



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 124**

51 Int. Cl.:
A61K 8/365 (2006.01)
A61Q 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04812253 .5**
96 Fecha de presentación : **24.11.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1729718**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **Reducción del crecimiento capilar aplicando un agonista del receptor DP de prostaglandina.**

30 Prioridad: **25.11.2003 US 721118**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **The Gillette Company
Prudential Tower Building
Boston, Massachusetts 02199, US**

72 Inventor/es: **Hwang, Cheng, S.;**
Ahluwalia, Gurpreet, S. y
Shander, Douglas

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 313 124 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

Reducción del crecimiento capilar aplicando un agonista del receptor DP de prostaglandina.

5 La invención se refiere a la reducción del crecimiento capilar en mamíferos, especialmente para fines cosméticos.

Una función principal del pelo de los mamíferos es proporcionar protección contra el entorno. Sin embargo esa función se ha perdido en gran parte en los humanos, en los que el pelo se conserva o elimina de diversas partes del cuerpo prácticamente para fines cosméticos. Por ejemplo, se prefiere generalmente tener pelo en la cabeza pero no en el rostro.

Se han empleado diversos procedimientos para eliminar el pelo no deseado, incluyendo afeitado, electrólisis, cremas o lociones depilatorias, cera, arrancado con pinzas y antiandrógenos terapéuticos. Estos procedimientos convencionales generalmente tienen inconvenientes asociados a los mismos. El afeitado, por ejemplo, puede causar rasguños y cortes y puede dejar una percepción de aumento de la velocidad de recrecimiento del pelo. El afeitado también puede dejar un resto de pelo corto no deseable. La electrólisis, por otro lado, puede mantener un área tratada libre de pelo durante períodos de tiempo prolongados pero puede resultar costosa y dolorosa y en algunas ocasiones deja cicatrices. Las cremas depilatorias, aunque muy eficaces, no se recomiendan de forma típica para usos frecuentes debido a su gran potencial irritante. La cera y el arrancado con pinzas pueden ocasionar dolor, molestias y una eliminación deficiente de los pelos cortos. Finalmente, los antiandrógenos -que se han utilizado para tratar el hirsutismo femenino- pueden tener efectos adversos no deseados.

Se ha descrito previamente que la velocidad y el tipo de crecimiento del pelo se pueden modificar aplicando a la piel inhibidores de determinadas enzimas. Estos inhibidores incluyen inhibidores de 5-alfa reductasa (ver, por ejemplo, Breuer y col., US-4.885.289); ornitina descarboxilasa (ver, por ejemplo, Shander, US-4.720.489), S-adenosilmetionina descarboxilasa (ver, por ejemplo Shander, US-5.132.293); adenilosuccinato sintasa (ver, por ejemplo, Ahluwalia); US-5.095.007); aspartato transcarbamilasa (ver, por ejemplo, Ahluwalia, US-5.095.007); gamma-glutamil transpeptidasa (ver, por ejemplo, Ahluwalia y col.,US-5.096.911); transglutaminasa (ver, por ejemplo, Shander, y col., US-5.143.925); L-asparagina sintetasa (ver, por ejemplo, Ahluwalia, US-5.444.090); 5-lipoxigenasa (ver, por ejemplo, Ahluwalia y col., US-6,239,170); ciclooxigenasa (ver, por ejemplo, Ahluwalia y col., US-6.248.751); óxido nítrico sintasa (ver, por ejemplo Ahluwalia y col., US-5.468.476); ornitina aminotransferasa (ver, por ejemplo, Shander y col., US-5.474.763); enzimas de la ruta sintética de la cisteína incluyendo L-metionina S-adenosiltransferasa. L-homocisteína S-metil transferasa, S-adenosil homocisteína hidrolasa, cistationina sintasa y cistationasa (ver, por ejemplo, Ahluwalia y col., US-5.455.234); enzimas de la ruta sintética del colesterol incluyendo HMGCoA reductasa y escualeno sintetasa (ver, por ejemplo, Henry y col., US-5.840.752); proteína quinasa C (ver, por ejemplo, Ahluwalia y col., US-5.554.608); arginasa (ver, por ejemplo, Shander y col., US-5.728.736); metaloproteínasa de matriz (ver por ejemplo Styczynski y col., US-5.962.466); ADN topoisomerasa (ver, por ejemplo Styczynski y col., US-6.037.326); aminoacil-tRNA sintetasa (ver, por ejemplo, Henry y col., US-5.939.458); enzimas de la ruta sintética de la hipusina incluyendo deoxihipusin sintasa y deoxihipusin hidroxilasa (ver, por ejemplo, Styczynski y col. US-6.060.471); fosfatasa alcalina (ver, por ejemplo Styczynski y col., US-6.020.006); y protein-tirosin quinasa (ver, por ejemplo Henry y col., US-6.121.269).

En la patente US-5.908.867 (Henry y col.) se describe un método para reducir el crecimiento capilar de mamíferos inhibiendo la formación de glicoproteínas, proteglicanos o glucosaminoglucanos, por ejemplo utilizando inhibidores de la síntesis de N-acetil glucosamina-pirofosforil-doliquilo, sulfato de condrotina, sulfato de queratina, sulfato de dermatano, sulfato de heparano, heparina, ácido hialurónico, inhibidores de la formación de $\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{-(GlcNAc)}_2\text{-PP-dolicol}$ o ácido glicosaminoglucan hialurónico, inhibidores de la transferencia de $\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{-(GlcNAc)}_2$, inhibidores de las enzimas glucosidasa I, glucosidasa II, manosidasa I, manosidasa II y β -galactosidasa y compuestos que afectan a la exocitosis de los proteoglicanos.

En US-5.652.273, US-5.824.665 y US-6.218.435 (todas ellas concedidas a Henry y col.) se describen formas de reducir el crecimiento capilar en mamíferos mediante la supresión de la ruta metabólica para convertir la glucosa en acetil-Co-A. Esto puede realizarse, entre otros, por inhibición de hexoquinasa, fosfofructoquinasa, aldolasa, fosfoglicerato quinasa, enolasa, piruvato quinasa o piruvato deshidrogenasa o mediante un inhibidor del transporte de glucosa.

Otros métodos para modular el crecimiento capilar incluyen el uso de compuestos que inducen o activan la conjugación de un andrógeno, por ejemplo como describen Styczynski y col. en US-5.958.946; el uso de compuestos para aumentar los niveles de ceramida celular, por ejemplo como describen Styczynski y col. en US-6.235.737; el uso de supresores no esteroideos de la angiogenesis, por ejemplo como describe Ahluwalia en US-6.093.748; el uso de compuestos de catequina, por ejemplo como se describe en US-5.674.477 y US-5.776.442 (Ahluwalia); el uso de compuestos que reaccionan con sulfhidrilo, por ejemplo como describen Shander y col. en US-5.411.991; y el uso de ácido pantoténico o un análogo del mismo, por ejemplo como describen Ahluwalia y col. en US-5.364.885. En la publicación PCT WO-03086331 (Ahluwalia y col.) se describe que el crecimiento capilar en mamíferos puede ser reducido mediante la aplicación por vía tópica de un inhibidor del metabolismo de ácidos grasos.

Existen cuatro prostaglandinas (PGs) principales: PGE_2 , PGF_2 , PGI_2 y PGD_2 . Estas son sintetizadas y liberadas de las células como consecuencia de diferentes estímulos químicos o físicos. Las prostaglandinas liberadas actúan como

ES 2 313 124 T3

hormonas locales sobre las células próximas y ejercen diferentes acciones tales como inflamación y contracción o relajación muscular. Cada prostaglandina se une a miembros específicos de una familia de receptores de prostaglandinas acopladas a proteínas G. La interacción entre la prostaglandina y el receptor activa las rutas intracelulares de transducción de señales de proteína G que alteran los niveles de segundos mensajeros tales como AMPc, Ca^{2+} y fosfatos de inositol. Se piensa que esta alteración de los niveles del segundo mensajero es la que evoca una respuesta celular. El/los receptor(es) para cada prostaglandina se acopla(n) a una ruta de transducción de señales única. La especificidad es tal que una diferencia pequeña en la estructura química de una prostaglandina puede producir un efecto totalmente opuesto incluso en el mismo tejido. Por ejemplo, la prostaglandina PGD_2 produce la relajación del músculo liso mientras que la PGE_2 induce la contracción del músculo liso. Químicamente, las prostaglandinas contienen un anillo ciclopentano con las cadenas bilaterales alfa (-) y omega (-). Las prostaglandinas se clasifican en prostaglandinas de los tipos A - I de acuerdo con las modificaciones del anillo de ciclopentano. Sin embargo, las prostaglandinas que sólo son naturales son de los tipos D - I.

Los receptores celulares para las prostaglandinas PGD_2 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ y PGI_2 se denominan DP, EP, FP y IP, respectivamente. La clase EP de receptores también se divide en cuatro subtipos: EP1, EP2, EP3 y EP4. Debido a la diversidad de receptores de prostaglandina así como a la complejidad de las rutas de señalización de las prostaglandinas, generalmente se acepta que los conocimientos sobre el funcionamiento de una prostaglandina en un determinado tejido no pueden ser extrapolados a otra prostaglandina en el mismo tejido ni a la misma prostaglandina en otro tejido. Cada prostaglandina tiene un perfil de actividad único que no se solapa exactamente con otros, lo que indica que cada prostaglandina tiene un sitio de acción específico.

Prostaglandina (PG) o prostanoides	PG acoplada a proteínas G o receptor de prostanoides*
PGE_2	EP (EP1, EP2, EP3 y EP4)
$PGF_{2\alpha}$	FP
PGI_2	IP
PGD_2	DP

* Los receptores se diferencian por sus perfiles de unión de ligandos y las rutas de transducción de señal activadas en la unión de ligandos.

En un aspecto, la invención proporciona un método de cosmética para reducir el crecimiento capilar no deseado en mamíferos (preferiblemente humanos) mediante la aplicación a la piel de un agonista del receptor DP de prostaglandina en una cantidad eficaz para reducir el crecimiento capilar. Preferiblemente, el agonista interactúa fuertemente con el receptor DP de prostaglandina. El crecimiento del pelo no deseado puede ser no deseable desde un punto de vista cosmético o puede resultar, por ejemplo, de una enfermedad o condición anómala (p. ej., hirsutismo).

En otro aspecto, la invención proporciona un método para reducir el crecimiento capilar no deseado en mamíferos aplicando a la piel un compuesto seleccionado del grupo que consiste en prostaglandina D_2 , análogos o derivados de prostaglandina D_2 , PGJ_2 , o un análogo de PGJ_2 .

De forma típica, para poner en práctica los métodos antes mencionados, el agonista/compuesto se incluirá en una composición de uso tópico junto con un vehículo dermatológica o cosméticamente aceptable. Las composiciones de uso tópico comprenden un vehículo dermatológica o cosméticamente aceptable y un agonista del receptor DP de prostaglandina. Las composiciones de uso tópico comprenden un vehículo dermatológica o cosméticamente aceptable y (a) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en prostaglandina D_2 , análogos o derivados de prostaglandina D_2 , PGJ_2 o un análogo de PGJ_2 ; (b) un compuesto que activa la ruta de transmisión de la señal del receptor DP; y/o (c) un compuesto que inactiva la ruta metabólica de la prostaglandina D_2 .

Además, la presente invención se refiere al uso de un agonista del receptor DP de prostaglandina para preparar una composición terapéutica de uso tópico para reducir el crecimiento capilar. Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto para preparar una composición terapéutica de uso tópico para reducir el crecimiento capilar, en donde el compuesto es (a) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en prostaglandina D_2 , análogos o derivados de prostaglandina D_2 , PGJ_2 , o un análogo de PGJ_2 ; (b) un compuesto que activa la ruta de transmisión de señales del receptor DP; y/o (c) un compuesto que inactiva la ruta metabólica de la prostaglandina D_2 .

La expresión "agonista del receptor DP de prostaglandina", en la presente memoria significa un compuesto que activa el receptor DP de prostaglandina. Un agonista que "interactúa fuertemente" con el receptor DP de prostaglandina es uno que se une al receptor con una afinidad tal que provoca una respuesta que es al menos aproximadamente similar (en magnitud) a la provocada por la prostaglandina D_2 . La expresión "receptor DP", en la presente memoria, significa que el receptor es de aquella clase con la máxima afinidad por PGD_2 de entre todas las prostaglandinas naturales.

ES 2 313 124 T3

Los compuestos específicos incluyen tanto el propio compuesto como sales farmacológicamente aceptables del compuesto.

5 Otras características y ventajas de la invención pueden ser evidentes tras la lectura de la descripción detallada y las reivindicaciones.

Un ejemplo de una composición preferida incluye al menos un agonista del receptor DP de prostaglandina en un vehículo cosmética y/o dermatológicamente aceptable. La composición puede ser un sólido, un semi-sólido o un líquido. La composición puede ser, por ejemplo, un producto cosmético y dermatológico en forma de, por ejemplo, unguento, loción, espuma, crema, gel o solución. La composición puede también estar en forma de una preparación de afeitado o de un producto para después del afeitado. El vehículo en sí puede ser inerte o puede poseer ventajas cosméticas, fisiológicas y/o farmacéuticas propias.

15 Ejemplos de agonistas del receptor DP de prostaglandina incluyen análogos de prostaglandina D₂ y metabolitos secuenciales de prostaglandina D₂ y sus análogos.

También se conocen análogos de prostaglandina D₂ (también mencionada como PGD₂). P. ej., US-4.203.924 describe análogos de 2-decarboxi-2-hidroxi-metil-desoxi-9,10-didehidro-PGD₂; US-4.201.873 describe análogos de 9-desoxi-9,10-didehidro-PGD₂; US-4.562.204 describe derivados de trans-delta²-prostaglandina D₂; US-3.878.239 describe la preparación de otros análogos de prostaglandina D₂; y US-5.700.835 describe 3-oxa-D-prostaglandinas. Otros ejemplos de análogos de prostaglandina D₂ se describen en EP 0 098 141 y EP 0 097 023.

También son conocidos metabolitos secuenciales de prostaglandina D₂ y sus análogos.

25 Ejemplos específicos de agonistas se presentan en las Tablas 1 y 1 A.

TABLA I

30 *Ejemplos de análogos de PGD₂, metabolitos secuenciales de PGD₂ y sus análogos*

35 Análogo de PGD ₂	11-desoxi-11-metilen PGD ₂ , 15(R)-15-metil PGD ₂ , 15(S)-15-metil PGD ₂ , 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -PGD ₂ , 16,16-dimetil-PGD ₂ , 17-fenil trinor PGD ₂ , 9 β -halógeno-15-ciclohexil-prostaglandina, 11 α -halógeno-15-ciclohexil-prostaglandina, ZK118182, RS93520, RS93427, SQ27986, ZK110841, BW245C, BW246C, BW A868C, L644122, y L644698.
40 Metabolitos de PGD ₂	13,14-dihidro-15-ceto PGD ₂ , PGJ ₂ , Δ^{12} -PGJ ₂ , 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$
45 y análogos PGJ ₂	- PGJ ₂ , 9,10-dihidro-15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂

50

55

60

65

ES 2 313 124 T3

TABLA IA

Denominaciones químicas de los análogos PGD₂ de la Tabla I

5		
	ZK118182	Ácido acético, [[(2Z)-4-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-[(1E,3S)-3-ciclohexil-3-hidroxil-propenil]-3-hidroxiciclopentil]-2-butenil]oxi]- (9CI)
10	RS93520	Ácido butanoico, 4-[(1R,2R,3S,6R)-2-[(3S)-3-ciclohexil-3-hidroxil-propenil]-3-hidroxibiciclo[4.2.0]oct-7-iliden]-, (4Z)- (9CI)
15	RS93427	Ácido butanoico, 4-[(1S,2S,3R,6S)-2-[(3S)-3-ciclohexil-3-hidroxil-propenil]-3-hidroxibiciclo[4.2.0]oct-7-iliden]-, (4Z)- (9CI)
	SQ27986	Ácido 5-heptenoico, 7-[(1S,2S,3S,4R)-3-[(1E,3S)-3-ciclohexil-3-hidroxil-propenil]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-, (5Z)- (9CI)
20	ZK110841	Ácido 5-heptenoico, 7-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-[(1E,3S)-3-ciclohexil-3-hidroxil-propenil]-3-hidroxiciclopentil]-, (5Z)- (9CI)
25		
	BW245C	Ácido 4-imidazolidinheptanoico, 3-[(3R)-3-ciclohexil-3-hidroxi-propil]-2,5-dioxo-, (4S)-rel- (9CI)
30	BW246C	Ácido (4R)-(3-[(3R,S)-3-ciclohexil-3-hidroxipropil]-2,5-dioxo)-4-imidazolidinheptanoico
	L44122	Ácido benzoico, 4-[3-[3-[2-(1-hidroxiciclohexil)etil]-4-oxo-2-tiazolidinil]propil]- (9CI)
35	L44698	Ácido benzoico, 4-[3-[3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil]propil]- (9CI)
	BWA868C	Ácido 4-imidazolidinheptanoico, 3-[(2-ciclohexil-2-hidroxietil)amino]-2,5-dioxo-1-(fenilmetil)- (9CI)
40		

La composición puede incluir más de un agonista de PGD₂. Además, la composición puede incluir uno o más tipos adicionales de agentes reductores del crecimiento capilar, tales como los descritos en las patentes US-4.885.289; US-4.720.489; US-5.132.293; US-5.096.911; US-5.095.007; US-5.143.925; US-5.328.686; US-5.440.090; US-5.364.885; US-5.411.991; US-5.648.394; US-5.468.476; US-5.475.763; US-5.554.608; US-5.674.477; US-5.728.736; US-5.652.273; WO-94/27586; WO-94/27563; y WO-98/03149, todas ellas incorporadas como referencia en la presente memoria.

Puede variarse la concentración del agonista en la composición en un amplio intervalo hasta una solución saturada, preferiblemente de 0,1% a 30% en peso o incluso más; la reducción del crecimiento capilar aumenta a medida que aumenta la cantidad de agonista aplicado por unidad de zona de piel. La máxima cantidad aplicada de forma eficaz está únicamente limitada por la velocidad a la que el agonista penetra la piel. Las cantidades eficaces pueden estar, por ejemplo, en el intervalo de 10 a 3.000 microgramos o más por centímetro cuadrado de piel.

El vehículo puede ser inerte o puede poseer ventajas cosméticas, fisiológicas y/o farmacéuticas en sí mismo. Los vehículos se pueden formular con emolientes líquidos o sólidos, disolventes, espesantes, humectantes y/o polvos. Los emolientes incluyen alcohol estearílico, aceite de visón, alcohol cetílico, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, polietilenglicol, gelatina de petróleo, ácido palmítico, ácido oleico y miristato de miristilo. Los disolventes incluyen alcohol etílico, isopropanol, acetona, dietilenglicol, etilenglicol, dimetil sulfóxido y dimetil formamida.

La composición opcionalmente puede incluir componentes que mejoran la penetración del agonista en la piel y/o en el sitio de acción. Ejemplos de promotores de penetración incluyen urea, éteres de polioxietileno (p. ej., Brij-30 y Laureth-4), 3-hidroxi-3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrieno, terpenos, ácidos grasos cis (p. ej., ácido oleico, ácido palmitoleico), acetona, laurocapram, dimetilsulfóxido, 2-pirrolidona, alcohol 10 oleílico, gliceril-3-estearato, propan-2-ol, éster isopropílico del ácido mirístico, colesterol y propilenglicol. Puede añadirse un promotor de penetración, por ejemplo, a concentraciones de 0,1% a 20% o 0,5% a 5% en peso.

ES 2 313 124 T3

La composición también puede ser formulada para proporcionar un depósito dentro o sobre la superficie de la piel para proporcionar una liberación lenta continuada del agonista. La composición también puede ser formulada para evaporarse lentamente de la piel dejando al agonista un tiempo adicional para penetrar la piel.

5 Puede prepararse una composición de crema tópica que contiene un agonista de PGD₂ mezclando agua y todos los componentes solubles en agua en un recipiente de mezclado (A). El pH se ajusta en un intervalo deseado de aproximadamente 3,5 a 8,0. Para conseguir una disolución completa de los ingredientes puede aumentarse la temperatura del recipiente hasta 45°C. La selección de pH y de temperatura dependerá de la estabilidad del agonista. Los componentes liposolubles, salvo el conservante y los componentes de fragancia, se mezclan en otro recipiente (B) y se calientan hasta 70°C para que se fundan y a continuación se mezclan los componentes. El contenido calentado del recipiente B se vierte en la fase acuosa (recipiente A) agitando energicamente. Se prosigue el mezclado durante aproximadamente 20 minutos. Los componentes conservantes se añaden a una temperatura de aproximadamente 40°C. La agitación se mantiene hasta que la temperatura alcanza aproximadamente 25°C para obtener una crema suave con una viscosidad de 8 Pa.s (8.000 cps) a 12 Pa.s (12.000 cps) o la viscosidad deseada. Los componentes de fragancia se añaden a aproximadamente 25°C - 30°C mientras se sigue mezclando el contenido y la viscosidad todavía no ha alcanzado el intervalo deseado. Si se desea aumentar la viscosidad de la emulsión resultante puede aplicarse cizallamiento utilizando un homogeneizador convencional, por ejemplo un homogeneizador Silverson L4R con un tamiz de alto cizallamiento de orificio cuadrado. La composición de uso tópico puede ser preparada incluyendo el agonista en la fase acuosa durante la preparación de la formulación o puede añadirse este una vez que se ha completado la preparación de la formulación (vehículo). El agonista también puede ser añadido durante cualquier etapa de la preparación del vehículo. Los componentes de las formulaciones de crema se describen en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

Crema

Nombre INCI	p/p (%)
Agua DE	61,00 - 75,00
Agonista de PGD ₂	1,00 - 15,00
Aceite mineral	1,90
Estearato de glicerilo	3,60
Estearato PEG 100	3,48
Alcohol cetearílico	2,59
Ceteareth-20	2,13
Dimeticona, 100 ct	0,48
Lipidure PMB ^a	3,00
Complejo ^b con humedad elevada	5,00
Alcohol estearílico	1,42
Conservante, fragancia y pigmento de color	c.s.
Total	100,00

^a polyquartinium-51 (Collaborative Labs, NY);

^b glicerina y agua y PCA de sodio y urea y trehalosa y polyquaternium-51 y hialuronato de sodio (Collaborative Labs, NY).

ES 2 313 124 T3

Ejemplo 2

Crema

Nombre INCI	p/p (%)
Agonista de PGD ₂	0,5 - 15,00
Glicerol (glicerina)	0-5
Isoceteth-20	3-7
Isoestearato de glicerilo	1,5-5
Éter dicaprilílico	3 - 15
Triacetato de glicerilo (triacetina)	0,5- 10
Conservante, fragancia y pigmento de color	c.s.
Agua	c.s. hasta 100,00

Ejemplo 3

Crema

Nombre INCI	p/p (%)
Agonista de PGD ₂	0,5 - 15,00
Glicerol (glicerina)	0-5
Isoceteth-20	3-7
Isoestearato de glicerilo	1,5-5
Éter dicaprilílico	3 - 15
1-dodecil-2-pirrolidanonona	0,5- 10%
Conservante, fragancia y color	c.s.
Agua	a 100,00

Ejemplo 4

Crema

Nombre INCI	p/p (%)
Agua	470
Estearato de glicerilo	4
PEG-100	4
Alcohol cetearílico	3
Ceteareth-20	2,5
Aceite mineral	2
Alcohol estearílico	2
Dimeticona	0,5
Conservantes	0,43
1-Dodecil-2-pirrolidanonona	1-10
Total	100,00

ES 2 313 124 T3

Se agrega un agonista de PGD₂ a la formulación del Ejemplo 4 y se mezcla hasta su disolución.

Ejemplo 5

5

Crema

Nombre INCI	p/p (%)
Agua	70-80
Estearato de glicerilo	4
PEG-100	4
Alcohol cetearílico	3
Ceteareth-20	2,5
Aceite mineral	2
Alcohol estearílico	2
Dimeticona	0,5
Conservantes	0,43
Monocaprilato/Caprato (Estol 3601), Uniquema, NJ)	1-10
Total	100,00

Se agrega un agonista de PGD₂ a la formulación del Ejemplo 5 y se mezcla hasta su disolución.

35

Ejemplo 6

Crema

Nombre INCI	p/p (%)
Agua	70-80
Estearato de glicerilo	4
PEG-100	4
Alcohol cetearílico	3
Ceteareth-20	2,5
Aceite mineral	2
Alcohol estearílico	2
Dimeticona	0,5
Conservantes	0,43
Ácidos grasos cis	1-10
Total	100,00

Se agrega un agonista de PGD₂ a la formulación del Ejemplo 6 y se mezcla hasta su disolución.

65

ES 2 313 124 T3

Ejemplo 7

Crema

Nombre INCI	p/p (%)
Agua	70-80
Estearato de glicerilo	4
PEG-100	4
Alcohol cetearílico	3
Ceteareth-20	2,5
Aceite mineral	2
Alcohol estearílico	2
Dimeticona	0,5
Conservantes	0,43
Terpeno(s)	1-10
Total	100,00

Se agrega un agonista de PGD₂ a la formulación del Ejemplo 7 y se mezcla hasta su disolución.

Ejemplo 8

Crema

Nombre INCI	p/p (%)
Agua	70-80
Estearato de glicerilo	4
PEG-100	4
Alcohol cetearílico	3
Ceteareth-20	2,5
Aceite mineral	2
Alcohol estearílico	2
Dimeticona	0,5
Conservantes	0,43
Sorbitanos de polioxietileno (tween)	1-10
Total	100,00

Un agonista de PGD₂ se agrega a la formulación del Ejemplo 8 y se mezcla hasta su disolución.

Se prepara una formulación hidroalcohólica que contiene un agonista de PGD₂ mezclando los componentes de la formulación en un recipiente de mezclado. El pH de la formulación se ajusta a un valor deseado en el intervalo de 3,5 - 8,0. También puede ajustarse el pH para conseguir la disolución completa de los ingredientes de la formulación. Además, puede calentarse hasta 45°C, o incluso hasta 70°C, dependiendo de la estabilidad del agonista para conseguir la disolución de los ingredientes de la formulación. A continuación se presentan los componentes de dos formulaciones hidroalcohólicas:

ES 2 313 124 T3

Ejemplo 9

C. Hidroalcohólica

Nombre INCI	p/p (%)
Agua	48,00 - 62,50
Un agonista de PGD ₂	0,5-15,00
Etanol	16,00
Propilenglicol	5,00
Dipropilenglicol	5,00
Alcohol bencílico	400
Carbonato de propileno	2,00
Captex-300 ^a	5,00
Total	100,00

Triglicérido ^acaprílico/cáprico (Abitec Corp., OH).

Ejemplo 10

C. Hidroalcohólica

Nombre INCI	p/p (%)
Agua	53,00 - 67,9
Un agonista de PGD ₂	0,1 - 15,00
Etanol	16,00
Propilenglicol	5,00
Dimetiléter de dipropilenglicol	5,00
Alcohol bencílico	4,00
Carbonato de propileno	2,00
Total	100,00

Ejemplo 11

C. Hidroalcohólica

Nombre INCI	p/p (%)
Etanol (alcohol)	80
Agua	17,5
Dipelargonato de propilenglicol	2,0
Propilenglicol	0,5
Total	100,00

Un agonista de PGD₂ se agrega a la formulación del Ejemplo 11 y se mezcla hasta su disolución.

ES 2 313 124 T3

La composición debe ser aplicada por vía tópica a una zona seleccionada del cuerpo donde se desea reducir el crecimiento capilar. Por ejemplo, la composición puede ser aplicada a la cara, especialmente a la zona de la barba, es decir, mejilla, cuello, labio superior y barbilla. La composición también se puede utilizar como adyuvante de otros métodos de eliminación de pelo incluyendo afeitado, depilación con cera, depilación mecánica, depilación química, electrólisis y depilación asistida por láser.

La composición también se puede aplicar a piernas, brazos, torso o axilas. La composición es especialmente adecuada para reducir el crecimiento no deseado de pelo en mujeres que tiene hirsutismo u otros problemas. En humanos, la composición debería ser aplicada una vez o dos veces al día, o incluso con mayor frecuencia, para conseguir una reducción perceptible del crecimiento capilar. La percepción de una reducción del crecimiento capilar podría producirse ya a las 24 ó 48 horas (por ejemplo, entre intervalos normales de afeitado) después de su uso o podría retrasarse hasta, por ejemplo, tres meses. La reducción del crecimiento capilar queda demostrada cuando, por ejemplo, se ralentiza la velocidad de crecimiento capilar, se reduce la necesidad de eliminación, el sujeto percibe menos pelo en los sitios tratados o, cuantitativamente, cuando se reduce el peso de pelo eliminado (es decir, masa de pelo).

Determinación del crecimiento folicular de pelo humano

Los folículos de pelo humano en fase de crecimiento (anagénica) fueron recogidos de tejido por estirado facial (obtenido por cirujanos plásticos) mediante disección utilizando un escalpelo y pinzas de relojero. La piel fue cortada en finas tiras descubriendo 2-3 filas de folículos que pudieran ser fácilmente diseccionados. Los folículos se colocaron en 0,5 ml de medio de Williams E (Life Technologies, Gaithersburg, DM) suplementado con L-glutamina 2 mM, 10 $\mu\text{g/ml}$ de insulina, 10 ng/ml de hidrocortisona, 100 unidad de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomycin y 0,25 $\mu\text{g/ml}$ de anfotericina B. Los folículos fueron incubados en placas de 24 pocillos (1 folículo/pocillo) a 37°C en una atmósfera de 5% de CO₂ y 95% de aire. Los compuestos se disuelven en dimetil sulfoxido como solución madre diluida 100 veces. Los folículos capilares de control fueron tratados con dimetil sulfoxido sin prostaglandina. Los folículos fueron fotografiados en las placas de 24 pocillos al microscopio de disección con una potencia de 10X. De forma típica, los registros de imagen fueron realizados el día 0 (se colocaron en cultivo los folículos del día) y de nuevo el día 7. La longitud del folículo capilar se valoró utilizando un sistema software de análisis de imagen. El crecimiento de la fibra capilar se calculó restando la longitud del folículo determinada en el día 0 de aquella determinada en el día 7.

El PGE₂ y sus análogos han demostrado conseguir una reducción significativa del crecimiento folicular de pelo humano. Los siete análogos del PGD₂ analizados redujeron de forma significativa el crecimiento capilar. Los resultados se presentan en la Tabla III.

TABLA III

Reducción del crecimiento folicular de pelo humano mediante PGD₂ y sus análogos

	Prostaglandina	Dosis (μM)	Aumento de longitud del folículo capilar (mm)		
			Tratado	Control	Reducción (%)
	PGD ₂	30	0,24 ± 0,10	1,89 ± 0,38	87,3 ± 5,0
	15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -PGD ₂	50	0,10 ± 0,08	1,76 ± 0,27	94,3 ± 4,5
	16,16-dimetil PGD ₂	50	0,10 ± 0,05	1,76 ± 0,27	94,3 ± 2,8
	15(S)-15-metil ₂	100	0,08 ± 0,06	1,10 ± 0,35	92,7 ± 5,5
	17-Fenil trinor PGD ₂	50	0,10 ± 0,12	1,62 ± 0,43	93,8 ± 7,4
	11-Desoxi-11-metilen PGD ₂	50	1,11 ± 0,14	1,76 ± 0,27	36,9 ± 8,0
	15(R)-15-Metil PGD ₂	50	0,04 ± 0,05	1,62 ± 0,43	97,5 ± 3,1

El metabolito secuencial de PGD₂, es decir, PGJ₂ formado en las células de PGD₂, también resultó reducir el crecimiento capilar. También los metabolitos naturales y (análogos) de PGJ₂ analizados redujeron el crecimiento capilar. Los resultados se presentan en la Tabla IV.

ES 2 313 124 T3

TABLA IV

Reducción del crecimiento folicular de pelo humano mediante metabolito de PGD₂, PGJ₂ y sus análogos

		Aumento de longitud del folículo capilar (mm)		
Prostaglandina	Dosis (µM)	Tratado	Control	Reducción
PGD ₂	30	0,16 ± 0,25	1,89 ± 0,38	91,5 ± 13
Δ ¹² -PGJ ₂	30	0,29 ± 0,46	1,89 ± 0,38	84,6 ± 24
15-Desoxi-Δ ^{12,14} -PGJ ₂	30	0,10 ± 0,09	1,89 ± 0,38	94,7 ± 5,0
9,10-Dihidro-15-doxi- Δ ^{12,14} -PDJ ₂	50	0,02 ± 0,03	1,62 ± 0,43	98,8 ± 1,9

El perfil de inhibición del crecimiento capilar mediante PGD₂ y PGJ₂ (y sus análogos) se descubrió que dependía de la dosis. Los resultados se presentan en la Tabla V.

TABLA V

Reducción dependiente de la dosis del crecimiento folicular de pelo humano mediante pgd₂, pgj₂ y sus metabolitos

		Crecimiento folicular (mm)		
Prostaglandina	Dosis (µM)	Tratado	Control	Reducción (%)
PGD ₂	1	1,51 ± 0,28	1,58 ± 0,30	4,4
	5	1,38 ± 0,30	1,58 ± 0,30	12,7
	10	0,98 ± 0,32	1,58 ± 0,30	38,0
PGJ ₂	1	1,43 ± 0,34	1,58 ± 0,30	9,5
	5	1,03 ± 0,35	1,58 ± 0,30	34,8
	10	0,50 ± 0,29	1,58 ± 0,30	68,4
Δ-12-PGJ ₂	1	1,40 ± 0,44	1,41 ± 0,34	0,7
	5	1,26 ± 0,38	1,41 ± 0,34	10,6
	10	0,32 ± 0,15	1,41 ± 0,34	77,3
15-desoxi-Δ ^{12,14} -PGJ ₂	1	1,42 ± 0,37	1,41 ± 0,34	0
	5	0,21 ± 0,13	1,41 ± 0,34	34,8
	10	0,08 ± 0,07	1,41 ± 0,34	94,3

Dado que los análogos de PGD₂ y PGJ₂ se comportan como agonistas de PGD₂ y cabe esperar que se unan fuertemente a este receptor, los resultados indican que esta estimulación de PGD₂ produce una reducción del crecimiento capilar. Estos resultados también muestran que la activación del PGD₂ por parte de un compuesto que actúa como un agonista de PGD₂ o PGJ₂ produce una reducción del crecimiento capilar.

Otras realizaciones están dentro de las reivindicaciones.

ES 2 313 124 T3

REIVINDICACIONES

1. Un método de cosmética para reducir el crecimiento capilar de mamíferos que comprende seleccionar una zona de piel donde se desea reducir el crecimiento capilar y aplicar a dicha zona de piel una composición dermatológicamente aceptable que comprende un agonista del receptor DP de prostaglandina en una cantidad eficaz para reducir el crecimiento capilar.
2. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es un análogo de la prostaglandina D₂.
3. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es un derivado de la prostaglandina D₂.
4. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista interactúa fuertemente con el receptor DP de prostaglandina.
5. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es 11-desoxi-11-metilen PGD₂.
6. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es 15(R)-15-metil PGD₂.
7. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es (S)-15-metil PGD₂.
8. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -PGD₂.
9. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es 16,16-dimetil-PGD₂.
10. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es 17-fenil trinor PGD₂.
11. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es 9 β -halógeno-15-ciclohexil-prostaglandina.
12. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es 11 α -halógeno-15-ciclohexil-prostaglandina.
13. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es ácido acético, [[(2Z)-4-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-[(1E,3S)-3-ciclohexil-3-L hidroxil-1-propenil]-3-hidroxiciclopentil]-2-butenil]oxi]-(9CI).
14. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es ácido butanoico, 4-[(1R,2R,3S,6R)-2-[(3S)-3-ciclohexil-3-hidroxi-1-propinil]-3-hidroxibiciclo[4.2.0]oct-7-iliden]-, (4Z)- (9CI).
15. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es ácido butanoico, 4-[(1S,2S,3R,6S)-2-[(3S)-3-ciclohexil-3-hidroxi-propinil]-3-hidroxibiciclo [4.2.0]oct-7-iliden]-, (4Z)- (9CI).
16. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es ácido 5-heptenoico, 7-[(1S,2S,3S,4R)-3-[(1E,3S)-3-ciclohexil-3-hidroxi-1-propenil]-7-oxabicyclo[2.2.1] hept-2-il]-, (5Z)- (9CI).
17. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es ácido 5-heptenoico, 7-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-[(1E,3S)-3-ciclohexil-3-hidroxi-1-propenil]-3-hidroxiciclopentil]-, (5Z)- (9CI).
18. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es ácido 4-imidazolidinheptanoico, 3-[(3R)-3-ciclohexil-3-hidroxi-propil]-2,5-dioxo-, (4S)-rel- (9CI).
19. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es ácido (4R)-(3-[R,S]3-ciclohexil-3-hidroxi-propil)-2,5-dioxo-4-imidazolinheptanoico.
20. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es ácido benzoico, 4-[3-[3-[2-(1-hidroxiciclohexil)etil]-4-oxo-2-tiazolidinil]propil]- (9CI).
21. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es ácido benzoico, 4-[3-[3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil]propil]- (9CI).
22. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es ácido 4-imidazolidinheptanoico, 3-[(2-ciclohexil-2-hidroxietil)amino]-2,5-dioxo-1-(fenilmetil)-(9CI).
23. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es un metabolito de PGD₂.
24. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es 13, 14-dihidro-15-ceto PGD₂.
25. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es PGJ₂.
26. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es Δ^{12} -PGJ₂.

ES 2 313 124 T3

27. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂.

28. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agonista es 9,10-dihidro-15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂.

5 29. El método de la reivindicación 1, en donde la concentración de dicho agonista en dicha composición está entre 0,1% y 30%.

10 30. El método de la reivindicación 1, en donde la composición proporciona una reducción del crecimiento capilar de al menos 30% según la determinación de folículos de pelo humano.

31. El método de la reivindicación 1, en donde la composición proporciona una reducción del crecimiento capilar de al menos 60% según la determinación de folículos de pelo humano.

15 32. El método de la reivindicación 1, en donde el agonista se aplica a la piel en una cantidad de 10 a 3000 microgramos de dicho agonista por centímetro cuadrado de piel.

33. El método de la reivindicación 1, en donde dicha zona de piel está en la cara de un ser humano.

20 34. El método de la reivindicación 1, en donde la composición se aplica a la zona de piel junto con el afeitado.

35. El método de la reivindicación 1, en donde dicha zona de piel está en una pierna de la persona.

36. El método de la reivindicación 1, en donde dicha zona de piel está en un brazo de la persona.

25 37. El método de la reivindicación 1, en donde dicha zona de piel está en una axila de la persona.

38. El método de la reivindicación 1, en donde dicha zona de piel está en el torso de la persona.

30 39. El método de la reivindicación 1, en donde la composición se aplica a una zona de piel de una mujer con hirsutismo.

40. El método de la reivindicación 1, en donde dicho crecimiento capilar comprende un crecimiento del pelo estimulado con andrógenos.

35 41. El método de la reivindicación 1, en donde la composición también incluye un segundo componente que también reduce el crecimiento capilar.

40 42. Un método de cosmética para reducir el crecimiento capilar de mamíferos que comprende seleccionar una zona de piel que incluye los folículos capilares en los que se desea reducir el crecimiento capilar; y aplicar a la piel un compuesto seleccionado del grupo que consiste en prostaglandina D₂, análogos de prostaglandina D₂, PGJ₂ o un análogo de PGJ₂, en una cantidad eficaz para reducir el crecimiento capilar.

45 43. Uso de un agonista del receptor DP de prostaglandina para preparar un medicamento para reducir el crecimiento capilar de mamíferos.

44. Uso cosmético de una composición que comprende un agonista del receptor DP de prostaglandina para reducir el crecimiento capilar no deseado.

50

55

60

65