

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090122** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.04.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/473* (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 8/63 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.06.18

(54) **КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДУТАСТЕРИДА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **201741024368**

(32) **2017.07.11**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2018/054453**

(87) **WO 2019/012353 2019.01.17**

(71) Заявитель:
ШИЛПА МЕДИКЕА ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
**Раджендар Медишетти,
Агадихирематх Тхиппесвами, Редди
Сриниваса, Шивакумар Прадип (IN)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композиции для местного применения для предотвращения выпадения волос, андрогенной алопеции (АА) и стимуляции роста волос, содержащей дутастерид. Композиция для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает равные или превосходящие эффекты предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос при применении гораздо меньшей дозы, чем традиционные композиции (лекарственная форма для перорального применения), в которых применяют финастерид и дутастерид.

A1

202090122

202090122

A1

КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ДУТАСТЕРИДА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к композициям для местного применения для предотвращения выпадения волос, андрогенной алопеции и стимуляции роста волос, содержащим ингибиторы 5 α -редуктазы, в частности дутастерид. Настоящее изобретение также включает способ получения таких композиций для местного применения и способы их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с исследованиями, которые проводили до настоящего времени, было обнаружено, что причины выпадения волос включают нарушения эндокринной системы, такие как гормональный дисбаланс; избыточное образование кожного сала, вызванное нарушениями кровеносной системы, такими как аутоиммунные нарушения нервной системы, нарушения кровообращения; недостаток питательных веществ у корней волос, виды аллергии, бактериальные инфекции, генетические факторы, психологический стресс, факторы окружающей среды, такие как атмосферное загрязнение или продукты питания и старение и т. д.

Продукты, которые продают в качестве средств для стимуляции роста волос или средств для предотвращения выпадения волос, в отношении волос включают эффекты, в отношении индуцирования периода роста, эффекты в отношении увеличения периода роста волос, эффекты в отношении ингибирования 5 α -редуктазы, эффекты в отношении стимуляции кровообращения, антисептические эффекты, эффекты против перхоти, увлажняющие эффекты, антиоксидантные эффекты и т.д., но эффекты предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос традиционными средствами являются недостаточными.

Мужская форма алопеции зависит от мужских гормонов и, таким образом, непосредственно связана с количеством мужских гормонов. 5 α -редуктаза представляет собой фермент, который отвечает за превращение тестостерона, мужского полового

гормона, в дигидротестостерон (DHT). DHT представляет собой андрогенное соединение, которое вызывает гиперандрогенные состояния, такие как увеличение простаты у мужчин, прогрессирующее с возрастом, называемое «доброкачественной гиперплазией предстательной железы». Другое последствие повышенных уровней DHT включает андрогенную алопецию (АА), которую обычно называют «мужской формой облысения». Причиной мужской формы алопеции является синтез избыточного DHT под действием 5 α -редуктазы, и, таким образом, можно основательно и эффективно предотвратить и вылечить мужскую форму алопеции путем ингибирования активности 5 α -редуктазы.

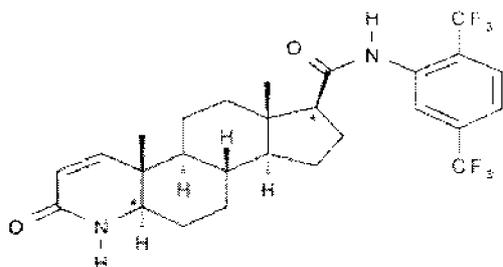
В настоящее время Управлением США по контролю продуктов питания и лекарственных средств одобрено два средства лечения андрогенной алопеции (АА) у мужчин: миноксидил для местного применения и финастерид для перорального применения. В то время как миноксидил (имеющий химическое название 6-пиперидин-1-илпиримидин-2,4-диамин-3-оксид) представляет собой артериальный вазодилататор, финастерид представляет собой ингибитор 5 α -редуктазы типа II.

Миноксидил разрабатывали с целью снижения артериального давления у пациента, имеющего повышенное артериальное давление, но он наиболее широко применяется в качестве лекарственного средства для роста волос, поскольку его применение изменилось из-за побочных эффектов в виде роста волос, возникающих во время применения. Механизм действия миноксидила до конца не выяснили. Однако механизм действия миноксидила объясняли гипотезой о том, что миноксидил увеличивает приток крови к фолликулам, вызывая увеличение кровотока, таким образом стимулируя рост волос, и гипотезой о том, что миноксидил действует непосредственно на фолликулярный эпителий со стимуляцией роста волос. Однако восстановители для волос, содержащие миноксидил, необходимо применять несколько раз в сутки для поддержания эффекта роста волос, что является очень затруднительным и об этом легко забыть. Следовательно, во многих случаях эффект роста волос не достигается в достаточном объеме из-за нерегулярного применения и произвольного досрочного завершения лечения.

Финастерид представляет собой лекарственное средство, которое ингибирует 5 α -редуктазу типа II, которая превращает тестостерон, один из мужских гормонов, в DHT, который вызывает выпадение волос. 1 мг финастерида для перорального применения вызывает возможные побочные эффекты со стороны половой системы,

которые проявляются для мужской формы алопеции даже после прекращения применения. Поэтому USFDA рекомендовал внимание медицинских работников и пациентов В результате изучения постмаркетинговых случаев, зарегистрированных в системе отчетов о нежелательных явлениях FDA (AERS), и баз данных безопасности представленных на рынке продуктов, было установлено, что некоторые побочные эффекты, связанные с половой функцией (такие как гиполибидомия, нарушения эякуляции, оргазмические нарушения и т. д.), продолжают даже после прекращения применения.

Еще одним соединением в классе ингибиторов 5 α -редуктазы является дутастерид. Дутастерид имеет химическое название (5 α ,17 β)-N-{2,5-бис(трифторметил)фенил}-3-оксо-4-азаандрост-1-ен-17-карбоксамид. Структурная формула представлена ниже.



Дутастерид представляет собой синтетическое 4-азастероидное соединение, которое является селективным ингибитором изоформ стероидной 5 α -редуктазы (5 α R) как типа I, так и типа II, внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в 5 α -дигидротестостерон (DHT), и показан для лечения симптоматической доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPH) у мужчин. Фармацевтический продукт, содержащий дутастерид в качестве активного ингредиента, является коммерчески доступным как AVODART®, который одобрен USFDA от GlaxoSmithKline, в форме мягких желатиновых капсул для перорального введения и содержащий 0,5 мг активного ингредиента. Дутастерид для перорального применения был одобрен Министерством безопасности продуктов питания и лекарственных средств Южной Кореи для лечения мужской формы облысения (андрогенной алопеции) в дозе 0,5 мг один раз в сутки.

Дутастерид является высоколипофильной молекулой (Log P=6,8). Он является нерастворимым в воде, растворимым в этаноле, метаноле и полиэтиленгликоле 400. Абсолютная биологическая доступность дутастерида, вводимого перорально,

составляет всего приблизительно 60% (40%-94%). Некоторые из известных подходов для улучшения характеристик растворимости и биологической доступности лекарственных соединений включают образование соли, уменьшение размера частиц, регулирование pH, применение поверхностно-активных веществ, комплексы включения с циклодекстринами, применение масляных составов, применение самоэмульгирующихся систем доставки лекарственного средства, образование совместных осадков с гидрофильными полимерами и совместное размалывание с гидрофильными вспомогательными веществами, если называть несколько.

Ингибиторы 5 α -редуктазы блокируют превращение тестостерона в дигидротестостерон (DHT), сильный андроген. Системное введение ингибиторов 5 α -редуктазы подавляет уровень DHT в крови, таким образом существует вероятность побочных эффектов со стороны половой системы. Финастерид и дутастерид для перорального применения, одобренные в настоящее время для андрогенной алопеции, вызывают побочные эффекты со стороны половой системы при длительном применении.

В публикации заявки на патент США № 20100048598 раскрывается фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая дутастерид или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, его производное и фармацевтически приемлемый носитель и необязательно одно или более других фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Дополнительная публикация США '598 раскрывает фармацевтические композиции для местного применения, содержащие 0,5 вес. % дутастерида.

Настоящее изобретение было создано для решения указанных выше проблем предшествующего уровня техники, а целью настоящего изобретения является обеспечение композиции на основе дутастерида для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, которая имеет следующие преимущества.

1. Она обеспечивает эффекты предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, которые равны таковым у традиционных средств лечения (дутастерид и финастерид для перорального применения) или превышают их, несмотря на то, что применяемое количество дутастерида составляет менее половины, более предпочтительно менее двух пятых традиционных средств лечения (дутастерид и финастерид для перорального применения).

2. Системные побочные эффекты традиционных средств лечения (дутастерид и финастерид для перорального применения) практически отсутствуют.
3. Возможность эффективно предотвращать выпадение волос с самого начала лечения благодаря быстрому началу проявления эффекта; и также следующее.
4. Она обеспечивает практически 100% эффект у пациентов с выпадением волос, в отличие от традиционного назначения (дутастерид и финастерид для перорального применения), которое обеспечивает приблизительно 70% эффект.

ЦЕЛИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является обеспечение композиции для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, содержащей дутастерид или его фармацевтически приемлемую соль.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение композиции для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, содержащей дутастерид, где эффекты предупреждения выпадения волос и стимуляции роста волос равны таковым у традиционных средств лечения для перорального применения (финастерид для перорального применения и дутастерид для перорального применения) или превышают их, несмотря на то, что количество дутастерида намного меньше (менее половины, более предпочтительно менее двух пятых), чем количество традиционных средств лечения для перорального применения (финастерид для перорального применения и дутастерид для перорального применения).

Дополнительной целью настоящего изобретения является обеспечение композиции для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, содержащей дутастерид, где в композициях для местного применения применяется небольшое количество дутастерида и, таким образом, они имеют незначительные побочные эффекты, такие как гиполибидомия, импотенция, нарушение эякуляции и т. д. Кроме того, она может эффективно предотвратить выпадение волос с самого начала лечения из-за более быстрого начала проявления эффекта, чем при применении традиционного ингибитора 5 α -редуктазы для перорального применения (финастерид и дутастерид для перорального применения), и может обеспечивать эффект улучшения соблюдения режима лечения у пациентов. Кроме того она обеспечивает почти 100% эффект у пациентов с выпадением волос, в отличие от традиционного назначения,

которое эффективно только для приблизительно 70% пациентов с выпадением волос.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композиции для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, содержащей ингибиторы 5 α -редуктазы, особенно дутастерид или его фармацевтически приемлемые соли.

В вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции для улучшенной местной доставки дутастерида, включая его соли, сложные эфиры, изомеры, сольваты, гидраты и полиморфы.

Суточная доза дутастерида, содержащаяся в вводимом препарате для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,5 мг, предпочтительно приблизительно 0,25 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 0,2 мг; что предпочтительно составляет менее приблизительно половины и наиболее предпочтительно менее двух пятых дутастерида для перорального применения (0,5 мг), в настоящее время коммерчески доступного ингибитора 5 α -редуктазы (суточная доза коммерчески доступного дутастерида для перорального применения составляет 0,5 мг, а финастерида для перорального применения составляет 1 мг).

Настоящее изобретение предусматривает композицию для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, при этом композиция содержит дутастерид или его фармацевтически приемлемую соль, среднецепочечные триглицериды, касторовое масло и этанол, где дутастерид, содержащийся в композиции для местного применения, вводится в суточной дозе от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 мг.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение дополнительно предусматривает композицию для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, при этом композиция содержит от приблизительно 0,01 вес. % до приблизительно 0,06 вес. % дутастерида, от приблизительно 25 вес. % до приблизительно 35 вес. % среднецепочечных триглицеридов, от приблизительно 25 вес. % до приблизительно 35 вес. % этанола и от приблизительно 35 вес. % до приблизительно 45 вес. % касторового масла в пересчете

на общий вес композиции, где дутастерид, содержащийся в композиции, находится в количестве, обеспечивающем суточную дозу от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 мг.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение дополнительно предусматривает композицию для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, при этом композиция содержит приблизительно 0,022 вес. % (эквивалент 0,02% вес./об.) дутастерида, приблизительно 30 вес. % среднепочечных триглицеридов, приблизительно 30 вес. % этанола и приблизительно 40 вес. % касторового масла в пересчете на общий вес композиции.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение дополнительно предусматривает композицию для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, при этом композиция состоит из приблизительно 0,022 вес. % (эквивалент 0,02% вес./об.) дутастерида, приблизительно 30 вес. % среднепочечных триглицеридов, приблизительно 30 вес. % этанола и приблизительно 40 вес. % касторового масла в пересчете на общий вес композиции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции по настоящему изобретению находятся в форме растворов, мазей, кремов, гелей, лосьонов, суспензий, муссов, аэрозолей, спреев, пен, микрогранул, микроэмульсий, наноэмульсий, наночастиц, наносуспензий, дермальных карандашей, шариковых аппликаторов, насосов, пластырей, лент или т. п.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению проявляют превосходную физико-химическую стабильность во время хранения при условиях 40°C и 75% относительной влажности (RH) в течение периода по меньшей мере 6 месяцев.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способы применения фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для профилактики, уменьшения интенсивности и/или лечения андрогенной алопеции.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат дутастерид в качестве активного средства, который применяется в профилактике, уменьшении интенсивности или лечении андрогенной алопеции и дополнительно содержат по меньшей мере одно другое активное средство.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композиции для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, содержащей ингибитор 5 α -редуктазы, в частности дутастерид или его фармацевтически приемлемую соль. В вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции для улучшенной местной доставки дутастерида, включая его соли, сложные эфиры, изомеры, сольваты, гидраты и полиморфы.

Суточная доза дутастерида, содержащаяся в препарате для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,5 мг, предпочтительно приблизительно 0,25 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 0,2 мг; что предпочтительно составляет менее приблизительно половины и наиболее предпочтительно менее двух пятых дутастерида для перорального применения (0,5 мг), в настоящее время коммерчески доступного ингибитора 5 α -редуктазы (суточная доза коммерчески доступного дутастерида для перорального применения составляет 0,5 мг, а финастерида для перорального применения составляет 1 мг).

Если суточная доза дутастерида составляет менее 0,1 мг, проявление эффекта является незначительным, при этом, если она превышает 0,5 мг, могут возникать побочные эффекты, такие как гиполибидомия, снижение эякуляции и т. д. Суточная доза дутастерида для местного введения составляет предпочтительно 0,4 мг, более предпочтительно 0,25 мг и наиболее предпочтительно 0,2 мг. Если доза дутастерида находится за пределами диапазона, эффект является недостаточным или могут возникать побочные эффекты.

В вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к композиции для местного введения, содержащей дутастерид или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества по настоящему изобретению являются гидрофильными, гидрофобными, липофильными или амфифильными.

В вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают без ограничения вещества, способствующие

проникновению, масляные среды-носители, антиоксиданты, буферные средства, консерванты, модификаторы вязкости, хелатообразующие/комплексообразующие средства, красящие вещества, отдушки, полимеры, желатинирующие средства, поверхностно-активные вещества, вспомогательные поверхностно-активные вещества, спирты, жидкие или полутвердые масляные компоненты и любые их смеси.

Дутастерид имеет такие побочные эффекты, как гиполибидомия, импотенция, нарушение эякуляции и т. д. Следовательно, необходимо уменьшить такие побочные эффекты. В вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к композиции для местного введения, содержащей дутастерид, по меньшей мере одно вещество, способствующее проникновению, и масляную среду-носитель. Композиция для местного применения, содержащая дутастерид, по меньшей мере одно вещество, способствующее проникновению, и масляную среду-носитель, наносится местно на мишень, и авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что дутастерид эффективно доставляется к мишени, что обеспечивает почти 100% эффект у пациентов с выпадением волос, и обеспечивает очень быстрые и превосходные эффекты, несмотря на то, что количество дутастерида составляет менее двух пятых традиционного дутастерида для перорального применения (0,5 мг один раз в сутки).

Может быть получена композиция для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, содержащая дутастерид или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,5 мг, более предпочтительно от 0,15 мг до 0,4 мг и наиболее предпочтительно 0,2 мг по отношению к 1 мл композиции для местного применения. Предпочтительно, чтобы композицию для местного применения, полученную вышеуказанным способом, применяли в количестве 1 мл один раз или дважды в сутки, наиболее предпочтительно 1 мл один раз в сутки, содержащем 0,2 мг дутастерида.

Настоящее изобретение относится к композициям для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, содержащим дутастерид, по меньшей мере одно вещество, способствующее проникновению, и масляную среду-носитель.

В вариантах осуществления настоящего изобретения дутастерид присутствует в диапазоне от приблизительно 0,001 вес. % до приблизительно 0,5 вес. %, предпочтительно в диапазоне от приблизительно 0,01 вес. % до приблизительно

0,1 вес. %, более предпочтительно от приблизительно 0,01 вес. % до приблизительно 0,06 вес. % и наиболее предпочтительно 0,022 вес. % (эквивалент 0,02% вес./об.) в пересчете на общий вес композиции.

Подходящие вещества, способствующие проникновению, которые можно применять в настоящем изобретении, включают без ограничения среднецепочечные триглицериды (доступные коммерчески как Labrafac™), сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (DMSO) и децилметилсульфоксид (C10 MSO); эфиры, такие как моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (доступный коммерчески как Transcutol™) и монометиловый эфир диэтиленгликоля; 1-замещенные азациклогептан-2-оны, такие как 1-N-додecilциклазациклогептан-2-он; спирты, такие как этанол, пропанол, октанол, бензиловый спирт и т. п.; жирные кислоты, такие как лауриновая кислота, олеиновая кислота и валериановая кислота; сложные эфиры жирной кислоты, такие как изопропилмиристат, изопропилпальмитат, метилпропионат и этилолеат; сложные эфиры полиола, такие как бутандиол и монолаурат полиэтиленгликоля, амиды и другие азотистые соединения, такие как мочевины, N,N-диметилацетамид (DMA), N,N-диметилформамид (DMF), 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, этаноламин, диэтанолламин и триэтанолламин; терпены и терпеноиды; алканоны; органические кислоты, такие как салициловая кислота и салицилаты, лимонная кислота и янтарная кислота и т. п.; и любые их смеси. Наиболее предпочтительно применяемое вещество, способствующее проникновению, является смесью среднецепочечных триглицеридов и этанола. Вещества, способствующие проникновению предпочтительно применяются в диапазоне от приблизительно 20 вес. % до приблизительно 80 вес. % от общего веса композиции. Предпочтительно среднецепочечные триглицериды применяют в диапазоне от приблизительно 25 вес. % до приблизительно 35 вес. %, наиболее предпочтительно приблизительно 30 вес. % в пересчете на общий вес композиции. Предпочтительно этанол применяют в диапазоне от приблизительно 25 вес. % до приблизительно 35 вес. %, наиболее предпочтительно приблизительно 30 вес. % в пересчете на общий вес композиции.

Примеры масляной среды-носителя включают глицериновые сложные эфиры жирных кислот, такие как моно- или триглицериды жирных кислот, включая их полиэтиленгликолевый комплекс, полиэтиленгликолевые или пропиленгликолевые сложные эфиры жирных кислот или растительных масел; растительные масла, включая их гидрогенизированную форму, такие как кунжутное масло, соевое масло, касторовое

масло, кукурузное масло, пальмовое масло, арахисовое масло, масло какао, хлопковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, миндальное масло или оливковое масло; жирные кислоты и жирные спирты и их сложные эфиры, такие как олеиновая кислота, линоленовая кислота, линолевая кислота, пальмитиновая кислота, пальмитолеиновая кислота, арахидоновая кислота, миристиновая кислота, каприновая кислота, каприловая кислота, лауриновая кислота, стеариновая кислота, лауриловый спирт, олеиловый спирт, цетиловый спирт, стеариловый спирт, этилолеат, олеиллаурат, изопропилмирилат, изопропилпальмитат, 2-октилдодецилмирилат или цетилпальмитат и их смесь. Наиболее предпочтительной маслянистой средой-носителем, используемой в композиции по настоящему изобретению, является касторовое масло. Предпочтительно касторовое масло применяют в диапазоне от приблизительно 35 вес. % до приблизительно 45 вес. %, наиболее предпочтительно приблизительно 40 вес. % в пересчете на общий вес композиции.

Настоящее изобретение относится к композиции для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, при этом композиция содержит от приблизительно 0,01 вес. % до приблизительно 0,06 вес. % дутастерида, от приблизительно 25 вес. % до приблизительно 35 вес. % среднепочечных триглицеридов, от приблизительно 25 вес. % до приблизительно 35 вес. % этанола и от приблизительно 35 вес. % до приблизительно 45 вес. % касторового масла в пересчете на общий вес композиции, где дутастерид, содержащийся в композиции, находится в количестве, обеспечивающем суточную дозу от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 мг.

Настоящее изобретение относится к композиции для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, при этом композиция содержит приблизительно 0,022 вес. % (эквивалент 0,02% вес./об.) дутастерида, приблизительно 30 вес. % среднепочечных триглицеридов, приблизительно 30 вес. % этанола и приблизительно 40 вес. % касторового масла в пересчете на общий вес композиции.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, при этом композиция состоит из приблизительно 0,022 вес. % (эквивалент 0,02% вес./об.) дутастерида, приблизительно 30 вес. % среднепочечных триглицеридов, приблизительно 30 вес. % этанола и приблизительно 40 вес. % касторового масла в

пересчете на общий вес композиции.

Антиоксиданты, которые являются пригодными в настоящем изобретении, включают без ограничения сукцинат токоферола, аскорбиновую кислоту, пропилгаллат, витамин Е, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, включая любые их смеси.

Буферные средства, которые являются пригодными в настоящем изобретении, включают без ограничения соли щелочных металлов, такие как карбонаты, ацетаты, бораты, фосфаты, цитраты и гидроксиды калия и натрия; слабые кислоты, такие как уксусная, борная и фосфорная кислоты и т. п. и их смеси.

Консерванты, которые являются пригодными в настоящем изобретении, включают без ограничения метиловые, этиловые, пропиловые и бутиловые сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты (парабены) и т. п., включая любые их смеси.

Модификаторы вязкости, которые являются пригодными в настоящем изобретении, включают без ограничения цетиловый спирт, глицерин, полиэтиленгликоль (PEG), PEG-стеарат, виды ксантановые камеди и т. п., включая любые их смеси.

Хелатообразующие или комплексообразующие средства, которые являются пригодными в настоящем изобретении, включают без ограничения этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) и ее производные, включая их смеси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции по настоящему изобретению находятся в форме растворов, мазей, кремов, гелей, лосьонов, суспензий, муссов, аэрозолей, спреев, пен, микрогранул, микроэмульсий, наноэмульсий, наночастиц, наносуспензий, дермальных карандашей, шариковых аппликаторов, насосов, пластырей, лент или т. п.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению проявляют превосходную физико-химическую стабильность во время хранения при условиях 40°C и 75% относительной влажности (RH) в течение периода по меньшей мере 6 месяцев.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены способы применения фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для профилактики, уменьшения интенсивности и/или лечения андрогенной алопеции.

В вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции предусматривают местную доставку дутастерида для повышения доступности активного средства для волосяных фолликулов в покровной ткани черепа, в частности при применении в отношении покровной ткани черепа.

В вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению при введении обеспечивают проникновение лекарственного средства через кожу или покровную ткань черепа и блокируют 5 α -редуктазу местно в покровной ткани черепа и незначительно системные уровни ДНТ.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие по меньшей мере один ингибитор 5 α -редуктазы в качестве активного средства, могут дополнительно содержать по меньшей мере одно другое активное средство. Такие другие активные средства могут либо усиливать, либо потенцировать активность ингибитора 5 α -редуктазы или могут являться пригодными для терапии (профилактика, уменьшение интенсивности или лечение) любых связанных заболеваний/нарушений, для которых показаны указанные ингибиторы 5 α -редуктазы. В некоторых вариантах осуществления такие дополнительные активные средства могут представлять собой химические соединения или экстракты одного или более активных компонентов, полученных из природных источников, такие как растительные экстракты.

Дополнительные активные средства включают без ограничения средства, предотвращающие выпадение волос; средства, способствующие росту волос; средства против алопеции, такие как финастерид, FCE 28260 и миноксидил; противоинфекционные средства; антибактериальные средства; противогрибковые средства; антигистаминные средства; иммуномодуляторные средства; средства против перхоти; противовирусные средства; антиандрогенные средства, такие как флуконазол, кетоконазол и спиронолактон; гормоны; стероиды и т. п.

В вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает способы получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления способ получения композиции по настоящему изобретению предусматривает объединение дутастерида с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и составление в подходящую лекарственную форму для местного применения.

В одном варианте осуществления способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению предусматривает

- (a) растворение дутастерида в этаноле,
- (b) добавление среднецепочечных триглицеридов и касторового масла к содержимому из стадии а,
- (c) формирование смеси в раствор.

Способы изготовления по настоящему изобретению могут включать наполнение подходящих контейнеров композициями по настоящему изобретению. Композиции по настоящему изобретению могут быть упакованы, например, в контейнеры для однократной дозы или многократной дозы.

Следующие примеры, дополнительно описывающие некоторые конкретные аспекты и варианты осуществления, предоставлены исключительно в целях иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом.

ПРИМЕР 1. Раствор композиции, содержащий дутастерид, для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос

Таблица 1

Ингредиент	Процент (вес./вес.)
Дутастерид	0,005-1%
Касторовое масло	30-50%
Среднецепочечные триглицериды	25-35%
Этанол	25-35%

Способ получения

1. Дутастерид растворяли в этаноле.
2. Среднецепочечные триглицериды и касторовое масло добавляли к содержимому из стадии 1 с образованием раствора.
3. Вышеуказанным раствором заполняли подходящие контейнеры.

ПРИМЕРЫ 2-4. Композиция для местного применения на основе дугастерида

Таблица 2

Ингредиент	Прим. 2 Вес. %	Прим. 3 Вес. %	Прим. 4 Вес. %
Дугастерид*	0,011	0,022	0,056
Касторовое масло	40	40	40
Среднецепочечные триглицериды	30	30	30
Этанол	Необходимое количество до 100	Необходимое количество до 100	Необходимое количество до 100

* эквивалентно 0,01% вес./об., 0,02% вес./об. и 0,05% вес./об. для прим. 2, прим. 3 и прим. 4 соответственно.

Способ получения

1. Дугастерид растворяли в этаноле.
2. Среднецепочечные триглицериды и касторовое масло добавляли к содержимому из стадии 1 с образованием раствора.
3. Вышеуказанным раствором заполняли подходящие контейнеры.

ПРИМЕРЫ 5-7. Композиция для местного применения на основе дугастерида

Таблица 3

Ингредиент	Прим. 5 Вес. %	Прим. 6 Вес. %	Прим. 7 Вес. %
Дугастерид*	0,012	0,024	0,061
Касторовое масло	12,5	12,5	12,5
Среднецепочечные триглицериды	12,5	12,5	12,5
Этанол	Необходимое количество до 100	Необходимое количество до 100	Необходимое количество до 100

* эквивалентно 0,01% вес./об., 0,02% вес./об. и 0,05% вес./об. для прим. 5, прим. 6 и прим. 7 соответственно.

Способ получения

1. Дугастерид растворяли в этаноле.

2. Среднецепочечные триглицериды и касторовое масло добавляли к содержимому из стадии 1 с образованием раствора.
3. Вышеуказанным раствором заполняли подходящие контейнеры.

ПРИМЕРЫ 8-10. Композиция для местного применения на основе дутастерида

Таблица 4

Ингредиент	Прим. 8 Вес. %	Прим. 9 Вес. %	Прим. 10 Вес. %
Дутастерид*	0,011	0,021	0,054
Касторовое масло	75	75	75
Среднецепочечные триглицериды	12,5	12,5	12,5
Этанол	Необходимое количество до 100	Необходимое количество до 100	Необходимое количество до 100

* эквивалентно 0,01% вес./об., 0,02% вес./об. и 0,05% вес./об. для прим. 8, прим. 9 и прим. 10 соответственно.

Способ получения

1. Дутастерид растворяли в этаноле.
2. Среднецепочечные триглицериды и касторовое масло добавляли к содержимому из стадии 1 с образованием раствора.
3. Вышеуказанным раствором заполняли подходящие контейнеры.

ПРИМЕРЫ 11-13. Композиция для местного применения на основе дутастерида

Таблица 5

Ингредиент	Прим. 11 Вес. %	Прим. 12 Вес. %	Прим. 13 Вес. %
Дутастерид*	0,011	0,022	0,054
Касторовое масло	12,5	12,5	12,5
Среднецепочечные триглицериды	75	75	75
Этанол	Необходимое количество до 100	Необходимое количество до 100	Необходимое количество до 100

* эквивалентно 0,01% вес./об., 0,02% вес./об. и 0,05% вес./об. для прим. 11, прим. 12 и

прим. 13 соответственно.

Способ получения

1. Дутастерид растворяли в этаноле.
2. Среднецепочечные триглицериды и касторовое масло добавляли к содержимому из стадии 1 с образованием раствора.
3. Вышеуказанным раствором заполняли подходящие контейнеры.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 1.

В сравнительном примере 1 активный ингредиент, представляющий собой финастерид, растворяли с получением композиций, содержащих лекарственный препарат для перорального применения с применением следующих ингредиентов, показанных в таблице 6.

Таблица 6

Ингредиент	Сравнительный пример 1
Финастерид	0,1 мг
Полиэтиленгликоль 400	0,060 мл
Очищенная вода	Необходимое количество до 1 мл

Лекарственный препарат финастерид для перорального применения вводили крысам в дозе 0,1 мг/кг, что соответствует дозе 1 мг для человека.

ТЕСТОВЫЙ ПРИМЕР 1. Доклинические испытания по предотвращению выпадения волос и стимуляции роста волос (оценка изменений в росте волос и толщине).

Измерение роста волос и толщины волос проводили на крысах линии Wistar. Крыс линии Wistar разделяли на группы, в каждой группе по 13 животных. Исследование на крысах линии Wistar проводили в течение 21 суток. В сутки «0» исследования мех над и вокруг паховых органов крыс линии Wistar сбрасывали с помощью электрической машинки для стрижки и область 2 x 2 см использовали для местного применения композиций на основе дутастерида из примеров 2-13 в дозе 100 мкл/кг от примера 2 до примера 13 наряду с композициями из эталонного примера 1 (финастерид для

перорального применения в дозе 0,1 мг/кг) в течение периода 21 сутки один раз в сутки (каждые сутки между 10 и 11 часами после полудня). 100 мкл 1% тестостерона инъецировали подкожно ежесуточно в течение 21 суток (в 9 часов утра каждые сутки) и эффект (рост волос и толщину) оценивали на 22-ые сутки после умерщвления животных. Здоровых контрольных бритых крыс (без введения тестостерона) помещали в группу, состоящую из 13 животных.

Изменение роста волос измеряли с помощью визуальной оценки (оценка роста волос) у 13 животных в каждой группе и рассчитывали среднее значение. Визуальную оценку рассчитывали на основе следующих параметров

Оценка 0: рост волос не наблюдается

Оценка 1: наблюдается рост менее 20%

Оценка 2: наблюдается рост от 20% до менее 40%

Оценка 3: наблюдается рост от 40% до менее 60%

Оценка 4: наблюдается рост от 60% до менее 80%

Оценка 5: рост от 80% до 100%

Визуальная оценка среднего значения 13 животных в каждой группе, обработанной композициями из примеров 2-13 наряду с эталонным финастеридом для перорального применения и нормальным контролем, показана в таблице 7.

Толщину волос измеряли с помощью прибора для анализа волос Caslite, присоединенного к микроскопу с 200X увеличением, и результаты толщины волос (мкм) в каждой группе, обработанной композициями из примеров 2-13 наряду с эталонным финастеридом для перорального применения и нормальным контролем, показаны в таблице 7.

Таблица 7

№ примера	Композиция	Оценка роста волос	Толщина волос (мкм)
2	Дутастерид - 0,011 вес. % (0,01% вес./об.)	4,15	62,08

№ примера	Композиция	Оценка роста волос	Толщина волос (мкм)
	Касторовое масло - 40 вес. % Среднецепочечные триглицериды - 30 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %		
3	Дутастерид - 0,022 вес. % (0,02% вес./об.) Касторовое масло - 40 вес. % Среднецепочечные триглицериды - 30 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %	4,85	67,92
4	Дутастерид - 0,056 вес. % (0,05% вес./об.) Касторовое масло - 40 вес. % Среднецепочечные триглицериды - 30 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %	4,69	58
5	Дутастерид - 0,012 вес. % (0,01% вес./об.) Касторовое масло - 12,5 вес. % Среднецепочечные триглицериды - 12,5 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %	4,08	56,92
6	Дутастерид - 0,024 вес. % (0,02% вес./об.) Касторовое масло - 12,5 вес. % Среднецепочечные триглицериды - 12,5 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %	3,69	60,08
7	Дутастерид - 0,061 вес. % (0,05% вес./об.) Касторовое масло - 12,5 вес. % Среднецепочечные триглицериды - 12,5 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %	4,15	61,54
8	Дутастерид - 0,011 вес. % (0,01% вес./об.) Касторовое масло - 75 вес. % Среднецепочечные триглицериды - 12,5 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %	3,38	43,15
9	Дутастерид - 0,021 вес. % (0,02% вес./об.) Касторовое масло - 75 вес. % Среднецепочечные триглицериды - 12,5 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %	3,85	59
10	Дутастерид - 0,054 вес. % (0,05% вес./об.) Касторовое масло - 75 вес. % Среднецепочечные триглицериды - 12,5 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %	3,54	50,85

№ примера	Композиция	Оценка роста волос	Толщина волос (мкм)
11	Дутастерид - 0,011 вес. % (0,01% вес./об.) Касторовое масло - 12,5 вес. % Среднепочечные триглицериды - 75 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %	3,31	49,23
12	Дутастерид - 0,022 вес. % (0,02% вес./об.) Касторовое масло - 12,5 вес. % Среднепочечные триглицериды - 75 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %	4,08	55,23
13	Дутастерид - 0,054 вес. % (0,05% вес./об.) Касторовое масло - 12,5 вес. % Среднепочечные триглицериды - 75 вес. % Этанол - необходимое количество до 100 вес. %	3,69	45,69
Эталонный пример 1	Финастерид для перорального применения	4,85	64,75
Нормальный контроль	Нормальный контроль	4,46	66

Данные в таблице 7 показывают, что оценка роста волос и толщина волос увеличивается в значительной степени у крыс линии Wistar из примеров 2-4, наиболее предпочтительно композиция из примера 3, состоящая из 0,022 вес. % дутастерида (эквивалентно 0,02% вес./об.), 40 вес. % касторового масла, 30 вес. % среднепочечных триглицеридов и необходимого количества до 100 вес. % этанола (приблизительно 30 вес. %), характеризуется самой высокой оценкой роста волос и толщины волос по сравнению с другими составами. Быстрое наступление эффектов вышеописанной композиции для местного применения по настоящему изобретению может в значительной степени улучшить соблюдение режима лечения. Таким образом, в случае традиционных препаратов (финастерид для перорального применения) эффекты проявляются аналогично проявлению эффектов состава, описанного в примере 3, причем он предусматривает уменьшенную дозу при местном введении и характеризуется незначительными побочными эффектами по сравнению с финастеридом для перорального применения.

Формула изобретения

1. Композиция для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, при этом композиция содержит дутастерид или его фармацевтически приемлемую соль, среднецепочечные триглицериды, касторовое масло и этанол, где дутастерид, содержащийся в композиции для местного применения, вводится в суточной дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,5 мг.
2. Композиция по п. 1, где дутастерид, содержащийся в композиции, вводится в суточной дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,4 мг.
3. Композиция по п. 1, где дутастерид, содержащийся в композиции, вводится в суточной дозе приблизительно 0,2 мг.
4. Композиция по п. 1, где дутастерид присутствует в количестве от приблизительно 0,01 вес. % до приблизительно 0,06 вес. % в пересчете на общий вес композиции.
5. Композиция по п. 1, где среднецепочечные триглицериды присутствуют в количестве от приблизительно 25 вес. % до приблизительно 35 вес. % в пересчете на общий вес композиции.
6. Композиция по п. 1, где этанол присутствует в количестве от приблизительно 25 вес. % до приблизительно 35 вес. % в пересчете на общий вес композиции.
7. Композиция по п. 1, где касторовое масло присутствует в количестве от приблизительно 35 вес. % до приблизительно 45 вес. % в пересчете на общий вес композиции.
8. Композиция для местного применения для предотвращения выпадения волос и стимуляции роста волос, при этом композиция содержит от приблизительно 0,01 вес. % до приблизительно 0,06 вес. % дутастерида, от приблизительно 25 вес. % до приблизительно 35 вес. % среднецепочечных триглицеридов, от приблизительно 25 вес. % до приблизительно 35 вес. % этанола и от приблизительно 35 вес. % до приблизительно 45 вес. % касторового масла в пересчете на общий вес композиции, где дутастерид, содержащийся в композиции, находится в количестве, обеспечивающем суточную дозу от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 мг.
9. Композиция по п. 8, где дутастерид, содержащийся в композиции, присутствует в

количестве, обеспечивающем суточную дозу приблизительно 0,2 мг.

10. Композиция по п. 8, где композиция содержит приблизительно 0,022 вес. % (эквивалентно 0,02% вес./об.) дутастерида, приблизительно 30 вес. % среднепочечных триглицеридов, приблизительно 30 вес. % этанола и приблизительно 40 вес. % касторового масла в пересчете на общий вес композиции.