



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **95-01628**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr. --

(22) Data de depozit: **27.05.1993**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: **19.03.1993 US 93/02684;**

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **US 93 / 05068 27.05.1993**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 94/21217 29.09.1994**

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
29.03.2002 BOPI nr. 3/2002

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4720489; WO 9421217

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: **HANDELMAN H. JOSEPH, NEW YORK, US;**

(73) Titular: **THE GILLETTE COMPANY, BOSTON, MASSACHUSETTS, US;**

(72) Inventatori: **BOXALL BRIAN ALFRED, WOKINGHAM, BERKSHIRE, GB; AMERY GEOFFREY WILFRED, READING, BERKSHIRE, GB; AHLUWALIA S. GURPREET, GAITHERSBURG, MARYLAND, US;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI;**

(54) **COMPOZIȚIE LOCALĂ PENTRU INHIBAREA CREȘTERII PĂRULUI ȘI
METODĂ COSMETICĂ PENTRU INHIBAREA CREȘTERII PĂRULUI LA
MAMIFERE**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la o compoziție locală pentru inhibarea creșterii părului la mamifere și la o metodă cosmetică de inhibare a creșterii părului prin aplicarea acestei compoziții. Compoziția conform invenției conține 1...20 părți în greutate de acid 2-(difluormetil)-2,5-diaminopentanoic, dispersat în 99...80 părți în greutate de emulsie ulei în apă, care cuprinde 78...87 părți apă, 2,8...4,8 părți stearat de gliceril, 2,7...4,7

părți stearat de polietilenglicol 100, 1,9...3,3 părți alcool cetearilic, 1,6...2,7 părți eter obținut din polietilenglicol și alcool cetearilic 20, 1,7...2,7 părți ulei mineral, 1,0...2,0 părți alcool stearic 0,3...1,0 părți dimeticonă și opțional o soluție tampon pentru corectarea valorilor pH, părțile fiind exprimate în greutate.

Revendicări: 7

RO 117413 B1



Invenția se referă la o compoziție locală pentru inhibarea creșterii părului la mamifere și la o metodă cosmetică de inhibare a creșterii părului prin aplicarea acestei compoziții.

În **US 4720489** se arată că aplicarea locală a unei compoziții conținând o ornitindecarboxilază ("ODC"), ca inhibitor va inhiba creșterea părului, incluzând creșterea părului bărbii. Un inhibitor ornitindecarboxilază avantajos pentru folosirea în această aplicație este în mod special acidul 2-(difluorometil)-2,5-diaminopentanoic, cunoscut, de asemenea, ca α -(difluorometil) ornitena ("DFMO"). Acest brevet demonstrează eficacitatea inhibitorilor ornitindecarboxilază pentru inhibarea creșterii părului prin măsurarea schimbărilor în masa de păr de pe partea laterală a hamsterilor masculi adulți tratați cu soluții etanol de astfel de compuși. Brevetul propune, de asemenea, în mod general posibila încorporare a inhibitorilor ornitindecarboxilază în formulări cosmetice cum sunt loțiunile pentru piele și creme, dar eficacitatea unor astfel de formulări propuse, stabilitatea și atributele estetice nu sunt cunoscute. Deoarece α -(difluorometil) ornitena este un compus ionic, el va avea tendința de destabilizare a sistemelor de emulsii și va fi dificil de obținut o formulă în aceste sisteme, în mod special, la dozări de nivele înalte necesare pentru atingerea unei eficiențe maxime.

În **US 5095007**, **5096911** și **5132293**, inhibitorii creșterii părului care sunt descriși nu sunt înrudiți deloc cu inhibitorii ornitindecarboxilază menționați anterior. Totuși, fiecare dintre aceste brevete descriu un vehicul apă-etanol pentru livrarea compusului activ. Vehiculul conține 68% apă, 16% etanol, 5% propilenglicol, 5% dipropilenglicol, 4% alcool benzilic și 2% carbonat de propilenă. Acest vehicul nu este agreabil din punct de vedere estetic sau ușor de folosit, deoarece este foarte alunecos și dă senzație de umed și vâcos. Mai mult, eficacitatea substanței active în acest vehiculant poate să nu fie optimă, chiar dacă vehiculantul conține doi cunoscuți intensificatori de penetrare numiți alcool benzilic și carbonat de propilenă.

Invenția se referă la o compoziție locală pentru inhibarea creșterii părului la mamifere care conține 1...20 părți în greutate de acid 2-(difluorometil)-2,5-diaminopentanoic dispersat în 99...80 părți în greutate de emulsie ulei în apă care cuprinde:

78 87 părți apă
2,8 ... 4,8 părți stearat de gliceril
2,7 ... 4,7 părți stearat de polietilenglicol 100
1,9 ... 3,3 părți alcool cetearilic
1,6 ... 2,7 părți eter, obținut din polietilenglicol și alcool cetearilic 20
1,7 2,7 părți ulei mineral
1,0 ... 2,0 părți alcool stearic
0,3 ... 1,0 părți dimeticonă și

opțional, o soluție tampon pentru corectarea valorilor pH, părțile fiind exprimate în greutate. Invenția se referă și la o metodă cosmetică pentru inhibarea creșterii părului la mamifere conform căreia se aplică compoziția local, o dată sau de două ori pe zi, astfel, încât să se realizeze o cantitate, de 10...2000 μg de acid 2-(difluorometil)-2,5-diaminopentanoic/ cm^2 de piele.

Compoziția locală pentru inhibarea creșterii părului are avantajul că este stabilă, are eficacitate ridicată, și un aspect estetic.

Prezenta invenție cuprinde o compoziție locală de inhibare a creșterii părului la mamifere, în mod special, a creșterii părului la barba umană/(incluzând hirsutismul) cuprinzând un agent de inhibarea creșterii părului solubil în apă, dispersat într-o emulsie ulei în apă sub formă de loțiune sau cremă. Invenția se referă, de asemenea, la o metodă de inhibare a creșterii părului la mamifere prin aplicarea unei cantități eficiente din compoziția de mai sus pe piele. Invenția mai cuprinde în continuare o compoziție locală pentru eliberarea unui agent farmacologic solubil în apă, în piele.

RO 117413 B1

Agentul de inhibare a creșterii părului care este utilizat în compoziția și metoda din prezenta invenție poate fi orice agent de inhibare a creșterii părului solubil în apă, în mod special, orice agent de inhibarea creșterii părului înalt ionic, solubil în apă. Astfel, de agenți activi pot fi selecționați din oricare dintre clasele de agenți descriși în brevetele americane menționate mai sus, și anume **US 4720489**, **5095007**, **5096911** și **5132293** produc astfel de agenți solubili în apă. Într-o realizare preferată, agentul de inhibare a creșterii părului este acidul 2-(difluorometil)-2,5-diaminopentanoic cunoscut sub numele de α -(difluorometil) ornitină denumit aici "DFMO" mai sus.

Se dau mai jos exemplele de realizare ale compoziției:

Ingredient	Procent greutate	Ex.I	Ex.II
Apă	78 - 87	80,84	85,53
Stearat de gliceril	2,8 - 4,8	4,24	2,97
Stearat de polietilenglicol	2,7 - 4,7	4,09	2,86
Alcool cetearilic	1,9 - 3,3	3,05	2,14
Eter obținut din polietilenglicol și alcool cetearilic 20	1,6 - 2,7	2,50	1,75
Ulei mineral	1,7 - 2,7	2,22	2,22
Alcool stearilic	1,0 - 2,0	1,67	1,17
Dimeticonă	0,3 - 1,0	0,56	0,56
Acid citric	0 - 0,5	-	0,25
Hidroxid de sodiu	q.s.	q.s.	q.s.

Și alți acizi slabi pot fi folosiți, de exemplu, acidul lactic, acidul tartric sau acidul fosforic pentru a servi drept tampon pH. Cantitatea necesară este cea suficientă pentru a ajusta pH-ul la aproximativ 3,5. Alte baze puternice, cum este KOH, pot fi folosite sau, în unele cazuri acizi tari cum este HCl, la care pH-ul trebuie să fie coborât.

Agentul activ plus vehiculantul vor fi în total 100 părți în greutate la sfârșit. Cantități minore de alte ingrediente, cum sunt coloranții, odoranții, și agenții biacizi sau conservanți pot fi încorporate în vehicul dacă este necesar sau se dorește. Se preferă să se adauge, aproximativ 0,5 până la 0,9 părți de phenonip.

Vehiculul utilizat în compoziția locală se obține astfel: Apa și componentele solubile în apă, sunt încărcate la un vas de amestecare, pH-ul este ajustat până la aproximativ 3,5 și soluția este încălzită, la aproximativ 70°C. Componentele solubile în ulei, cu excepția agentului biocid, sunt topite împreună, la aproximativ 70°C, apoi sunt introduse în faza apoasă sub agitare energică. Amestecarea este continuată, timp de aproximativ 20 min, apoi se aplică o răcire cu apă. Se adaugă agentul biocid, la 40-45°C și se continuă agitarea până ce temperatura atinge 25°C pentru a obține o cremă fină, albă cu o viscozitate, de aproximativ 8000 - 12000 cPs. Dacă este de dorit să se crească viscozitatea emulsiei rezultate, deformarea structurii poate fi aplicată utilizând un omogenizator convențional, de exemplu, un omogenizator cu un ecran de deformare înaltă cu un orificiu pătrat. În mod normal, această etapă nu este cerută, deoarece viscozitatea emulsiei poate crește în timpul dezvoltării agentului activ.

Compoziția locală, conformă cu prezenta invenție, este preparată prin amestecarea a aproximativ 1 până la 20 părți în greutate, preferabil 5 - 15 părți de agent activ care inhibă creșterea părului preferabil DFMO α -(difluorometil) ornitena, cu 99 până la 80 părți în

95 greutate, preferabil 95 până la 85 părți, de vehiculant preparat așa cum s-a descris mai sus, și ajustând pH-ul, la aproximativ 3,5 cu hidroxid de sodiu apos (10%) sau acid clorhidric (10%). Desigur, compoziția poate, de asemenea, să fie fabricată prin includerea agentului activ în faza apoasă în timpul preparării vehiculantului descrisă mai sus.

Modul de preparare al compoziției

100 Se prepară două vehicule având compozițiile desemnate în Exemplul I și Exemplul II în tabelul de mai jos, conform procedurii descris mai sus. Cei doi vehiculanți conțin 0,83 și respectiv 0,55 părți de Phenip. La patru loturi separate, la fiecare vehicul se adaugă apoi cu agitare eficientă DFMO, α -(difluorometil) ornitena pentru a produce compoziții locale conținând 2,5; 5; 10 și 15% DFMO α -(difluorometil) ornitena. Astfel s-au obținut un total de 8
105 compoziții cu aplicare locală. Fiecare compoziție s-a testat pentru inhibarea creșterii părului folosind o masă de studiu a părului lateral al hamsterului standard, așa cum s-a descris în cele patru brevete americane exemplificate mai înainte. Pentru comparație, s-a testat o compoziție de control care conține numai un vehiculant (I-V și II-V mai jos), precum și o compoziție care conține 10% DFMO, α -(difluorometil) ornitena în vehicul de apă-etanol arătată în exemplul I, al brevetului **US 5096911** (W-E mai jos). Rezultatele acestor studii sunt următoarele:

Compoziție	% Inhibiție	Compoziție	% Inhibiție
I-A (15% DFMO)	84,2	II-A (15% DFMO)	89,1
I-B (10% DFMO)	87,6	II-B (10% DFMO)	91,4
I-C (5% DFMO)	84,5	II-C (5% DFMO)	85,5
I-D (2,5% DFMO)	60,0	II-D (2,5% DFMO)	81,4
I-V (0% DFMO)	-	II-V (0% DFMO)	-
W-E (10% DFMO)	68,3	W-E (10% DFMO)	72,6

120 După cum se vede, fiecare compoziție, conform invenției, denumită I A până la I-D și II A până la II D, au fost foarte eficiente în inhibarea creșterii părului mamiferelor. În mod similar, inhibarea creșterii părului din barbă, este obținută atunci când astfel de compoziții se aplică pe fața omului. În mod remarcabil, datele de mai sus demonstrează că prezentele
125 compoziții sunt superioare, în eficiența compoziției apă-etanol, conținând agenți de îmbunătățire a penetranței. Aceasta sugerează că prezenta compoziție realizează, atât creșterea penetrării pielii de către agentul activ, cât și creșterea timpului de rezistență a agentului activ pe terenul tratat. Mai mult, compozițiile, conform invenției, rămân stabile pe o perioadă extinsă de timp și au un aspect estetic.

130 Compozițiile cu aplicare locală, conform prezentei invenții, se aplică pe pielea mamiferului în mod special, pe fața umană, o dată sau de două ori pe zi pentru a produce un nivel de agent, de 10 până la 2000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de piele. Evident, doza de aplicare poate fi variată pentru a atinge un nivel corespunzător de eficiență pentru fiecare ființă individuală tratată.

135 Revendicări

140 1. Compoziție locală pentru inhibarea creșterii părului la mamifere, **caracterizată prin aceea că**, conține 1...20 părți în greutate de acid 2-(difluorometil)-2,5-diaminopentanoic dispersat în 99...80 părți în greutate de emulsie ulei în apă care cuprinde: 78...87 părți apă, 2,8...4,8 părți stearat de gliceril, 2,7...4,7 părți stearat de polietilenglicol 100, 1,9... 3,3 părți

RO 117413 B1

alcool cetearilic, 1,6...2,7 părți eter, obținut din polietilenglicol și alcool cetearilic 20, 1,7.... 2,7 părți ulei mineral, 1,0... 2,0 părți alcool stearic, 0,3... 1,0 părți dimeticonă și opțional, o soluție tampon pentru corectarea valorilor de pH, părțile fiind exprimate în greutate.

2. Compoziție locală pentru inhibarea creșterii părului la mamifere, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, are un pH corectat în jurul valorii, de 3,5. 145

3. Compoziție locală pentru inhibarea creșterii părului la mamifere, conform revendicărilor 1 și 2, **caracterizată prin aceea că**, ea conține 5...15 părți de acid 2-(difluormetil)-2,5-diaminopentanoic dispersat în 95..85 părți de emulsie ulei în apă, părțile fiind exprimate în greutate.

4. Compoziție locală pentru inhibarea creșterii părului la mamifere, conform revendicărilor 1, 2 și 3, **caracterizată prin ceea că**, emulsia de ulei în apă conține 80,84 părți apă, 4,24 părți stearat de gliceril, 4,09 părți stearat de polietilenglicol 100, 3,05 părți alcool cetearilic, 2,50 părți eter, obținut din polietilenglicol și alcool cetearilic 20, 2,22 părți ulei mineral, 1,67 părți alcool stearic, 0,56 părți dimeticonă, părțile fiind exprimate în greutate. 150

5. Compoziție locală pentru inhibarea creșterii părului la mamifere, conform revendicărilor 1, 2 și 3, **caracterizată prin aceea că**, emulsia de ulei în apă conține 85,53 părți apă, 2,97 părți stearat de gliceril, 2,86 părți stearat de polietilenglicol 100, 2,14 părți alcool cetearilic, 1,75 părți eter, obținut din polietilenglicol și alcool cetearilic 20, 2,22 părți ulei mineral, 1,17 părți alcool stearic, 0,56 părți dimeticonă 0,25 părți acid citric, părțile fiind exprimate în greutate. 155

6. Metodă cosmetică pentru inhibarea creșterii părului la mamifere cu compoziția, definită în revendicarea 1, **caracterizată prin aceea că**, se aplică compoziția local, o dată sau de două ori pe zi, astfel, încât să se realizeze o cantitate de 10...2000 μg de acid 2-(difluorometil)-2,5-diaminopentanoic/cm² de piele. 160

7. Metodă cosmetică pentru inhibarea creșterii părului la mamifere, conform revendicării 6, **caracterizată prin aceea că**, numita compoziție locală se aplică pe piele, la om. 165

Președintele comisiei de examinare: **biochim. Crețu Adina**

Examinator: **farm. Anghel Doina**

