a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p, DMSO a una concentración de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p, DDAB a una concentración de aproximadamente el 0,01 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 0,2 % p/p, taurodesoxicolato de sodio a una concentración de aproximadamente el 0,01 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p, docusato de sodio a una concentración de aproximadamente el 0,01 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 0,2 % p/p, miristato de miristilo a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 25 % p/p, polisorbato 80 a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 2 % p/p w, elastómero de silicona en ciclotetrasiloxano a una concentración de aproximadamente el 40 % p/p a aproximadamente el 80 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 73,5 % p/p, Dow Silky Wax 10 a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 8 % p/p, miristato de isopropilo a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 20 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 8 % p/p.

En algunas realizaciones, la composición comprende agua; minoxidil, latanoprost, por ejemplo, con latanoprost a

una concentración de aproximadamente el 0,05 % p/p a aproximadamente el 0,3 % p/p, preferiblemente de aproximadamente el 0,075-0,3 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente el 0,1-0,3 % p/p, siendo el valor más preferido el 0,1 % p/p, el 0,2 % p/p o el 0,3 % p/p. Minoxidil comprendido en una cantidad de aproximadamente el 2-7 % p/p, o de aproximadamente el 2-5 % p/p o de aproximadamente el 5 % p/p; y uno o más seleccionados de los siguientes: etanol, por ejemplo a una concentración entre el 0,01 % p/p y aproximadamente el 89 % p/p; propilenglicol, por ejemplo, a una concentración entre el 0,01 % p/p y aproximadamente el 89 % p/p; monoetil éter de dietilenglicol, por ejemplo, a una concentración entre el 0,01 % p/p y aproximadamente el 89 % p/p; alcohol bencílico, por ejemplo, a una concentración entre el 0,01 % p/p y aproximadamente el 89 % p/p; y uno o más ácidos grasos y/o excipientes de ésteres grasos, por ejemplo, a una concentración entre el 0,01 % p/p y aproximadamente el 10 % p/p. En algunas realizaciones, los ácidos grasos pueden incluir uno o más ácidos grasos C8-mC28, y que pueden ser saturados, monoinsaturados o poliinsaturados. En algunas realizaciones, un ácido graso saturado puede ser ácido esteárico. En algunas realizaciones, un ácido graso monoinsaturado puede ser ácido oleico. En algunas realizaciones, un ácido graso poliinsaturado puede ser ácido linoleico. En algunas realizaciones, el éster graso puede incluir uno o más ácidos grasos C8-C28, y que pueden ser saturados, monoinsaturados o poliinsaturados. En algunas realizaciones, un éster graso saturado puede ser monoestearato de glicerilo. En algunas realizaciones, un éster graso monoinsaturado puede ser monooleato de glicerilo. En algunas realizaciones, un éster graso poliinsaturado puede ser éster etílico de ácido linoleico.

Una composición preferida comprende minoxidil, latanoprost, alcohol oleílico, etanol y propilenglicol. El latanoprost está comprendido en una cantidad de aproximadamente el 0,05-0,3 % p/p, o de aproximadamente el 0,1-0,3 % p/p el más preferido de aproximadamente el 0,1 % p/p, el 0,2 % p/p o el 0,3 % p/p. El minoxidil está comprendido en una cantidad de aproximadamente el 2-7 % p/p, o de aproximadamente el 2-5 % p/p o de aproximadamente el 5 % p/p. El alcohol oleílico está comprendido en una cantidad de aproximadamente el 1-10 % p/p. El etanol está comprendido en una cantidad de aproximadamente el 50-80 % p/p. El propilenglicol está comprendido en una cantidad del 15-15 % p/p.

Ejemplos de composiciones particularmente preferidas para hacer crecer el cabello mediante aplicación tópica comprenden minoxidil, latanoprost en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el latanoprost está contenido en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % p/p a aproximadamente el 0,3 % p/p; minoxidil está comprendido en una cantidad de aproximadamente el 2-7 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente el 2-5 % p/p, siendo el valor más preferido del 5 % p/p; al menos un primer compuesto seleccionado de un ácido graso, un alcohol de ácido graso y un éster graso, en donde dicha composición está formulada para administración tópica a la piel.

En algunas realizaciones, el primer compuesto es un ácido graso. El ácido graso puede ser saturado o insaturado. En algunas realizaciones, el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el primer compuesto es un éster graso. El éster graso puede ser saturado o insaturado. El éster graso puede seleccionarse del grupo que consiste en monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo y éster etílico de ácido linoleico. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos dos primeros compuestos. La composición puede comprender una mezcla de al menos un ácido graso y al menos un éster graso. El primer compuesto puede tener 12-24 átomos de carbono. La composición puede comprender además al menos un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en etanol, propilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol y alcohol bencílico. La composición puede comprender además al menos un tercer compuesto seleccionado del grupo que consiste en terpenos, agentes oclusivos, agentes tensioactivos, sulfóxidos, éteres cíclicos, amidas, aminas y derivados de ácido dimetilaminopropiónico. En algunas realizaciones, el terpeno se selecciona del grupo que consiste en terpinoleno, limoneno, nerol y cineol. En algunas realizaciones, el agente oclusivo se selecciona del grupo que consiste en siliconas, aceites minerales y polímeros insolubles en agua. En algunas realizaciones, el agente tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, dodecilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio, DMSO y docusato de sodio. En algunas realizaciones, el derivado de ácido dimetilaminopropiónico es éster dodecílico de ácido 2-dimetilaminopropiónico. La composición puede comprender latanoprost en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % p/p a aproximadamente el 0,3 % p/p. Lo más preferiblemente, la composición puede comprender latanoprost en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % p/p. El minoxidil está comprendido en una cantidad de aproximadamente el 2-7 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente el 2-5 % p/p, siendo el valor más preferido del 5 % p/p. La composición se encuentra en forma de una seleccionada del grupo que consiste en disoluciones, geles, pomadas, espumas, películas, linimentos, cremas, champús, lociones, pastas, jaleas, pulverizadores y aerosoles. En algunas realizaciones, la composición se envasa en un kit con un aplicador para aplicación sobre la piel.

Las composiciones y formulaciones de la presente invención pueden fabricarse usando el siguiente procedimiento general:

los componentes no acuosos (por ejemplo, latanoprost, travoprost, minoxidil, etanol, glicoles) se combinan en un vaso de precipitados y se agitan usando un mezclador superior de tipo hélice hasta que la disolución sea transparente. Se añade agua a la mezcla no acuosa seguido de la adición del agente espesante. Tras la dispersión del agente espesante, se añade una base para neutralizar el polímero y espesar la disolución para dar un gel con

otra composición deseada. Por ejemplo, se combinan etanol, minoxidil y latanoprost en un vaso de precipitados y se agitan usando un mezclador superior de tipo hélice hasta que la disolución sea transparente. Luego se añade esta mezcla a los componentes no acuosos para formar una mezcla no acuosa. En un recipiente separado, el agente espesante se dispersa en agua para formar una mezcla acuosa, que luego se añade a la mezcla no acuosa. Tras mezclar las mezclas acuosa y no acuosa, se añade una base para neutralizar el polímero y espesar la disolución para dar un gel.

Las composiciones de la presente invención pueden fabricarse usando el siguiente procedimiento general:

Se pesa alcohol etílico en un frasco de medio adecuado equipado para mezclar, luego se añade latanoprost al alcohol etílico y se agita a velocidad moderada hasta que se disuelva. En un tanque de mezclado separado, se añaden minoxidil, monoetil éter de dietilenglicol, alcohol oleílico, propilenglicol y opcionalmente POE 40 y se mezclan hasta que se dispersan los disolventes. Luego se añade una disolución de alcohol etílico/(latanoprost) a la disolución no acuosa y se mezcla hasta que los componentes se mezclan homogéneamente (aproximadamente 5 minutos de mezclado). Si se desea un gel, a la mezcla anterior se le añade el espesante carbómero previamente dispersado en agua y se mezcla hasta que esté bien dispersado, una vez dispersado se añade una base para espesar la disolución para dar un gel.

Se prepara una crema tópica de latanoprost al 0,0,5 % p/p/minoxidil al 5 % p/p tal como sigue: se funden juntos carboximetilcelulosa de viscosidad media y espermaceti a una temperatura de 70-80 °C. Se añaden a su vez propilenglicol, polisorbato 80, latanoprost, minoxidil y transcutool, manteniendo una temperatura de 75-80 °C. Se añade lentamente un conservante (por ejemplo, metilparabeno) a la mezcla fundida de carboximetilcelulosa y espermaceti, con agitación constante. La adición continúa durante al menos 30 minutos con agitación adicional hasta que la temperatura haya descendido hasta 40-45 °C. Finalmente, se añade suficiente agua para llevar el peso final a 1000 g y se agita la preparación para mantener la homogeneidad hasta que se enfríe y se congele.

Una vez formuladas, las formulaciones pueden aplicarse continuamente de manera diaria, mensual o anual.

Ejemplo de referencia I

Un hombre blanco de 42 años con alopecia areata aplica la formulación de la formulación VIII dos veces al día, 2 ml/día en zonas de su cuero cabelludo donde la caída del cabello es evidente, presentándose como pequeños parches de caída del cabello de aproximadamente el tamaño de una moneda de veinticinco centavos. Después de treinta días de aplicación, habrá menos infiltrados de células T en los folículos pilosos del cuero cabelludo del paciente y el cabello del paciente comenzará a crecer en los parches.

Ejemplo de referencia II

Un varón de 32 años con alopecia androgénica aplica la formulación de la fórmula VI en las zonas de caída del cabello del cuero cabelludo al menos una vez al día (1 ml/día). Después de cuarenta y cinco días de aplicación continua, la respuesta autoinmunitaria subyacente que provoca la caída del cabello disminuirá en gravedad y el cabello comenzará a volver a crecer en el cuero cabelludo del paciente en las zonas de caída del cabello.

Ejemplo de referencia III

Una mujer de 43 años que padece efluvio telógeno aplica la formulación de la fórmula XVII en su cuero cabelludo dos veces al día. Después de treinta y cinco días de aplicación diaria, el cabello de la paciente comenzará a volver a crecer en el cuero cabelludo del paciente en zonas donde sufrió caída del cabello. La paciente no experimentará efectos secundarios por la aplicación de la formulación XVII en el cuero cabelludo.

Ejemplo IV

Una mujer de 62 años con cejas finas aplica la formulación XXII en las cejas con un aplicador una vez al día. Dentro de 45 - 90 días, la paciente experimentará un mayor crecimiento del pelo de las cejas, que son más largos, más gruesos y más oscuros que el pelo de las cejas si no hubiera aplicado la formulación XXII.

Ejemplo de referencia V

Un hombre de 53 años se afeitó una zona de aproximadamente una pulgada por una pulgada en la parte inferior de su antebrazo izquierdo y derecho. Se eliminó todo el vello por encima de la epidermis. El paciente aplicó aproximadamente 0,5 ml de la formulación XI una vez al día en el antebrazo izquierdo, pero dejó el antebrazo derecho sin tratar. Después de 20 días, el vello del antebrazo izquierdo era más numeroso, más largo, más oscuro y más grueso en comparación con el vello del antebrazo derecho que era menos numeroso, más corto, más claro y menos grueso. Después de 30 días, el vello del antebrazo izquierdo era más numeroso, más largo, más oscuro y más grueso en comparación con el vello del antebrazo derecho que era menos numeroso, más corto, más claro y menos grueso. El paciente no experimentó efectos secundarios.

Ejemplo de referencia VI

Un hombre de 53 años se afeitó una zona de cuatro pulgadas por dos pulgadas por encima de las rodillas izquierda y derecha para eliminar todo el vello por encima de la epidermis y aplicó la formulación de la fórmula XI en la zona afeitada por encima de la rodilla izquierda una vez al día y disolución genérica de minoxidil al 5 % ROGAINE® por encima de la rodilla derecha una vez al día. Después de veinte días, el crecimiento del vello en la zona afeitada por encima de la rodilla izquierda es ligeramente mayor (más vello, más largo y más grueso) que en la zona afeitada por encima de la rodilla derecha. Después de 30 días, el vello en la zona por encima de la rodilla izquierda es más largo, más oscuro y más grueso que la zona por encima de la rodilla derecha. Después de 45 días, el vello por encima de la rodilla izquierda es significativamente más largo, de mayor diámetro, más oscuro y más numeroso que la zona por encima de la rodilla izquierda que se trató con disolución de minoxidil al 5 % Rogaine®. El paciente no sufrió efectos secundarios.

Ejemplo VII

Un hombre blanco de 54 años se afeitó tres zonas cuadradas de una pulgada por una pulgada (zonas n.º 1 - n.º 3) en su muslo, dos de lado a lado y una debajo. Se eliminó todo el vello por encima de la epidermis. Las zonas n.º 1 y n.º 2 se trataron y la zona n.º 3 no recibió formulación y sirvió como control. El paciente aplicó aproximadamente un tercio de ml de la formulación XX por día a la zona n.º 1 y un tercio de mililitro de la formulación XVIII a la zona n.º 2. La zona n.º 3 no recibió tratamiento y sirvió como control. Después de 30 días, tanto la zona 1 como la zona 2 tuvieron un crecimiento de vello significativo, el vello era más largo, más oscuro y más grueso en comparación con el control (zona n.º 3). No parecía haber una diferencia significativa entre la zona n.º 1 y la zona n.º 2 con respecto a la longitud, la oscuridad o el grosor del vello después de 30 días. Sin embargo, la zona n.º 1 y la zona n.º 2 tuvieron un crecimiento del vello significativamente mayor que la zona n.º 3. Después de 60 días, tanto la zona n.º 1 como la zona n.º 2 tuvieron un crecimiento del vello significativo, pero la diferencia entre las dos zonas con respecto a la longitud, el grosor y la oscuridad no fue significativa, teniendo la zona n.º 1 aproximadamente un 10 % más de vello y más largo que la zona n.º 2. Con respecto a la oscuridad y el espesor, no parecía haber diferencia entre las zonas n.º 1 y n.º 2.

Ejemplo VIII

Un hombre blanco, de 53 años, con calvicie en la coronilla que correspondía aproximadamente al grado IV en la escala de Hamilton Norwood, aplicó la formulación XX una vez al día, a aproximadamente 1 ml/día en la coronilla y la parte frontal de la cabeza. El día 75, el paciente cambió a la formulación XVIII. Después de 90 días, el paciente experimentó un recrecimiento significativo en su coronilla con una reducción, en cuanto a la zona, de aproximadamente el 40 - 50 % de la zona calva con crecimiento de cabello nuevo (véase la figura 5). La mayor parte del crecimiento de cabello nuevo fue de cabello más oscuro del color natural del paciente y la razón general de cabello oscuro con respecto a cabello gris aumentó significativamente en la zona tratada. El nuevo cabello era más largo, más oscuro y más grueso en comparación con el cabello en la zona calva de su coronilla. El paciente también experimentó un recrecimiento significativo en la parte frontal de la cabeza donde se aplicó la formulación. El paciente no experimentó efectos secundarios.

Ejemplo IX

Un hombre de 54 años se afeitó tres zonas del muslo por encima de la rodilla en zonas de aproximadamente dos pulgadas por tres pulgadas donde el vello estaba afeitado hasta la superficie de la epidermis. Dos zonas en el muslo izquierdo separadas por varios centímetros de distancia y una zona en el muslo derecho. El sujeto no aplicó ninguna formulación en la zona n.º 1 y dejó esa zona sin tratar, aplicó una disolución de minoxidil genérico al 5 % Rogaine® a la zona n.º 2 a aproximadamente 0,3 ml/día, y aplicó una formulación de minoxidil/latanoprost (formulación XVIII) a la zona n.º 3 a aproximadamente 0,3 ml/día. Después de aproximadamente 15 días, la zona no tratada mostró algo de crecimiento del vello, mientras que la zona n.º 2 y la zona n.º 3 experimentaron un crecimiento del vello más pronunciado en comparación con la zona n.º 1. La zona n.º 2 y la zona n.º 3 eran muy similares en número y longitud del vello, pero el vello de la zona n.º 3 parecía ligeramente más oscuro y grueso. El día 30, las tres zonas experimentaron un recrecimiento y las zonas n.º 2 y n.º 3 tenían una cantidad significativamente mayor de vello, que era más largo, más oscuro y con mayor diámetro en comparación con la zona n.º 1. El día 30, la cantidad de vello en las zonas 2 y 3 era aproximadamente la misma, pero el vello de la zona 3 parecía ligeramente más oscuro y grueso que el de la zona 2. El día 45, la zona 1 tuvo un recrecimiento, aproximadamente la mitad del vello volvió a crecer, pero fue significativamente menor que las zonas n.º 2 y n.º 3. El día 45, la zona n.º 3 tenía significativamente más vello que la zona n.º 2, con mayor longitud, oscuridad y grosor en comparación con la zona n.º 2.

Ejemplo X

Un paciente masculino de 54 años se afeitó tres zonas (aproximadamente una pulgada por una pulgada) en su muslo para eliminar todo el vello de aquellas zonas por encima de la dermis. Una vez al día, el paciente comienza a aplicar la formulación XXXV en la zona n.º 1, luego una formulación idéntica pero sin latanoprost (disolución de

minoxidil al 4 % p/v) a la zona n.º 2, y una formulación idéntica a la formulación XXXV pero sin minoxidil (disolución de latanoprost al 0,08 % p/v) a la zona n.º 3. Después de quince días, la zona n.º 1 tuvo un inicio más temprano del crecimiento del vello y experimentó un mayor recrecimiento y un inicio más temprano del vello en comparación con las zonas n.º 2 y n.º 3 en que había más vello creciendo por encima de la epidermis, con mayor espesor y mayor oscuridad que zonas n.º 2 y n.º 3. Hubo poca o ninguna diferencia entre el crecimiento del vello en cuanto a cantidad de vello, longitud del vello, grosor del vello u oscuridad del vello entre las zonas n.º 2 y n.º 3 el día 15. Para el día 30, la zona n.º 1 tuvo más recrecimiento en comparación con las zonas n.º 2 y n.º 3 con más vello, vello más largo, vello más grueso y vello más oscuro en comparación con la zona n.º 3. La zona n.º 1 tuvo un inicio de crecimiento del vello más rápido y mayor en comparación con las zonas n.º 2 y n.º 3. El paciente no experimentó efectos secundarios.

Ejemplo XI

Una mujer blanca de 46 años con calvicie y cabello debilitado a lo largo del vértice correspondiente al grado I en la escala de Ludwig, aplicó la formulación XX en su cabeza a lo largo del vértice dos veces al día, aplicándose aproximadamente 2 ml/día durante aproximadamente 30 días. Aproximadamente el día 31, la paciente comenzó a aplicar la formulación XVIII una vez al día (1 ml/día) en su cabeza a lo largo del vértice. Para el día 45, el vértice de la paciente se había llenado significativamente con crecimiento de cabello nuevo que era de su color de cabello original, en donde la razón de cabello oscuro con respecto a cabello gris aumentó considerablemente con más cabello oscuro de su color de cabello original en comparación con cabello gris (véase la figura .4). Los cabellos individuales del crecimiento de cabello nuevo también eran más gruesos en comparación con los cabellos existentes. La paciente no experimentó efectos secundarios.

Ejemplo XII

Un paciente de 54 años se afeitó tres zonas (aproximadamente una pulgada por una pulgada) en su brazo para eliminar todo el vello por encima de la superficie de la epidermis. Una vez al día, el paciente aplicó la formulación XVIII en la zona n.º 1, una disolución idéntica a la formulación XVIII pero sin latanoprost en la zona n.º 2 y una disolución idéntica a la formulación XVIII pero sin minoxidil en la zona n.º 3. Después de quince días, la zona n.º 1 tuvo un inicio más temprano del crecimiento del vello y más crecimiento del vello (más vello que crece por encima de la epidermis, más largo, más oscuro y más grueso) que la zona n.º 2 y la zona n.º 3. Para el día 30, la tendencia continuó y la zona 1 experimentó un recrecimiento significativo en comparación con la zona n.º 2 y la zona n.º 3. Para el día 45, la zona n.º 1 había vuelto a crecer casi por completo en comparación con la zona n.º 2 o la zona n.º 3. La zona n.º 3 tenía vello ligeramente más oscuro y grueso en comparación con la zona n.º 2, pero el crecimiento de la zona n.º 2 fue ligeramente más largo que el de la zona n.º 3. Sin embargo, la zona n.º 1 tuvo más crecimiento con vello más largo, más oscuro y más grueso que la zona n.º 3 y vello más largo que la zona n.º 2.

Ejemplo XIII

Un paciente de 54 años se eliminó el vello afeitándose tres zonas (aproximadamente 1 pulgada por una pulgada) en la parte superior del muslo, de modo que se eliminó todo el vello de estas zonas. Una vez al día, el paciente aplicó la formulación XVIII en la zona n.º 1, la formulación XXXV en la zona n.º 2 y ninguna formulación en la zona n.º 3. Después de quince días, tanto la zona n.º 1 como la zona n.º 2 experimentaron un recrecimiento significativo en comparación con la zona n.º 3. El vello en las zonas n.º 1 y n.º 2 era más largo, más oscuro, más grueso y más numeroso en comparación con la zona n.º 3. Para el día 30, tanto la zona n.º 1 como la zona n.º 2 tuvieron un recrecimiento significativo en comparación con la zona n.º 3 con más vello, vello más largo, vello más grueso y vello más oscuro en comparación con la zona n.º 3. Para el día 45, las zonas n.º 1 y n.º 2 habían vuelto a crecer casi por completo y la zona n.º 3 tuvo un crecimiento del vello significativamente menor que las zonas n.º 1 o n.º 2. No hubo diferencias en el crecimiento del vello entre las zonas 1 y 2. El paciente no experimentó efectos secundarios.

Ejemplo XIV

Un paciente de 54 años se eliminó el vello afeitándose tres zonas (aproximadamente 1 pulgada por una pulgada), dos en la pantorrilla derecha y una en la pantorrilla izquierda, de modo que todo el vello se eliminó por encima de la epidermis en estas zonas. Una vez al día, el paciente aplicó la formulación XVIII en la zona n.º 1, una zona en su pantorrilla izquierda, ninguna formulación en la zona n.º 2 en su pantorrilla izquierda y la formulación XIX en la zona n.º 3. Después de quince días, tanto la zona n.º 1 como la zona n.º 3 experimentaron un crecimiento significativo en comparación con la zona n.º 2, y la zona n.º 3 tuvo más crecimiento del vello (más vello, más largo y más grueso) que la zona n.º 2. Para el día 30, tanto la zona n.º 1 como la zona n.º 3 tuvieron un recrecimiento significativo en comparación con la zona n.º 2 con más vello, vello más largo, vello más grueso y vello más oscuro en comparación con la zona n.º 3. Para el día 30, la zona n.º 3 tuvo un crecimiento del vello significativamente mayor, con vello más numeroso, más largo y más oscuro que la zona n.º 2 en aproximadamente un 20 %. El paciente no experimentó efectos secundarios.

Ejemplo XV

Una mujer blanca de 62 años tenía cabello debilitado a lo largo del vértice. La paciente comenzó a aplicar la formulación XX dos veces al día, aproximadamente 2 ml al día, pulverizando 1 ml al día a lo largo del vértice, dos veces al día. El día 27, la paciente cambió a la formulación XVIII aplicada una vez al día, pulverizando aproximadamente 1 ml de formulación en el vértice cada día. La paciente pulverizó la formulación XVIII durante 30 días. El día 73, el cabello de la paciente había vuelto a crecer significativamente a lo largo del vértice, con cabello más grueso y abundante, con crecimiento de cabello en la coronilla, pero aún no se había rellenado por completo.

Ejemplo XVI

Una mujer blanca de 59 años con cabello debilitado a lo largo del vértice comenzó a aplicar la formulación XX dos veces al día, aproximadamente 2 ml al día, pulverizando 1 ml al día en la zona del cuero cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al día. Después de 31 días, la paciente cambió a la formulación XVIII aplicada una vez al día, pulverizando aproximadamente 1 ml de formulación cada día. La paciente pulverizó la formulación XVIII durante 78 días. El día 108, el cabello de la paciente había vuelto a crecer significativamente a lo largo del vértice.

Ejemplo XVII

Una mujer blanca de 64 años con caída del cabello a lo largo de la frente y las sienes comenzó a aplicar la formulación XX dos veces al día, aproximadamente 2 ml al día, pulverizando 1 ml al día en la zona del cuero cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al día. El día 30, la paciente cambió a la formulación XVIII aplicada una vez al día, pulverizando aproximadamente 1 ml de formulación cada día. Para el día 106, la paciente experimentó un crecimiento significativo de cabello nuevo a lo largo de la frente y las sienes, con cabello más oscuro y grueso que el cabello existente en esas zonas antes del tratamiento.

Ejemplo XVIII

Un hombre blanco de 26 años con una ligera calvicie en la coronilla comenzó a aplicar la formulación XX dos veces al día, aproximadamente 2 ml al día, pulverizando 1 ml al día en la zona del cuero cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al día. El día 29, el paciente cambió a la formulación XVIII aplicada una vez al día, pulverizando aproximadamente 1 ml de formulación cada día. El día 99, el paciente experimentó un mayor crecimiento de cabello en la coronilla y la zona calva era menos visible.

Ejemplo XIX

Un hombre blanco de 44 años tenía una calvicie significativa en la coronilla que correspondía aproximadamente a un grado IV de Norwood-Hamilton. El paciente comenzó a aplicar la formulación XX dos veces al día, aproximadamente 2 ml al día, pulverizando 1 ml al día en la zona del cuero cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al día. El día 29, el paciente cambió a la formulación XVIII aplicada una vez al día, pulverizando aproximadamente 1 ml de formulación cada día. El día 118, el cabello del paciente había vuelto a crecer significativamente en la coronilla, con cabello más oscuro y grueso que el cabello en la misma zona antes del tratamiento. Para el día 108, creció cabello terminal en aproximadamente la mitad de la coronilla donde previamente o bien no existía cabello o bien existía cabello velloso.

Ejemplo XX

Una paciente de 59 años con debilitamiento del cabello a lo largo del vértice correspondiente aproximadamente a I-2 o I-3 en la escala Ludwig comenzó a aplicar la formulación XX dos veces al día, aproximadamente 2 ml al día, pulverizando 1 ml al día en la zona del cuero cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al día. El día 30, la paciente cambió a la formulación XX dos veces al día, aproximadamente 2 ml al día, pulverizando 1 ml al día en la zona del cuero cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al día. El día 99, el vértice estaba más grueso y lleno y gran parte del vértice estaba cubierto con cabello nuevo que era más grueso que el cabello en la misma zona antes del tratamiento.

55

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para su uso en la caída del cabello que comprende aproximadamente el 0,05 - 0,3 % p/v de latanoprost y el 2 - 7 % de minoxidil, en donde la composición no comprende finasterida.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende además etanol, propilenglicol, agua y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, ácido oleico y alcohol laurílico de polioxietileno.
- 10 3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende etanol, propilenglicol, polisorbato, agua y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcohol oleílico, ácido oleico y alcohol bencílico.
- 15 4. Composición para su uso según la reivindicación 3, en donde la composición comprende propilenglicol, etanol y ácido acético desde aproximadamente el 0,1 - 0,5 % p/v.
- 20 5. Composición para su uso según la reivindicación 4, en donde la composición comprende el 50 % p/v de propilenglicol y el 30 % p/v de etanol.
- 25 6. Composición para su uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende al menos dos seleccionados del grupo que consiste en etanol, propilenglicol, polioxietileno 80 y propanodiol y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido oleico y alcohol oleílico.
7. Composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende aproximadamente el 0,1 % p/v de latanoprost y aproximadamente el 5 % p/v de minoxidil.
8. Composición para su uso según la reivindicación 7, que comprende además propilenglicol, etanol y monoetil éter de dietilenglicol.
- 30 9. Composición para su uso según la reivindicación 8, en donde la composición comprende el 50 % p/v de propilenglicol, el 25 % p/v de etanol, el 2 - 5 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol y agua.
- 35 10. Composición para su uso según la reivindicación 1, que consiste en el 0,08 % p/v de latanoprost, el 4 % p/v de minoxidil, el 2 % p/v de alcohol oleílico, el 50 % p/v de propilenglicol, el 30 % p/v de etanol, agua y el 3 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol.
- 40 11. Composición para su uso según la reivindicación 1, que consiste en el 0,1 % p/v de latanoprost, el 5 % p/v de minoxidil, el 3 % p/v de ácido oleico, el 50 % p/v de propilenglicol, el 30 % p/v de etanol, agua y el 2 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol.
12. Composición para su uso según la reivindicación 1, que es una de las siguientes composiciones:

Formulación XIII

- 45 0,1 % p/v de latanoprost;
- 5,0 % p/v de minoxidil;
- 50 10 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
- 5 % p/v de propanodiol;
- 3 % p/v de ácido oleico; y, agua c.s.p. 100%;

Formulación XIV

- 55 0,1 % p/v de latanoprost;
- 60 5,0 % p/v de minoxidil o sulfato de minoxidil;
- 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
- 5 % p/v de propanodiol;
- 65 3 % p/v de ácido oleico; y, agua c.s.p. 100%;

Formulación XV

- 0,1 % p/v de latanoprost;
- 5 2,0 % p/v de minoxidil o sulfato de minoxidil;
- 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
- 10 5 % p/v de propanodiol;
- 3 % p/v de ácido oleico; y, agua c.s.p. 100%;

Formulación XVIII

- 15 0,1 % p/v de latanoprost;
- 5,0 % p/v de minoxidil;
- 20 30,0 % p/v de etanol;
- 50 % p/v de propilenglicol; y, agua c.s.p. 100%;

Formulación XVIII

- 25 0,1 % p/v de latanoprost;
- 5,0 % p/v de minoxidil;
- 30,0 % p/v de etanol;
- 30 50 % p/v de propilenglicol;
- 3 % p/v de monoetil éter de dietilenglicol;
- 35 2 % de alcohol oleílico; y, agua c.s.p. 100%;

Formulación XX

- 40 0,3 % p/v de latanoprost;
- 5,0 % p/v de minoxidil;
- 30,0 % p/v de etanol;
- 45 50 % p/v de propilenglicol; y, agua c.s.p. 100%;

Formulación XXI

- 50 5,0 % p/v de minoxidil o sulfato de minoxidil;
- 0,05 % p/v de latanoprost;
- 30,0 % p/v de etanol;
- 55 50 % p/v de propilenglicol; y, agua c.s.p. 100%;

Formulación XXII

- 60 5,0 % p/v de minoxidil;
- 0,05 % p/v de latanoprost;
- 30,0 % p/v de etanol;
- 65 50 % p/v de propilenglicol; y, agua c.s.p. 100%;

Formulación XXXIV

0,08 % p/v de latanoprost;

5 4,0 % p/v de minoxidil;

50 % p/v de propilenglicol; 30 % p/v de etanol;

10 3 % p/v de transcutol;

2 % de alcohol oleílico;

0,5 % p/v de POE 40; y, agua c.s.p. 100%;

15 Formulación XXXV

0,08 % p/v de latanoprost;

20 4,0 % p/v de minoxidil;

50 % p/v de propilenglicol;

30 % p/v de etanol;

25 3 % p/v de transcutol;

2 % de alcohol oleílico; y, agua c.s.p. 100%.

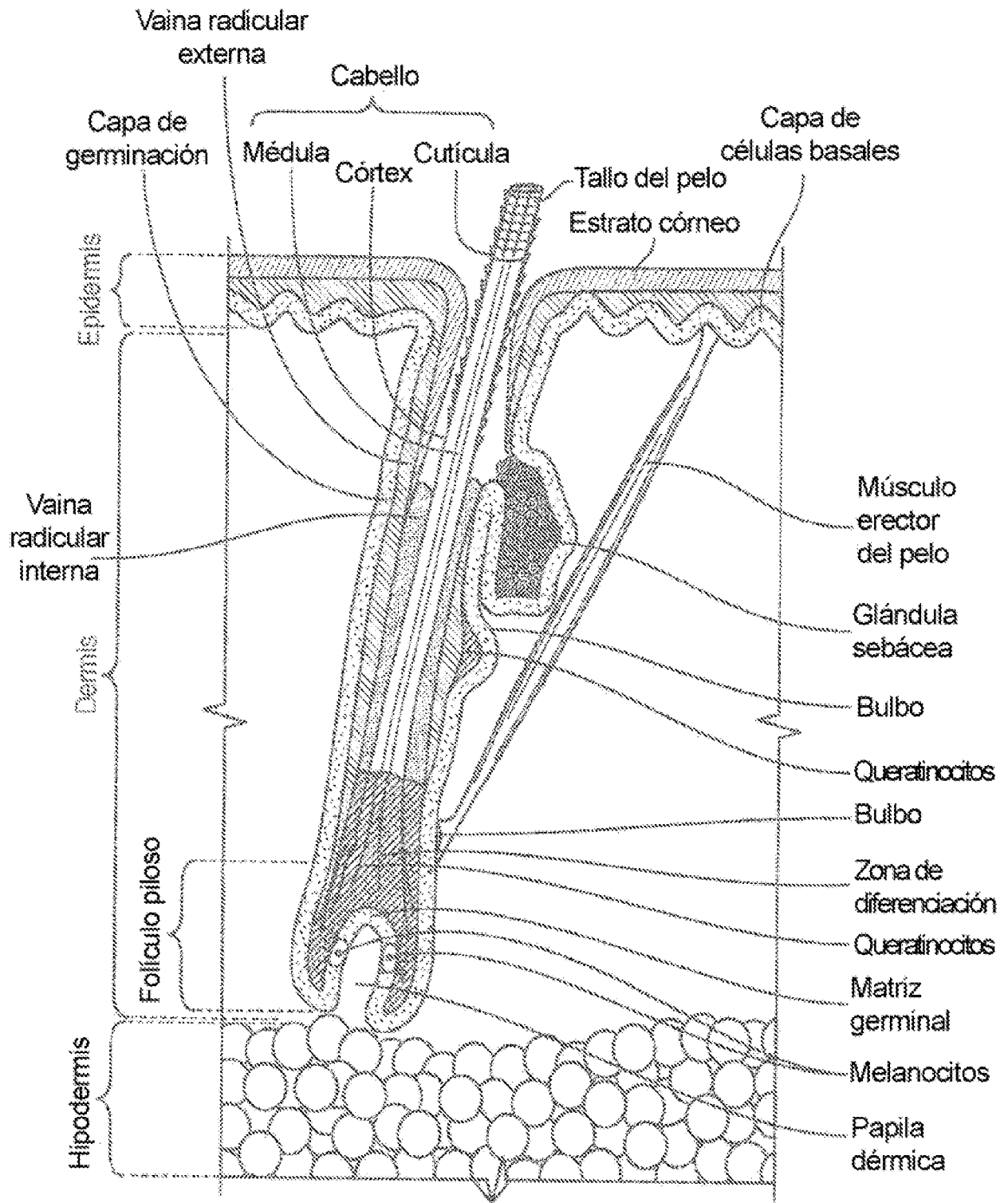


FIG. 1

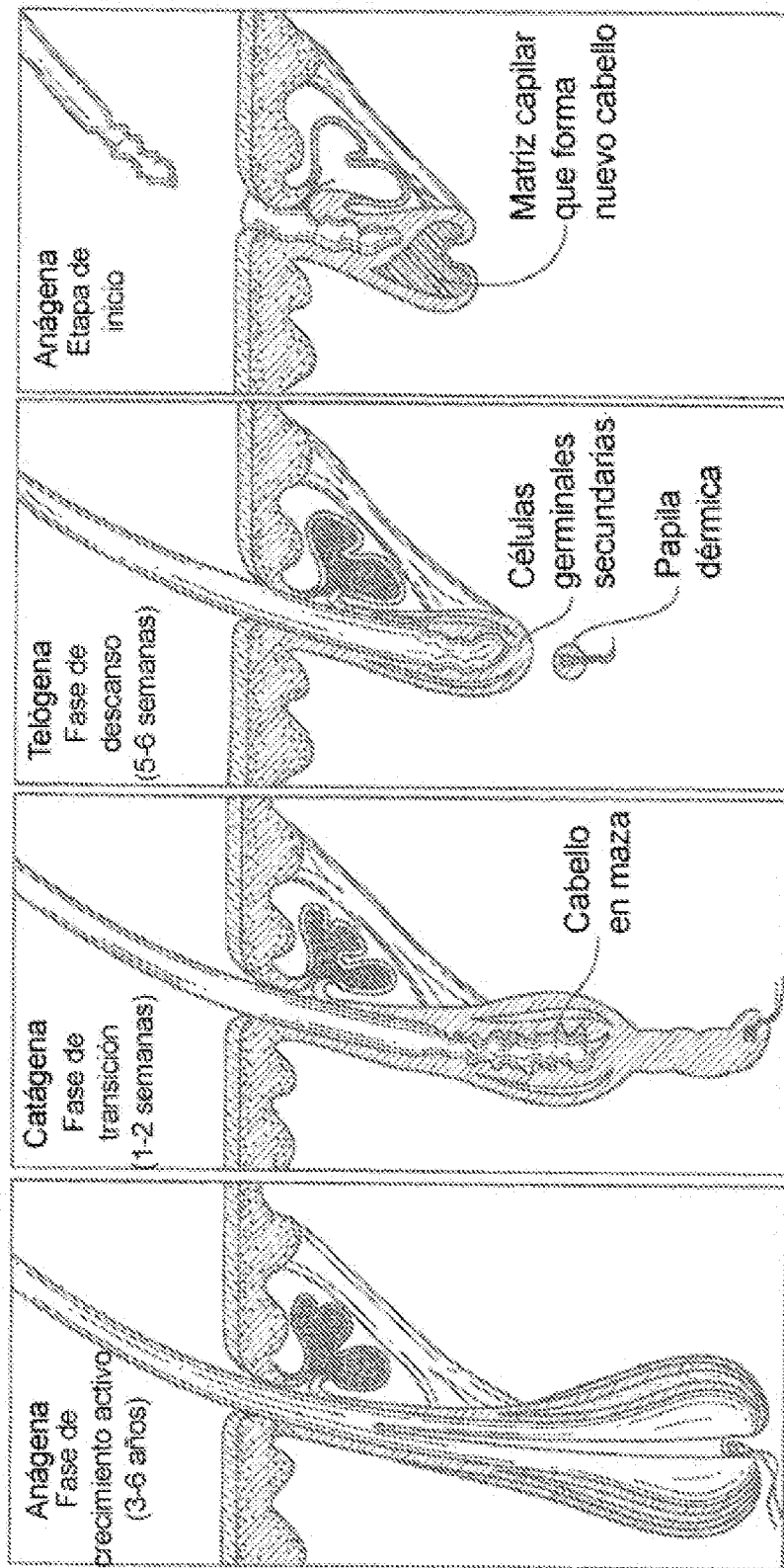


FIG. 2

MECANISMO DE ACCIÓN

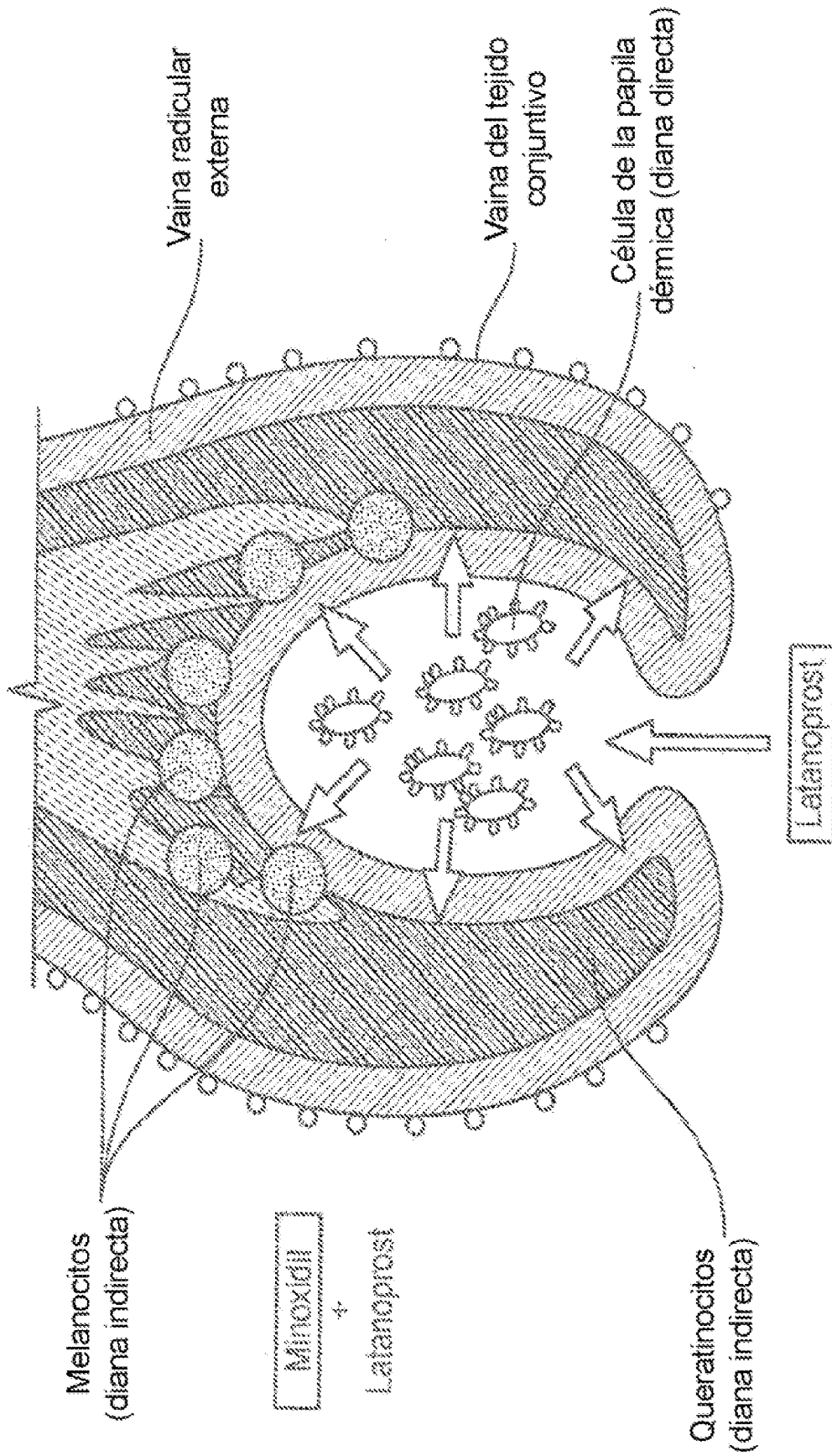


FIG. 3

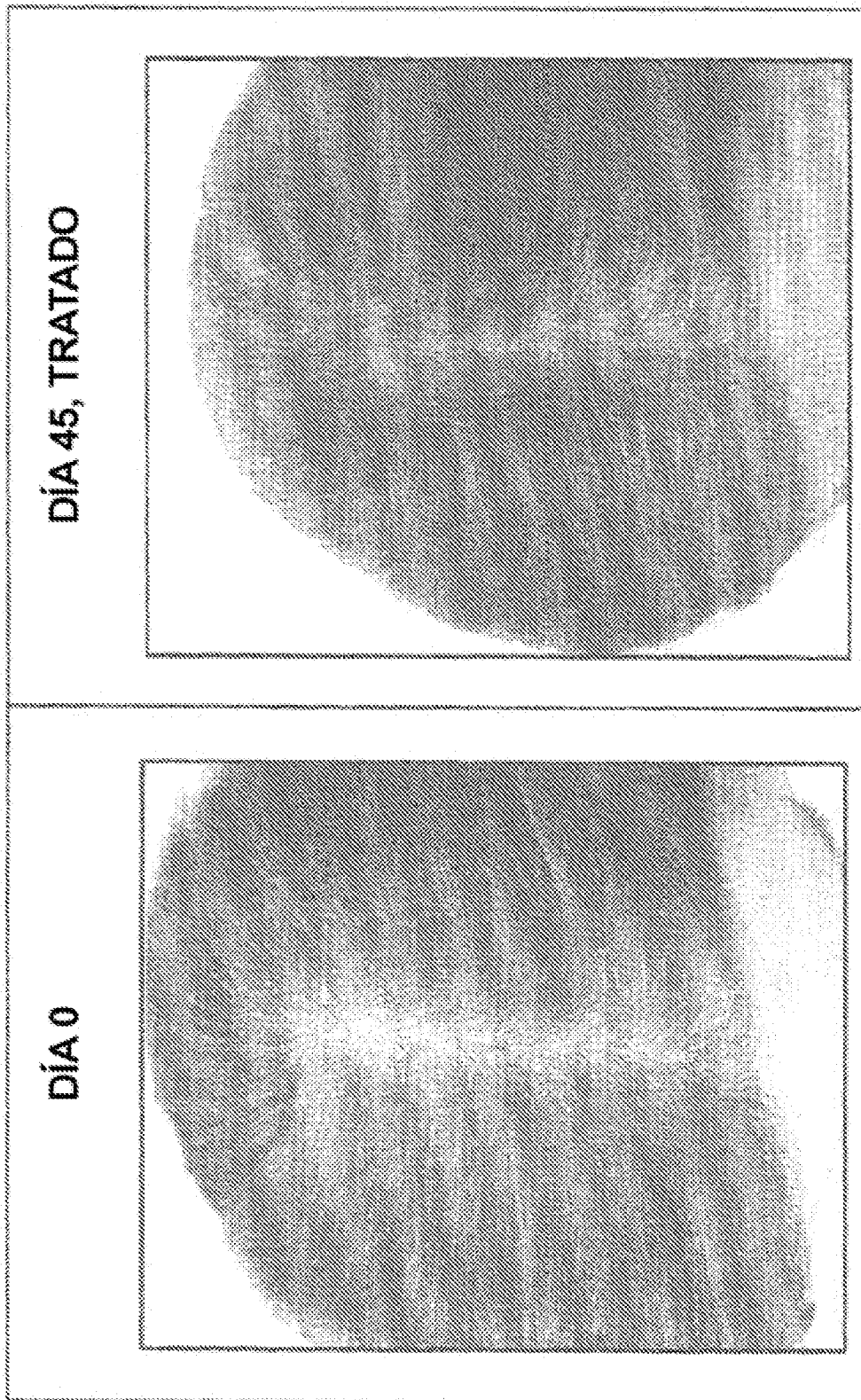


FIG. 4

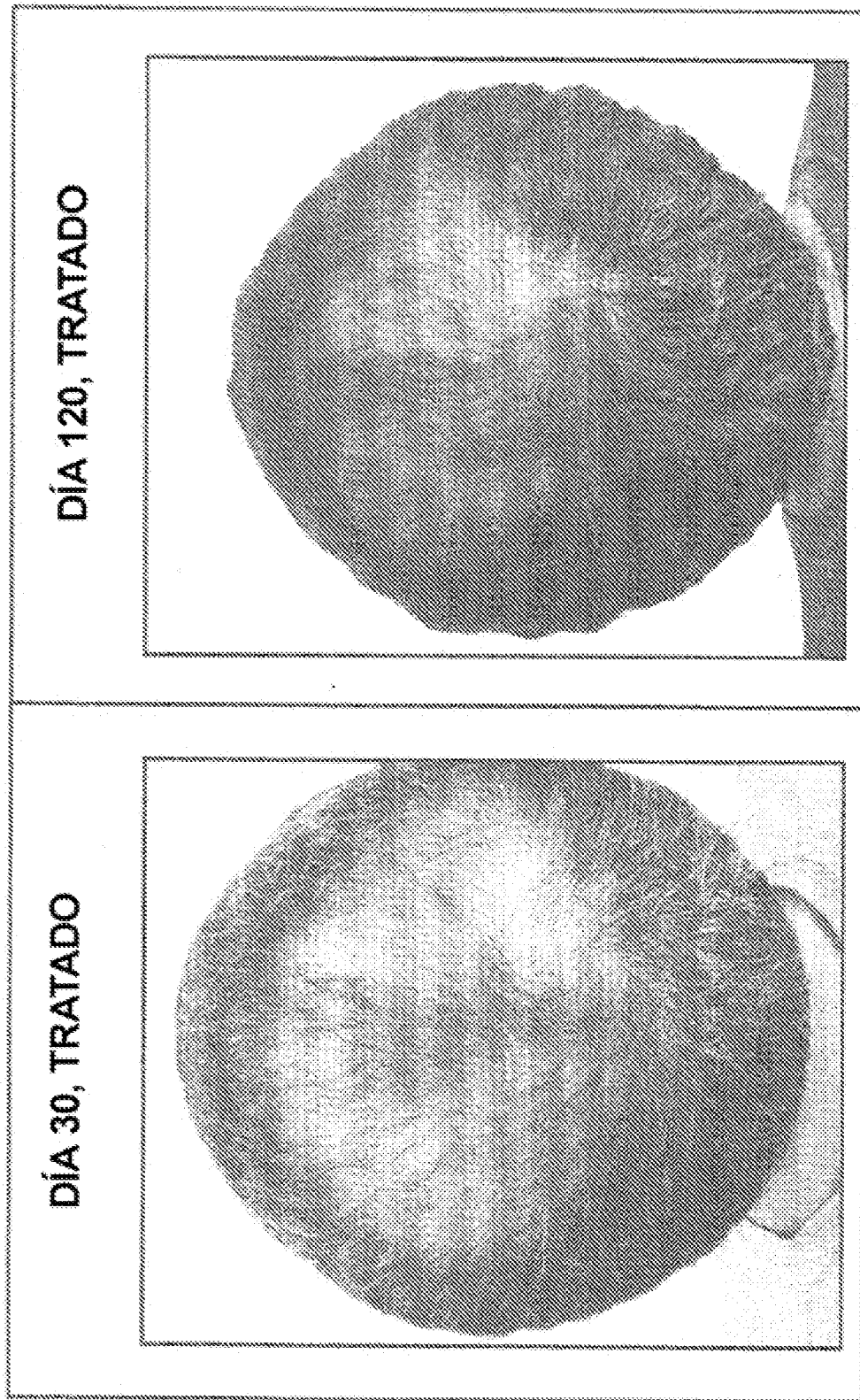


FIG. 5