



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 856**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99914373 .8**

86 Fecha de presentación : **20.04.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1073439**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2001**

54 Título: **Composición farmacéutica.**

30 Prioridad: **22.04.1998 AU PP3107/98**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **Connetics Australia Pty. Limited**
8 Macro Court
Rowville, Victoria 3178, AU

72 Inventor/es: **Wai-Chiu So, Tony;**
Deo, Peter, Paul y
Tait, Russell, John

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Composición farmacéutica.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones. La invención se refiere asimismo a un procedimiento para la preparación de un aerosol espuma o espuma que comprende la activación de una composición farmacéutica de la invención. Además, la invención se refiere a la utilización de una composición farmacéutica tal como se define en las reivindicaciones para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la pérdida de pelo e indicaciones relacionadas en los humanos.

El derivado piperidinopirimidina utilizado en las formulaciones de la invención puede ser, por ejemplo, minoxidil o una de sus sales. El minoxidil es un ingrediente farmacéuticamente activo que presenta diversas indicaciones incluyendo la utilización como estimulador del crecimiento capilar.

El minoxidil presenta una baja solubilidad en agua y etanol y las preparaciones farmacéuticas comercializadas en la actualidad contienen sólo un porcentaje pequeño de minoxidil. Es decir, inferior al 5%.

Se han publicado en la técnica anterior, numerosas formulaciones que comprenden minoxidil incluyendo las patentes US nº 4.139.619, nº 4.820.512, nº 5.104.646, nº 5.225.189, nº 4.938.953, nº 4.596.812, nº 5.006.332, nº 5.156.836 y nº 5.643.942. Muchas de las formulaciones requieren (o pueden requerir cuando la cantidad de minoxidil es superior al 5%) un porcentaje muy grande (a veces en el intervalo comprendido entre 30 y 50%) de propilenglicol u otro producto glicol similar con el fin de mejorar la solubilidad del minoxidil. Debido a la viscosidad y a la falta de propilenglicol, unas cantidades elevadas de propilenglicol o agentes similares en una composición no resultan farmacéutica o cosméticamente elegantes y puede que no resulten aceptables por parte del consumidor. Además, unas concentraciones elevadas de propilenglicol pueden causar una irritación local e hipersensibilidad al aplicarlas sobre el cuero cabelludo.

El documento WO 97/12602 da a conocer la utilización de una vesícula de lípido como un liposoma para la administración de minoxidil.

El documento EP 0 211 268 A2 da a conocer unas formulaciones de liberación lenta de minoxidil que utilizan unos polianiones tales como poliestirenosulfonatos, sulfatos o fosfatos, polivinilsulfonatos, sulfatos o fosfatos y polidextransulfatos.

La patente US nº 5.183.817 da a conocer unas composiciones que comprenden retinoides y un compuesto de minoxidil para el tratamiento de patologías de la piel como la alopecia.

La patente US nº 4.886.067 da a conocer unas composiciones de sales del ácido oxiniácico de minoxidil.

El documento WO 83/02558 da a conocer unas composiciones que comprenden retinoides y un compuesto de minoxidil para el tratamiento de patologías de la piel tal como la alopecia y se relaciona con la patente US nº 5.183.817.

El documento JP-A-7048230 da a conocer un tónico capilar de minoxidil en el que el minoxidil se mezcla con una solución etanólica al 95%.

Por consiguiente representará un avance significativo en la técnica si se puede proporcionar una composición que permita la inclusión de un porcentaje aumentado del ingrediente activo, pero sin los inconvenientes asociados a una concentración elevada de propilenglicol.

Por ello, un objetivo de la presente invención consiste en superar, o por lo menos atenuar, una o más de las dificultades y deficiencias relacionadas con la técnica anterior. Estos y otros objetivos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción siguiente.

55 **Sumario de la invención**

Por consiguiente, la presente invención en un primer aspecto proporciona una composición farmacéutica para la administración tópica que comprende

por lo menos el 5% en peso, basado en el peso total de la composición de un derivado de piperidinopirimidina o su sal farmacéuticamente aceptable;

un ácido mineral o un ácido orgánico en el que el ácido orgánico se selecciona de entre el grupo constituido por ácido acético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido maleico y ácido láctico;

una composición de solvente que incluye agua y etanol en un intervalo de 1:1 a 1:3 en volumen y un cosolvente seleccionado de entre uno o más del grupo constituido por alcoholes aromáticos y polihídricos; en la que cuando el cosolvente incluye propilenglicol, está presente en una cantidad inferior a aproximadamente el 10% en peso;

ES 2 268 856 T3

en la que el ácido se añade en una cantidad suficiente para proporcionar a la composición un pH aparente de 5,0 hasta 7,0.

Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que mediante el ajuste de la concentración de ácido de la composición la solubilidad de los derivados piperidinopirimidina puede incrementarse significativamente sin la necesidad de utilizar grandes cantidades de propilenglicol u opcionalmente mediante la exclusión junto con el propilenglicol. Por consiguiente la cantidad total de un derivado piperidinopirimidina en la composición se puede incrementar significativamente. En una forma preferida, el derivado piperidinopirimidina está presente en unas cantidades del 5 al 25% en peso, preferentemente del 5 al 15% en peso, más preferentemente del 7,5 al 12% en peso.

Preferentemente el derivado piperidinopirimidina es minoxidil. Preferentemente el monoxidil está presente en forma de una sal. La sal puede incluir acetato, citrato, succinato, benzoato, clorhidrato, sulfato, fosfato o lactato. Preferentemente se utiliza una sal acetato o lactato de monoxidil. Las sales acetato o lactato pueden mostrar una solubilidad aumentada y mejoran la capacidad de incorporar unas cantidades aumentadas del derivado piperidinopirimidina a la composición.

El ácido se añade en una cantidad suficiente para proporcionar un pH aparente a la composición de entre 5,0 y 7,0, más preferentemente entre 6,0 y 6,5. Se puede utilizar cualquier ácido mineral adecuado para ajustar el pH, tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, de los ácidos orgánicos que se pueden utilizar se prefiere el ácido acético o ácido láctico.

En una forma preferida, el ácido está presente a un nivel que proporciona por lo menos un ácido 0,01 Normal. Alternativamente, el ácido está presente en una cantidad igual, o superior a, la cantidad del derivado piperidinopirimidina en unas cantidades Normales.

La proporción de agua a etanol es de 1:1 hasta 1:3 en volumen.

Preferentemente, el cosolvente incluye el alcohol bencílico. El alcohol bencílico puede estar presente en unas cantidades de 2,5 al 95% en peso, preferentemente del 5% al 40% en peso, basado en la cantidad total de la composición farmacéutica.

Alternativamente, o además del cosolvente puede incluir un alcohol polihídrico, por ejemplo un poliol seleccionado de entre el grupo constituido por 1,3-butilenglicol, propilenglicol, preferentemente glicol 200 (PEG 200), polietilenglicol 400 (PEG 400), hexilenglicol y dipropilenglicol o glicerol. Cuando el propilenglicol está presente, puede estar en unas cantidades del 10% en peso o inferior, preferentemente el 5% en peso o inferior.

En unas composiciones que comprenden el 5% de minoxidil o superior, resulta preferible incluir alcohol bencílico en la composición. El alcohol bencílico puede estar presente en unas cantidades de hasta el 85% en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica.

En una forma preferida el sistema cosolvente incluye agua y alcohol bencílico en el que el alcohol bencílico está presente en una cantidad del 40 al 100% en peso, basado en el peso total del sistema cosolvente.

En una forma de realización preferida el agua está presente en una cantidad no superior al 60% en peso.

En un aspecto preferido, la composición farmacéutica incluye del 5 al 12% en peso, basado en el peso total de la composición, de minoxidil o de una sal ácida de minoxidil; del 88 al 95% en peso de una composición de solvente que incluye del 10 al 70% de etanol, del 2,5 al 85% en peso de alcohol bencílico y menos del 10% en peso de propilenglicol.

La presentación final de la composición puede ser una preparación farmacéutica tópica adecuada y puede incluir soluciones, lociones, ungüentos, aerosoles espuma, espuma, vaporizadores, champú y/o acondicionadores, geles, cremas, pastas u otras preparaciones conocidas en la técnica. La composición puede incluir otros ingredientes tales como conservantes, tampones, estabilizadores, propelentes y similares.

Preferentemente la composición farmacéutica es una composición de aerosol espuma. La composición de aerosol espuma puede incluir un propelente adecuado, por ejemplo los hidrocarburos o clorofluorocarburos. Alternativamente, la composición farmacéutica puede ser una composición en gel. La composición en gel puede incluir un agente gelificante adecuado, p. ej. un derivado de celulosa. Una hidroxipropilcelulosa, por ejemplo la que se vende bajo el nombre comercial Klucel M, ha resultado adecuada.

Cuando se utiliza una composición en aerosol, la formulación de aerosol debe ser homogénea, un sistema de emulsión acuosa-alcohólica. Al actuar la formulación de aerosol produce una espuma estabilizada, homogénea y expandible que se rompe fácilmente al aplicar una fuerza. Una composición de este tipo es referida a veces como un "aerosol espuma".

En otro aspecto preferido, la composición farmacéutica según la presente invención puede incluir además una cantidad eficaz de un agente que penetra en la piel.

ES 2 268 856 T3

Los agentes que penetran en la piel adecuados incluyen los alcoholes tales como dodecanol y alcohol oleico, aminoras tales como isopropilamina, diisopropilamina, trietilamina, trietanolamina, diisopropanolamina y etilendiamina; ácidos carboxílicos, tales como el ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico, ésteres tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dibutilo, benzoato de butilo y caprato de etilo; y otros tales como Azone, N-metilpirrolidona, sales biliares y urea.

Todas las composiciones de la presente memoria deben ser activadas utilizando unos propelentes conocidos *per se* en los ámbitos farmacéutico y cosmético. Tales propelentes incluyen hidrocarburos tales como propano, isobutano o dimetiléter y clorofluorocarburos tales como P-12, P114 y sus mezclas al 40:60.

En la composición farmacéutica según la presente invención, además de los componentes esenciales anteriores, se pueden formular los componentes con fines generales utilizados en las composiciones para el tratamiento capilar, dentro de un intervalo que no perjudica el efecto de la presente invención, incluyendo vitaminas tales como vitamina B₆, vitamina E y sus derivados y biotina; agentes para la regeneración capilar o ayudas para la regeneración capilar tales como el ácido pantoténico y sus derivados, ácido glicirrético y sus derivados, ésteres del ácido nicotínico tales como nicotinato de bencilo, ciclosporinas, cloruro de carpronio, cefarantina, oxendolona, diazóxido, minoxidil y etinilesteradiol, agentes antibacterianos tales como hinokitiol, hexaclorofeno, fenol, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, ácido undecilénico, triclorocarbanilida y bitionol; agentes refrigerantes tales como mentol, fármacos tales como el ácido salicílico, cinc y sus derivados, y ácido láctico y sus ésteres de alquilo, aminoácidos tales como arginina, componentes aceitosos tales como aceite de oliva, escualeno, parafina líquida, miristato de isopropilo, ácidos grasos de cadena larga y alcoholes de cadena larga; perfumes, antioxidantes, absorbentes de rayos UV, tintes, humectantes, agentes espesantes; perfumes, aditivos colorantes y similares.

En otro aspecto adicional de la presente invención se proporciona una utilización de la composición como se define en las reivindicaciones para la preparación de un medicamento, para el tratamiento de la pérdida del pelo y las indicaciones relacionadas en los humanos.

La pérdida del pelo se puede relacionar con cualquier forma de alopecia incluyendo el patrón de alopecia masculina. Las indicaciones relacionadas incluyen el debilitamiento de la fuerza del pelo, pérdida del color del pelo y similares.

Preferentemente, el componente farmacéuticamente activo incluye minoxidil o una sal de minoxidil, más preferentemente una sal de acetato, succinato o citrato de minoxidil.

Más preferentemente la composición farmacéutica incluye del 5 al 12% en peso, basado en el peso total de la composición, de minoxidil o de una sal ácida de minoxidil; del 88 al 95% en peso de una composición de solvente que incluye del 10 al 70% de etanol, del 2,5 al 85% en peso de alcohol bencílico y menos del 10% en peso de propilenglicol.

La presente invención se describirá con mayor detalle a continuación haciendo referencia a las figuras y ejemplos siguientes. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción siguiente es únicamente ilustrativa y no limitativa de la invención descrita anteriormente.

En cada uno de los ejemplos siguientes es necesario añadir una cantidad adecuada de ácido para asegurar la normalidad de ácido equivalente. La técnica estándar para tal ajuste es medir el pH aparente de la solución.

En los ejemplos, el pH aparente de cada formulación se midió una vez se ha preparado. El pH medido se tomó como el pH aparente debido a la elevada proporción de modificadores orgánicos en las formulaciones. Típicamente, se puede utilizar en la formulación ácido acético glacial al 0,5% (p/p) (0,1 M), que puede compararse a un pH de 1,0 en un sistema acuoso cuando no contribuyen otros componentes al pH de la solución.

Ejemplo 1

Solución tópica de minoxidil al 5% sin propilenglicol

55	Minoxidil	5,00%
	Etanol	60,3%
	Polisorbato 60	0,4%
60	Polioxietileno lauril alcohol	1,00%
	Ácido acético	0,6
	Agua purificada	hasta total de 100%

65 El pH aparente de la solución formulada final se midió a 6,24.

ES 2 268 856 T3

Ejemplo 2

Aerosol espuma tópica de minoxidil al 5% para el tratamiento capilar

5	Minoxidil	5,00%
	Alcohol cetílico	2,20%
	Alcohol estearílico	1,00%
	Etanol	51,8
10	Polisorbato 60	0,4%
	Polioxietileno lauril alcohol	1,00%
	Propilenglicol	5,00%
	Propelente P75	4,30%
15	Ácido acético	c.s.p pH 6,0
	Agua purificada	hasta total de 100%

Ejemplo 3

20 *Loción tópica de minoxidil al 8% para el tratamiento capilar*

	Minoxidil	8,00%
25	Etanol	50,50%
	Polisorbato 60	0,4%
	Polioxietileno lauril alcohol	1,00%
	Ácido nítrico	c.s.p pH 6,0
	Propilenglicol	7,30%
30	Alcohol bencílico	5,00%
	Agua purificada	hasta total de 100%

35 Ejemplo 4

Solución tópica de minoxidil al 8% (p/p)

	Minoxidil	8,0%
40	Etanol	50,5%
	Crillet 3	0,4%
	Teric 12A4	1,0%
	Ácido acético glacial	0,3%
45	Propilenglicol	7,5%
	Alcohol bencílico	5,0%
	Agua purificada	hasta total de 100%

50 El pH aparente de la solución formulada final se midió a 6,24.

Ejemplo 5

55 *Loción tópica de minoxidil al 10% para el tratamiento capilar*

	Minoxidil	10,00%
	Etanol	48,0%
	Polisorbato 60	0,4%
60	Polioxietileno lauril alcohol	1,00%
	Ácido acético	c.s.p pH 6,0
	Propilenglicol	10,0%
	Alcohol bencílico	5,00%
65	Agua purificada	hasta total de 100%

ES 2 268 856 T3

Ejemplo 6

Loción tópica de minoxidil al 10% para el tratamiento capilar

5	Minoxidil	10,00%
	Etanol	47,50%
	Polisorbato 60	0,4%
	Polioxietileno lauril alcohol	1,00%
10	Ácido acético	c.s.p pH 6,0
	Alcohol bencílico	15,00%
	Agua purificada	hasta total de 100%

15 Ejemplo 7

Solución tópica de minoxidil al 10% (p/p)

20		Formulación 3a	Formulación 3b
	Minoxidil	10,00%	10,00%
	Etanol	46,80%	44,20%
	Crillet 3	0,4%	0,4%
25	Teric 12A4	1,0%	1,0%
	Ácido acético glacial	1,0%	0,3%
	Propilenglicol	10,0%	nada
	Alcohol bencílico	5,00%	2,00%
30	Agua purificada	hasta total de 100%	hasta total de 100%

El pH aparente de las soluciones formuladas finales se midió a 6,0 y 6,5 para las formulaciones 3a y 3b, respectivamente.

35

Ejemplo 8

Loción tópica de minoxidil al 11% para el tratamiento capilar

40	Minoxidil	11,00%
	Etanol	44,20%
	Polisorbato 60	0,4%
	Polioxietileno lauril alcohol	1,00%
45	Ácido acético	c.s.p pH 6,0
	Alcohol bencílico	20,00%
	Agua purificada	hasta total de 100%

50

Ejemplo 9

Loción tópica de minoxidil al 12% para el tratamiento capilar

55	Minoxidil	12,00%
	Etanol	42,7%
	Polisorbato 60	0,4%
	Polioxietileno lauril alcohol	1,00%
60	Ácido acético	c.s.p pH 6,0
	Alcohol bencílico	20,00%
	Agua purificada	hasta total de 100%

65

ES 2 268 856 T3

Ejemplo 10

Loción tópica de minoxidil al 12% para el tratamiento capilar

5	Minoxidil	12,00%
	Etanol	42,7%
	Polisorbato 60	0,4%
	Polioxietileno lauril alcohol	1,00%
10	Ácido acético	c.s.p pH 6,0
	Alcohol bencílico	10,00%
	Propilenglicol	10,00%
	Agua purificada	hasta total de 100%

15

Ejemplo 11

Loción tópica de minoxidil al 12% para el tratamiento capilar

20	Minoxidil	12,00%
	Etanol	42,7%
	Polisorbato 60	0,4%
	Polioxietileno lauril alcohol	1,00%
25	Ácido acético	c.s.p pH 6,0
	Alcohol bencílico	15,00%
	Propilenglicol	5,00%
30	Agua purificada	hasta total de 100%

Parece que no existe un resultado obvio de estabilidad bruta asociada a alguna de las formulaciones. Los niveles de minoxidil se ensayaron en las formulaciones 1 y 3ª después de ser almacenados durante uno y tres meses a una temperatura de 4°C y 50°C. No se observó ninguna pérdida medible de la potencia.

35

Se preparó un gel acuoso mediante la adición de 0,75% (p/p) de Klucel M (hidroxipropilcelulosa) al Ejemplo 4. Se midió la viscosidad del gel.

Ejemplo 12

40

Se llevaron a cabo investigaciones para determinar cuál de los componentes presentes en el Ejemplo 7 (solución de minoxidil al 10%(p/p)) contribuían a la solubilización del minoxidil. La investigación se dividió en tres secciones:

- Efecto del cosolvente
- Efecto del pH
- Efecto de la sal

45

50

La determinación de la solubilidad implicó la preparación de soluciones saturadas de minoxidil en el medio de interés. Dichas soluciones se filtraron después (0,45 μ m) y se analizaron frente a una curva estándar mediante espectroscopia UV directa.

Solubilidad acuosa no tamponada del minoxidil

55

Se encontró que la solubilidad acuosa de minoxidil era de 2,2 mg/ml.

Efecto del cosolvente

60

Se determinó la solubilidad del minoxidil en cada uno de los cosolventes, alcohol bencílico, glicerol, propilenglicol y etanol. Adicionalmente, se determinó la solubilidad del minoxidil en soluciones al 10% (p/p) de cada uno de los cosolventes, etanol, propilenglicol y glicerol en agua. Se utilizó una solución de alcohol bencílico al 4% ya que se encontró que constituía el límite de la solubilidad del alcohol bencílico en agua. La tabla siguiente resume los resultados de dichos estudios:

65

ES 2 268 856 T3

Muestra	Solubilidad minoxidil (mg/ml)
Alcohol bencílico	125,1
Glicerol	47,3
Propilenglicol	86,9
Etanol	18,8
Etanol / agua al 10% (p/p)	3,4
Propilenglicol / agua al 10% (p/p)	3,0
Alcohol bencílico / agua al 4% (p/p)	4,5
Glicerol / agua al 10% (p/p)	2,7

Los análisis indicaron que de los sistemas estudiados sólo la utilización del alcohol bencílico puro puede dar como resultado la solución de minoxidil al 10% (p/p).

Efecto del pH aparente

Se llevaron a cabo intentos para preparar unas soluciones saturadas de minoxidil en unos tampones de acetato a unos pHs aparentes de 2,5; 3,5; 4,6; 5,0 y 6,0. Las soluciones saturadas se consiguieron con los pHs por encima del pKa del minoxidil (4,61), los resultados de los cuales se resumen en la tabla siguiente.

pH	Solubilidad del minoxidil (mg/ml)
6,0	2,5
5,0	4,1
4,6	11,3

No fue posible determinar los límites de solubilidad del minoxidil a unos pHs inferiores a su pKa, ya que se encontró que el minoxidil era extremadamente soluble en un medio ácido y el tampón utilizado presentaba una capacidad insuficiente para evitar el desvío del pH observado con las adiciones de minoxidil en la solución. La concentración máxima de minoxidil estudiada fue de 22 mg/ml y se halló que era completamente soluble en unas soluciones con pH 2,5 y 3,5 a dicha concentración. La tabla siguiente indica la solubilidad máxima que se debe esperar en un medio acuoso ácido sabiendo que la solubilidad de la forma básica de minoxidil es de 2,2 mg/ml y suponiendo una solubilidad infinita para la forma ácida de minoxidil.

pH	Solubilidad del minoxidil (mg/ml)
3,6	22,0
3,0	87,6
2,6	220,0
2,0	876,0

Efecto de la sal

Se utilizó para estos estudios el minoxidil base con la sal adecuada (acetato o clorhidrato) formada *in situ*. Tal como se ha expuesto anteriormente la utilización de unos tampones acetato de pH bajo incrementó significativamente la solubilidad del minoxidil.

ES 2 268 856 T3

Se descubrió que los factores importantes que afectan a la solubilización del minoxidil en un entorno acuoso son:

El tipo y proporción de cosolventes presente en la formulación

5 El pH de la solución formulada final

La cantidad de minoxidil utilizada

10 La forma ácida del minoxidil se ha mostrado más soluble en un entorno acuoso. La utilización de cosolventes ha demostrado que mejora la solubilidad de la base libre de minoxidil. Los cosolventes también pueden mejorar la solubilidad de la forma ácida. La utilización de una sal adecuada mejora la solubilidad de la forma ácida del minoxidil. Por lo tanto, se puede utilizar una combinación de estos tres factores para optimizar la solubilidad del minoxidil en una formulación basada en una solución tópica.

15 Todos los ejemplos anteriores se almacenaron a temperatura ambiente y no se observó ni cristalización ni precipitación durante por lo menos 10 días.

20 Por favor, fijarse que los porcentajes se basan en el peso total de la composición excepto que se especifique de otro modo.

También debe entenderse que el término “comprende” (o sus variantes gramaticales) tal como se utiliza en la presente memoria es equivalente al término “incluye” y no debe considerarse que excluye la presencia de otros elementos o características.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la administración tópica que comprende por lo menos 5% en peso, basado en el peso total de la composición de un derivado piperidinopirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
un ácido mineral o un ácido orgánico en el que el ácido orgánico se selecciona de entre el grupo constituido por ácido acético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido maleico y ácido láctico;
una composición solvente que incluye agua y etanol en un intervalo de 1:1 a 1:3 en volumen y un cosolvente seleccionado de entre uno o más del grupo constituido por alcoholes aromáticos y polihídricos; en el que cuando el cosolvente incluye propilenglicol, está presente en una cantidad de menos de aproximadamente 10% en peso;
en el que el ácido se añade en una cantidad suficiente para proporcionar un pH aparente a la composición de 5,0 a 7,0.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el derivado piperidinopirimidina está presente en una cantidad de 5 a 25% en peso, basada en el peso total de la composición farmacéutica.
3. Composición según la reivindicación 2, en la que el derivado piperidinopirimidina está presente en una cantidad de 7,5 a 12% en peso, basada en el peso total de la composición farmacéutica.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el derivado piperidinopirimidina es minoxidil o una sal del mismo.
5. Composición según la reivindicación 4, en la que el derivado piperidinopirimidina es acetato, citrato, succinato, benzoato, clorhidrato, sulfato, fosfato o lactato de minoxidil.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el ácido incluye ácido láctico o acético.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición se ha activado para formar una espuma o un aerosol espuma.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición se ha activado mediante un propelente hidrocarburo para formar una espuma o un aerosol espuma.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el sistema de la composición de solvente incluye agua y alcohol bencílico en la que el alcohol bencílico está presente en una cantidad de 40 a 100% en peso basado en el peso total del sistema cosolvente.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el agua está presente en una cantidad no superior a 60% en peso basado en el peso total del sistema cosolvente.
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el cosolvente incluye un alquilenoglicol.
12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el alquilenoglicol se selecciona de entre uno o más del grupo constituido por glicerol, 1,3-butileno o propilenglicol.
13. Composición según la reivindicación 1, en la que el ácido está presente a un nivel que proporciona por lo menos un ácido 0.01 Normal.
14. Composición según la reivindicación 1, en la que el ácido está presente a una cantidad igual o superior a la cantidad de derivado piperidinopirimidina en unas cantidades Normales.
15. Composición según la reivindicación 8, en la que el propelente hidrocarburo es propano o isobutano.
16. Composición según la reivindicación 4, en la que el componente farmacéuticamente activo es una sal de minoxidil.
17. Composición según la reivindicación 16, en la que la sal de minoxidil es una sal acetato o lactato de minoxidil.
18. Composición según la reivindicación 1, que incluye de 5 a 12% en peso, basado en el peso total de la composición, de minoxidil o de una sal ácida de minoxidil;

ES 2 268 856 T3

88 a 95% en peso de una composición de solvente que incluye

10 a 70% en peso de etanol,

5 2,5 a 85% en peso de alcohol bencílico;

y menos de 10% en peso de propilenglicol.

10 19. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho ácido es un ácido mineral seleccionado de entre el grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico.

20. Procedimiento para la producción de un aerosol espuma o espuma que comprende la activación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 con un propelente.

15 21. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la pérdida de pelo e indicaciones en humanos relacionadas.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65