

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 883 180**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 17/14** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 7/00** (2006.01)

**A61Q 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2017 PCT/US2017/017641**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017 WO17142833**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2017 E 17753684 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.07.2021 EP 3416643**

54 Título: **Métodos para aumentar el crecimiento del cabello y mejorar la apariencia del cabello**

30 Prioridad:

**16.02.2016 US 201662295618 P**

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

**07.12.2021**

73 Titular/es:

**MYMD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
324 South Hyde Park Avenue Suite 350  
Tampa, FL 33606, US**

72 Inventor/es:

**WILLIAMS, JONNIE R.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 883 180 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

Métodos para aumentar el crecimiento del cabello y mejorar la apariencia del cabello

5 El crecimiento del cabello es un proceso cíclico que incluye una etapa de crecimiento (anágena), una etapa de regresión (catágena) y una etapa inactiva (telógena). Durante el anágeno, el bulbo piloso dentro del folículo penetra en la dermis y entra en contacto con la papila dérmica, lo que desencadena la división de los queratinocitos de la matriz capilar. Los nuevos queratinocitos se deshidratan y condensan para formar el tallo del cabello, que es empujado a través de la epidermis por los queratinocitos recién divididos en la raíz del cabello. El crecimiento del cabello termina en la fase catágena. El bulbo piloso se separa de la papila dérmica, se retrae de la dermis y el folículo se encoge de tamaño. En el telógeno, el cabello permanece adherido al folículo pero, debido a su posición poco profunda en la epidermis, se puede desprender fácilmente de la piel. Normalmente, el folículo regresa a la fase anágena, durante la cual el cabello es empujado fuera del folículo por el cabello recién formado por los queratinocitos en división. La interrupción del ciclo de crecimiento del cabello conduce al adelgazamiento y a la calvicie. En el cuero cabelludo, los folículos pilosos se encogen y desprenden el cabello terminal (largo, pigmentado). El cabello perdido no se reemplaza por cabello nuevo o se reemplaza por cabello velloso (delgado, corto, no pigmentado), lo que resulta en la aparición de la calvicie.

15 Los fármacos más comunes que se utilizan actualmente para tratar la caída del cabello son el minoxidil y los inhibidores de la 5-alfa reductasa, tal como la finasterida. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual el minoxidil reduce la caída del cabello; y hay un porcentaje significativo de pacientes que no responden a la terapia. Aunque se ha demostrado que la finasterida retarda la caída del cabello en los hombres, el medicamento está asociado con varios efectos secundarios, que incluyen ginecomastia y disfunción sexual. Tanto el minoxidil como los antiandrógenos pueden requerir varias semanas para aumentar el recuento de cabello, y se deben continuar indefinidamente a diario para mantener la efectividad. DiColandrea y otros. Patente de EE. UU. 8,986,664 describe un enfoque alternativo en el que ciertos inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) se administran junto con un vasodilatador para mejorar la biología del cabello e inhibidores de la monoaminoxidasa para el crecimiento del cabello y sus usos en la terapia, por ejemplo, para tratar la caída del cabello, se revisan en S. Carradori, Exp. Op. Therap. Pat. ,2014, vol. 25, 1, páginas 91-110.

25 Sigue siendo una necesidad tratamientos más efectivos para mejorar el crecimiento del cabello y/o restaurar el color del mismo. Sería particularmente conveniente desarrollar tratamientos que también mejoren otras cualidades del cabello asociadas con el envejecimiento, tal como la textura, el cuerpo y el brillo, que pueden ayudar a proporcionar una apariencia general más juvenil.

30 Resumen

En un aspecto, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, se usa en el tratamiento de la caída del cabello asociada con la alopecia androgenética; efluvio anágeno; efluvio telógeno; alopecia areata; alopecia cicatricial; síndrome de anágeno suelto; tinea capitis; eritrodermia ictiosiforme; menopausia; posparto; trastornos autoinmunitarios; infección; reacción alérgica; anorexia; o alopecia por tracción.

35 En un aspecto, se usa una forma aislada de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el tratamiento de la pérdida de cabello asociada con la alopecia androgenética; efluvio anágeno; efluvio telógeno; alopecia areata; alopecia cicatricial; síndrome de anágeno suelto; tinea capitis; eritrodermia ictiosiforme; menopausia; posparto; trastornos autoinmunitarios; infección; reacción alérgica; anorexia; o alopecia por tracción.

40 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

En otra descripción, un método para mejorar la apariencia del cabello comprende administrar a un individuo que lo necesite una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma. La apariencia del cabello se puede mejorar restaurando el color, aumentando el brillo y/o proporcionando de cualquier otra manera una apariencia más juvenil o tratando los atributos del cabello asociados con el envejecimiento.

Breve descripción de las figuras

50 Se puede obtener una comprensión más completa de la presente invención y ciertas ventajas de la misma al consultar la siguiente Descripción Detallada de la Invención en consideración con las figuras adjuntas, en los que:

La Figura 1 es un gráfico que muestra la capacidad de la isomiosmina, la miosmina, la anatabina, la anabasina y la nornicotina para inhibir la actividad enzimática de MAO-A.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la capacidad de la isomiosmina, la miosmina, la anatabina, la anabasina y la nornicotina para inhibir la actividad de MAO-B.

55 La Figura 3 es una fotografía del cuero cabelludo de un sujeto masculino antes del tratamiento.

La Figura 4 es una fotografía del cuero cabelludo del sujeto masculino después de tres semanas de tratamiento.

La Figura 5 es una fotografía del cuero cabelludo del sujeto masculino después de 90 días de tratamiento.

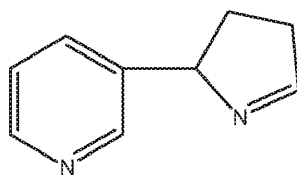
## Descripción detallada

5 Los aspectos de la presente descripción describen, en parte, una composición farmacéutica. Como se usa en la presente descripción, el término "composición farmacéuticamente aceptable" es sinónimo de "composición farmacéutica" y es uno que incluye una concentración terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo para producir una respuesta deseada. Una composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede ser útil para aplicaciones médicas o veterinarias. Se puede administrar una composición farmacéutica a un individuo sola o en combinación con otros ingredientes activos, agentes, fármacos u hormonas suplementarios. En general, las composiciones se pueden administrar por cualquier vía adecuada, que incluye pero no se limita a la vía oral, intravenosa, transdérmica, subcutánea, tópica, parenteral o sus combinaciones. Los ejemplos no limitantes de formulaciones tópicas incluyen cremas, lociones, pastas, champús y similares.

15 Una composición farmacéutica puede incluir un portador farmacéuticamente aceptable que facilita el procesamiento de un ingrediente activo en composiciones farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente descripción, el término "portador farmacológicamente aceptable" es sinónimo de "portador farmacológico" y significa cualquier portador que sustancialmente no tiene un efecto perjudicial permanente o a largo plazo cuando se administra y abarca términos tales como "vehículo farmacológicamente aceptable", "estabilizante", "diluyente", "aditivo", "auxiliar" y "excipiente". Generalmente, dicho portador se mezcla con un compuesto activo o se permite que diluya o encierre el compuesto activo y puede ser un agente sólido, semisólido o líquido. Se entiende que los ingredientes activos pueden ser solubles o pueden entregarse como una suspensión en el portador o diluyente deseado. Se pueden usar cualquiera de una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables que incluyen, sin limitación, medios acuosos tales como, por ejemplo, agua, solución salina, glicina, ácido hialurónico y similares; portadores sólidos tales como, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares; solventes; medios de dispersión; recubrimientos; agentes antibacterianos y antifúngicos; agentes isotónicos y retardadores de la absorción; o cualquier otro ingrediente inactivo. La selección de un portador farmacológicamente aceptable puede depender del modo de administración. Excepto en la medida en que cualquier portador farmacológicamente aceptable sea incompatible con los ejemplos no limitantes de usos específicos de dichos portadores farmacéuticos se pueden encontrar en *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Howard C. Ansel y otros, Eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7a ed. 1999); *REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY* (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20a ed. 2000); *Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Joel G. Hardman y otros, Eds., McGraw-Hill Professional, 10a ed. 2001); y *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Raymond C. Rowe y otros, Publicaciones APhA, 4a edición 2003). Estos protocolos son procedimientos de rutina y cualquier modificación está dentro del alcance de un experto en la técnica y de la enseñanza en la presente descripción.

Isomiosmina

35 La isomiosmina (3-(3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il)-piridina) es un alcaloide relacionado con la nicotina presente en las plantas solanáceas que contienen nicotina.



40 La isomiosmina se describe en WO 2016/161055 A2 para reducir los síntomas de los trastornos asociados con la inflamación crónica y los trastornos asociados con niveles elevados de Especies Reactivas de Oxígeno o infección viral. También se describe que la isomiosmina se usa en el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo (WO 2016/161051 A1). La isomiosmina se puede preparar sintéticamente mediante el uso de técnicas conocidas y también es comercializada por varios suministradores químicos. La isomiosmina tiene dos isómeros ópticos (+/-) debido a un átomo de carbono asimétrico dentro de su anillo de pirrol que se une al anillo de piridina. A menos que se indique de cualquier otra manera del contexto, el término "isomiosmina", como se usa en la presente descripción, incluye mezclas enantioméricas (+/-) que incluyen mezclas racémicas, así como también formas aisladas de uno u otro enantiómero.

50 A menos que se indique de cualquier otra manera del contexto, "isomiosmina", como se usa en la presente descripción, se refiere a formas tanto salinas como no salinas de isomiosmina. Se describen ejemplos no limitantes de posibles sales en P. H. Stahl y otros, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002, incluidas las sales de ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxoglutarico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido acético, ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico (ácido decanoico), ácido caproico (ácido hexanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactarico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico,

5 ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido L(-)-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido L(-)-piroglutámico, ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido L(+)-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico.

10 Como una alternativa a la preparación sintética de isomiosmina, la isomiosmina se puede obtener mediante extracción del tabaco u otras fuentes en las que se encuentra de forma natural. Por ejemplo, se puede preparar un extracto de tabaco a partir de tallos de tabaco curado, láminas o ambos. En el proceso de extracción, el material de tabaco curado se extrae con un solvente, normalmente agua, etanol, vapor o dióxido de carbono. La solución resultante contiene los componentes solubles del tabaco, incluida la isomiosmina. La isomiosmina se puede purificar a partir de los otros componentes del tabaco mediante el uso de técnicas adecuadas tales como cromatografía líquida.

15 En aplicaciones farmacéuticas, generalmente se usa una forma aislada de isomiosmina. Una "forma aislada de isomiosmina", como se usa en la presente descripción, se refiere a isomiosmina que se prepara sintéticamente o se separa sustancialmente de los materiales naturales en los que se encuentra. La forma aislada de isomiosmina debe tener una pureza muy alta (incluida la pureza enantiomérica en el caso de que se use un enantiómero). En el caso de la isomiosmina sintética, por ejemplo, la pureza se refiere a la relación entre el peso de la isomiosmina y el peso del producto de reacción final. En el caso de aislar la isomiosmina a partir de material nativo, por ejemplo, la pureza se refiere a la relación entre el peso de isomiosmina y el peso total del extracto que contiene isomiosmina. Normalmente, el nivel de pureza es al menos aproximadamente el 95 %, más normalmente al menos aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 % o más. Por ejemplo, el nivel de pureza puede ser de aproximadamente 98,5 %, 99,0 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9 % o superior.

25 Aunque no se quiere ceñirse a la teoría, se cree que la isomiosmina puede aumentar el crecimiento del cabello y/o mejorar la apariencia del cabello inhibiendo la monoaminoxidasa (MAO), incluidas las enzimas MAO-A y MAO-B, y bloqueando la síntesis de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y/u otras especies reactivas de oxígeno (ROS) en los folículos pilosos y/o las células circundantes. Los niveles aumentados de peróxido de hidrógeno a nivel celular están asociados con el proceso normal de envejecimiento y otros trastornos que pueden afectar negativamente el proceso normal de crecimiento del cabello y la pigmentación. La inhibición de la producción de ROS tal como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se postula para ayudar a restaurar la función de las mitocondrias, de esta manera aumenta el crecimiento del cabello, se restaura el color natural y/o mejora otras características de la apariencia del cabello como se describió en la presente descripción, por ejemplo, aumento de brillo, cuerpo, etc.

30 Una composición farmacéutica puede incluir otros componentes farmacéuticamente aceptables (o componentes farmacéuticos), incluyen, sin limitación, tampones, conservantes, reguladores de la tonicidad, sales, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, sustancias fisiológicas, sustancias farmacológicas, agentes de volumen, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes o saborizantes y similares. Se pueden usar varios tampones y medios para ajustar el pH para preparar una composición farmacéutica descrita en la presente descripción, siempre y cuando la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Tales tampones incluyen, sin limitación, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones salinos neutrales, tampones fosfato salino y tampones borato. Se entiende que los ácidos o bases se pueden usar para ajustar el pH de una composición según sea necesario. Los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Los conservantes útiles incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, una composición de oxiclora estabilizada y quelantes, tales como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida, calcio DTPA y CaNaDTPA-bisamida. Los reguladores de la tonicidad útiles en una composición farmacéutica incluyen, pero no se limitan a, sales tales como por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o glicerina y otros reguladores de la tonicidad farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede proporcionarse como una sal y puede formarse con muchos ácidos, que incluyen, pero no se limitan a, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en medio acuoso que otros solventes protónicos que son las correspondientes formas básicas libres. Se entiende que estas y otras sustancias conocidas en la técnica de la farmacología se pueden incluir en una composición farmacéutica.

45 Las composiciones pueden contener isomiosmina, sola o con otros compuestos terapéuticos. Un compuesto terapéutico es un compuesto que proporciona actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad, o que afecta la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre o de los animales. Un compuesto terapéutico descrito en la presente descripción se puede usar en forma de sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el clorhidrato. Adicionalmente, el compuesto terapéutico descrito en la presente descripción se puede proporcionar como racematos o como enantiómeros individuales, incluido el enantiómero R o S. Por tanto, el compuesto terapéutico descrito en la presente descripción puede comprender solo un enantiómero R, solo un enantiómero S o una combinación de un enantiómero R y un enantiómero S de un compuesto terapéutico. En algunos aspectos, el compuesto terapéutico puede tener actividad antiinflamatoria.

55 Los ejemplos no limitantes de otros compuestos terapéuticos incluyen vasodilatadores, tales como minoxidil, apigenina, hidralazina, prostaglandina y prostaciclina. Un porcentaje significativo de sujetos no responden, o solo responden mínimamente, al tratamiento con minoxidil solo. Para algunas personas, las terapias conjuntas que implican la

administración de isomiosmina y un vasodilatador, tal como el minoxidil, pueden producir mejores resultados que la administración de cualquiera de los componentes por separado. Cuando se administra más de un agente activo, los agentes activos pueden estar presentes en la misma formulación o en dos o más formulaciones diferentes.

5 Una composición farmacéutica puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad suficiente para permitir la administración habitual a un individuo. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg, o al menos 100 mg de un compuesto terapéutico. La cantidad de compuesto terapéutico en una composición puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg.

15 Las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente descripción pueden incluir un solvente farmacéuticamente aceptable. Un solvente es un líquido, sólido o gas que disuelve otro sólido, líquido o gas (el soluto), dando como resultado una solución. Los solventes útiles en las composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, un solvente aprótico polar farmacéuticamente aceptable, un solvente prótico polar farmacéuticamente aceptable y un solvente no polar farmacéuticamente aceptable. Un solvente aprótico polar farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitación, diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, acetona, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO). Un solvente prótico polar farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitación, ácido acético, ácido fórmico, etanol, n-butanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, n-propanol, isopropanol, 1,2-propan-diol, metanol, glicerol y agua. Un solvente no polar farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitación, pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, cloroformo, n-metilpirilidona (NMP) y éter dietílico.

25 Una composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede comprender un solvente en una cantidad suficiente para disolver un compuesto terapéutico descrito en la presente descripción. En otros aspectos de esta modalidad, una composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede comprender un solvente en una cantidad de, por ejemplo, menos de aproximadamente el 90 % (v/v), menos de aproximadamente el 80 % (v/v), menos de aproximadamente el 70 % (v/v), menos de aproximadamente el 65 % (v/v), menos de aproximadamente el 60 % (v/v), menos de aproximadamente el 55 % (v/v), menos de aproximadamente el 50 % (v/v), menos de aproximadamente el 45 % (v/v), menos de aproximadamente el 40 % (v/v), menos de aproximadamente el 35 % (v/v), menos de aproximadamente el 30 % (v/v), menos de aproximadamente el 25 % (v/v), menos de aproximadamente el 20 % (v/v), menos de aproximadamente el 15 % (v/v), menos de aproximadamente el 10 % (v/v), menos de aproximadamente el 5 % (v/v), o menos de aproximadamente el 1 % (v/v). En otros aspectos de esta modalidad, una composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede comprender un solvente en una cantidad en un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente del 1 % (v/v) al 90 % (v/v), aproximadamente del 1 % (v/v) al 70 % (v/v), aproximadamente del 1 % (v/v) al 60 % (v/v), aproximadamente del 1 % (v/v) al 50 % (v/v), aproximadamente del 1 % (v/v) al 40 % (v/v), aproximadamente del 1 % (v/v) al 30 % (v/v), aproximadamente del 1 % (v/v) al 20 % (v/v), aproximadamente del 1 % (v/v) al 10 % (v/v), aproximadamente del 2 % (v/v) al 50 % (v/v), aproximadamente del 2 % (v/v) al 40 % (v/v), aproximadamente del 2 % (v/v) al 30 % (v/v), aproximadamente del 2 % (v/v) al 20 % (v/v), aproximadamente del 2 % (v/v) al 10 % (v/v), aproximadamente del 4 % (v/v) al 50 % (v/v), aproximadamente del 4 % (v/v) al 40 % (v/v), aproximadamente del 4 % (v/v) al 30 % (v/v), aproximadamente del 4 % (v/v) al 20 % (v/v), aproximadamente del 4 % (v/v) al 10 % (v/v), aproximadamente del 6 % (v/v) al 50 % (v/v), aproximadamente del 6 % (v/v) al 40 % (v/v), aproximadamente del 6 % (v/v) al 30 % (v/v), aproximadamente del 6 % (v/v) al 20 % (v/v), aproximadamente del 6 % (v/v) al 10 % (v/v), aproximadamente del 8 % (v/v) al 50 % (v/v), aproximadamente del 8 % (v/v) al 40 % (v/v), aproximadamente del 8 % (v/v) al 30 % (v/v), aproximadamente del 8 % (v/v) al 20 % (v/v), aproximadamente del 8 % (v/v) al 15 % (v/v), o aproximadamente del 8 % (v/v) al 12 % (v/v).

45 En una modalidad, un solvente puede comprender un alcohol farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente descripción, el término "alcohol" se refiere a una molécula orgánica que comprende un grupo funcional hidroxilo (-OH) unido a un átomo de carbono, donde el átomo de carbono está saturado. En aspectos de esta modalidad, el alcohol puede ser, por ejemplo, un C<sub>1-4</sub> alcohol, un C<sub>2-4</sub> alcohol, un C<sub>1-5</sub> alcohol, un C<sub>1-7</sub> alcohol, un C<sub>1-10</sub> alcohol, un C<sub>1-15</sub> alcohol, o un C<sub>1-20</sub> alcohol. En otros aspectos de esta modalidad, un alcohol puede ser, por ejemplo, un alcohol primario, un alcohol secundario o un alcohol terciario. En otros aspectos de esta modalidad, un alcohol puede ser, por ejemplo, un alcohol acíclico, un alcohol monohídrico, un alcohol polihídrico (también conocido como poliol o alcohol de azúcar), un alcohol alifático insaturado, un alcohol alicíclico o sus combinaciones. Los ejemplos de un alcohol monohídrico incluyen, sin limitación, metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol y 1-hexadecanol. Los ejemplos de un alcohol polihídrico incluyen, sin limitación, glicol, glicerol, arabitol, eritritol, xilitol, maltitol, sorbitol (glucitol), manitol, inositol, lactitol, galactitol (iditol) e isomalt. Los ejemplos de un alcohol alifático insaturado incluyen, sin limitación, prop-2-eno-1-ol, 3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol y prop-2-en-1-ol. Los ejemplos de un alcohol alicíclico incluyen, sin limitación, ciclohexano-1,2,3,4,5,6-hexilo y 2-(2-propil)-5-metil-ciclohexano-1-ol.

55 En otra modalidad, un solvente puede comprender un éster de un alcohol y un ácido farmacéuticamente aceptables. Los alcoholes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los descritos en la presente descripción. Los ácidos adecuados incluyen, sin limitación, ácido acético, ácido butárico y ácido fórmico. Un éster de un alcohol y un ácido incluye, sin limitación, acetato de metilo, butirato de metilo, formiato de metilo, acetato de etilo, butirato de etilo, formiato de etilo,

acetato de propilo, butirato de propilo, formiato de propilo, acetato de butilo, butirato de butilo, formiato de butilo, acetato de isobutilo, butirato de isobutilo, formiato de isobutilo, acetato de pentilo, butirato de pentilo, formiato de pentilo y acetato de 1-hexadecilo, butirato de 1-hexadecilo y formiato de 1-hexadecilo.

5 En otra modalidad, un solvente puede comprender un polímero de polietilenglicol (PEG) farmacéuticamente aceptable. Los polímeros de PEG, también conocidos como polímeros de óxido de polietileno (PEO) o polímeros de polioxietileno (POE), se preparan mediante polimerización de óxido de etileno y están disponibles comercialmente en un amplio intervalo de pesos moleculares de 100 g/mol a 10 000 000 g/mol. Los polímeros de PEG con una masa molecular baja son líquidos o sólidos de bajo punto de fusión, mientras que los polímeros de PEG de una masa molecular más alta son sólidos. Un polímero PEG incluye, sin limitación, PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 500, PEG 600, PEG 700, PEG 800, PEG 900, PEG 1000, PEG 1100, PEG 1200, PEG 1300, PEG 1400, PEG 1500, PEG 1600, PEG 1700, PEG 1800, PEG 1900, PEG 2000, PEG 2100, PEG 2200, PEG 2300, PEG 2400, PEG 2500, PEG 2600, PEG 2700, PEG 2800, PEG 2900, PEG 3000, PEG 3250, PEG 3350, PEG 3500, PEG 3750, PEG 4000, PEG 4250, PEG 4500, PEG 4750, PEG 5000, PEG 5500, PEG 6000, PEG 6500, PEG 7000, PEG 7500, PEG 8000, PEG 8500, PEG 9000, PEG 9500, PEG 10 000, PEG 11 000, PEG 12 000, PEG 13 000, PEG 14 000, PEG 15 000, PEG 16 000, PEG 17 000, PEG 18 000, PEG 19 000 o PEG 20 000.

15 En otra modalidad, un solvente puede comprender un glicérido farmacéuticamente aceptable. Los glicéridos comprenden un glicerol sustituido, donde uno, dos o los tres grupos hidroxilo del glicerol se esterifican cada uno mediante el uso de un ácido graso para producir monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, respectivamente. En estos compuestos, cada grupo hidroxilo de glicerol se puede esterificar mediante diferentes ácidos grasos. Adicionalmente, los glicéridos se pueden acetilar para producir monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados y triglicéridos acetilados.

20 En una modalidad, un solvente puede comprender un solvente sólido farmacéuticamente aceptable. Los solventes sólidos pueden ser útiles en la fabricación de una formulación de dosis sólida de una composición farmacéutica descrita en la presente descripción. Normalmente, se funde un solvente sólido para disolver un compuesto terapéutico. Un solvente sólido farmacéuticamente aceptable incluye, sin limitación, polímeros de mentol y PEG descritos anteriormente.

25 En algunos aspectos, los individuos presentan pérdida o adelgazamiento del cabello que es focal, es decir, limitado a una región o patrón particular de la piel, o difuso. La pérdida focal de cabello se asocia más comúnmente con la alopecia androgenética, también conocida como pérdida de cabello de patrón masculino o femenino, que afecta la región del vértice del cráneo. Otros tipos de pérdida de cabello incluyen efluvio anágeno, efluvio telógeno, alopecia areata y alopecia cicatricial. Aunque el envejecimiento es una causa común de pérdida de cabello, la pérdida o adelgazamiento del cabello también puede ser causado por una serie de afecciones médicas y agresiones ambientales, como síndrome de anágeno suelto, tinea capitis, eritrodermia ictiosiforme, lepra, progeria, síndrome de Siemens, hipertiroidismo, hipotiroidismo, menopausia, posparto, trastornos autoinmunitarios, infección (por ejemplo, tiña, Demodex folliculorum), reacción alérgica, sobreprocesamiento cosmético, estrés, deficiencias nutricionales (por ejemplo, como resultado de anorexia), intoxicación, quemaduras, radiación, torsión o tirón compulsivo del cabello, alopecia por tracción y ciertos medicamentos (por ejemplo, antimetabólicos, retinoides, inhibidores de ACE, litio, anticonvulsivantes, anticoagulantes, y quimioterapia). En algunas modalidades, el sujeto sufre de pérdida de cabello que no está asociada con la pérdida de cabello hereditaria, tal como alopecia androgenética.

35 Como se usa en la presente descripción, el término "tratar", se refiere a reducir o eliminar en un individuo un síntoma clínico de pérdida o adelgazamiento del cabello, o retrasar o prevenir en un individuo la aparición de un síntoma clínico del mismo. Por ejemplo, el término "tratar" puede significar la reducción de un síntoma de una condición caracterizada por alopecia o trastorno relacionado, por ejemplo, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o más. Los síntomas reales asociados con la pérdida o adelgazamiento del cabello se conocen bien y pueden ser determinados por un experto en la técnica. Los expertos en la técnica conocerán los síntomas o indicadores apropiados asociados con un tipo específico de pérdida o adelgazamiento del cabello y sabrán cómo determinar si un individuo es un candidato para el tratamiento como se describe en la presente descripción.

40 En un aspecto, el sujeto es un mamífero, tal como un ser humano masculino o femenino. Alternativamente, el sujeto es un mamífero no humano con piel o pelo. Con respecto a esto, también se contemplan aplicaciones veterinarias y de cuidado de mascotas en donde el sujeto es, por ejemplo, un canino (tal como, pero no se limita a, un perro o un zorro), un felino, un mono, un chimpancé, un roedor (tal como, pero no se limita a un hámster, un jerbo, una rata, una chinchilla, un degú o un ratón), un hurón, un conejillo de indias, una mofeta, un conejo, un bovino o un caballo.

45 Las mejoras en la biología del cabello se determinan mediante el uso de cualquier técnica adecuada, tales como las técnicas conocidas en la técnica para evaluar la eficacia de los productos para el cuidado del cabello. Por ejemplo, el inicio del crecimiento de cabello nuevo se puede evaluar por observación de cambios en el recuento o densidad del cabello (número de cabellos por área predeterminada (por ejemplo, cm<sup>2</sup>)) o el peso del cabello. Los protocolos de recuento de cabello se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en Olsen y otros, J. Am. Acad. Dermatol., 47: 377-385 (2002). Los métodos para evaluar el crecimiento y el brillo mejorados del cabello incluyen, pero no se limitan a, evaluaciones fotográficas globales y autoevaluación del sujeto. De manera similar, la inspección visual puede usarse para

5 detectar aumentos en la cantidad de cabello terminal y/o una reducción del vello en una región particular del cuerpo, lo que también indica un mejor crecimiento del cabello. La caída del cabello también se puede evaluar mediante inspección visual y autoevaluación. Otro método para monitorear la caída del cabello consiste en recolectar y contar el cabello perdido durante el primer peinado de la mañana o el lavado en varios momentos de tiempo (por ejemplo, a la semana, cuatro semanas, dos meses, tres meses, seis meses, nueve meses o un año) durante o después del tratamiento. Los protocolos de recuento de cabello se describen con más detalle en, por ejemplo, Wasko y otros, Arch. Dermatol., 144 (6): 759-762 (2008). Cualquier reducción en la cantidad de cabello perdido indica una mejora en la biología del cabello.

10 El examen de los cabellos individuales es útil para identificar la fase de crecimiento del cabello de un folículo; los cabellos anágenos comprenden una envoltura adherida a la raíz del cabello, mientras que los cabellos telógenos carecen de envoltura. Otros indicadores de la biología del cabello, tales como el diámetro del cabello, los rizos, la rotura y el brillo, se pueden observar microscópicamente. La resistencia a la tracción, la elasticidad y la rotura también se pueden evaluar mediante el uso de un dinamómetro, mientras que los brillómetros son adecuados para evaluar el brillo del cabello, como se describe en, por ejemplo, Velasco y otros, Br. J. Pharm. Sci., 45(1): 153-(2009). Ver también Robbins, Chemical and Physical Behavior of Human Hair, 4a Ed., Springer-Verlag, Nueva York (2002). En algunos casos, el diámetro del cabello se puede evaluar mediante el uso de un sistema de análisis dimensional de fibra (Mitutoyo, modelo LSM 5000) o un sistema de imágenes como se describe en Berger y otros, British Journal of Dermatology, 149: 354-362 (2003).

15 En algunos aspectos, los tratamientos descritos en la presente descripción también pueden prevenir o reducir la caspa en un sujeto, tal como la caspa causada por interacciones microbio-huésped (por ejemplo, caspa causada por levaduras Malassezia). La reducción o prevención de la caspa se puede determinar mediante cualquier método adecuado, tal como la autoevaluación del sujeto, un examen global u observación de los niveles de microbios en el área afectada (ver, por ejemplo, Gemmer y otros, J. Clin. Microbiol., 40(9), 3350-3357 (2002)).

20 En algunos aspectos, los tratamientos descritos en la presente descripción pueden ser efectivos para mejorar la apariencia del cabello. Las referencias en la presente descripción a mejorar la apariencia del cabello incluyen particularmente los atributos de tratamiento del cabello asociados con el envejecimiento. En algunos ejemplos, la apariencia del cabello se puede mejorar restaurando el color, aumentando el brillo, el cuerpo y/o proporcionar de cualquier otra manera una apariencia más juvenil. Las mejoras en la apariencia del cabello se pueden determinar mediante autoevaluación, examen global y/u otras técnicas descritas anteriormente.

25 Una cantidad terapéuticamente efectiva de isomiosmina para mejorar el crecimiento del cabello y/o restaurar el color del cabello está normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser al menos 0,001 mg/kg/día, al menos 0,01 mg/kg/día, al menos 0,05 mg/kg/día, al menos 0,1 mg/kg/día, al menos 0,2 mg/kg/día, al menos 0,3 mg/kg/día, al menos 0,4 mg/kg/día, al menos 0,5 mg/kg/día, al menos 0,6 mg/kg/día, al menos 0,7 mg/kg/día, al menos 0,8 mg/kg/día, al menos 0,9 mg/kg/día o al menos 1 mg/kg/día. En algunos casos, una cantidad terapéuticamente efectiva puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 90 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 80 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 70 mg/kg/día, aproximadamente 0,2 mg/kg/día a aproximadamente 60 mg/kg/día, aproximadamente 0,3 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 0,4 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, aproximadamente 0,6 mg/kg/día a de aproximadamente 20 mg/kg/día, de aproximadamente 0,7 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,8 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día. Como se apreciará por expertos en la técnica, la dosificación apropiada para un individuo particular dependerá de varios factores que incluyen el metabolismo del individuo y la gravedad de la calvicie o pérdida de pigmentación.

35 La dosificación puede ser de una sola dosis o acumulativa (dosificación en serie) y puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. El momento de la administración puede variar de un individuo a otro, dependiendo de factores tales como la gravedad de los síntomas de un individuo. Por ejemplo, una dosis efectiva de una composición farmacéutica descrita en la presente descripción se puede administrar a un individuo una vez al día durante un período de tiempo indefinido, o hasta que el individuo ya no requiera terapia. Un experto en la técnica reconocerá que el estado del individuo se puede controlar durante el transcurso del tratamiento y que la cantidad efectiva de una composición farmacéutica descrita en la presente descripción que se administra puede ajustarse en consecuencia.

40 Una composición farmacéutica descrita en la presente descripción también se puede administrar a un individuo en combinación con otros compuestos terapéuticos para aumentar el efecto terapéutico global del tratamiento. El uso de múltiples compuestos para tratar una indicación puede aumentar los efectos beneficiosos al tiempo que reduce la presencia de efectos secundarios.

45 Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el alcance de la descripción aquí expuesta.

50 Ejemplo 1

55 Este ejemplo describe experimentos para determinar la inhibición de la monoaminoxidasa (MAO) para isomiosmina y otros alcaloides. Las MAO son enzimas ubicadas en la membrana exterior de las mitocondrias y están involucradas en el

catabolismo de los neurotransmisores monoamínicos. Hay dos isoenzimas bien caracterizadas: La MAO-A, que cataboliza predominantemente la serotonina y la noradrenalina, y la MAO-B, que cataboliza preferentemente la bencilamina y la feniletilamina. La dopamina y la tiramina son metabolizadas por ambas isoformas.

5 Para detectar la actividad de la MAO, se usó un método luminiscente (kit de ensayo MAO-Glo, de Promega, Cat # V1401). En este método, un sustrato de la MAO (un derivado de luciferina de escarabajo proporcionado en el kit) se mezcla con el compuesto a ensayar (en este caso, miosmina y compuestos de control). Luego, las enzimas MAO (ya sea A o B, compradas por separado) se agregan a la mezcla y se incuban con la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Las enzimas MAO, si no son inhibidas por el compuesto de prueba, convertirán el sustrato en éster metílico de luciferina. Finalmente, se agrega un reactivo de detección de luciferina (provisto por el kit) (20 minutos a temperatura ambiente) para  
10 detener la reacción de la MAO y convertir el éster metílico de luciferina en D-luciferina. La D-luciferina reacciona con la luciferasa para producir una señal luminiscente, que es directamente proporcional a la concentración de D-luciferina y, por tanto, a la actividad de la MAO: cuanto mayor es la cantidad de luz producida, mayor es la actividad de la MAO. La señal luminiscente se mide y registra mediante el uso de un luminómetro.

15 Los siguientes materiales se obtuvieron de Toronto Research Chemicals, North York, ON: isomiosmina, n° de catálogo 1821350; miosmina, n° de catálogo M835000; anabasina, catálogo # A637175; y nornicotina, n° de catálogo N756995. La anatabina se obtuvo de Emerson Resources, Norristown, PA.

Como controles positivos para el experimento, se usaron clorgilina (un potente inhibidor bien caracterizado de la MAO-A) y deprenilo (un potente inhibidor bien caracterizado de la MAO-B).

20 Resultados de la actividad de la MAO-A

Cuando se compararon los alcaloides puros isomiosmina, miosmina, anatabina, anabasina y nornicotina, la isomiosmina fue el más potente de los cinco para inhibir la actividad enzimática de la MAO-A (Figura 1). La forma de leer este gráfico de líneas es la siguiente: una actividad del 100 % significa que el compuesto de prueba no tiene efecto sobre la enzima; una actividad del 0 % significa que el compuesto de prueba destruye completamente la enzima. Cuanto más se desvía la curva hacia la izquierda, mayor es la inhibición que ejerce el compuesto de prueba sobre la enzima. Como puede observarse en la Figura 1, la curva de isomiosmina se desplaza más hacia la izquierda entre los cinco alcaloides analizados. Una concentración de 2 mM (2000 micromolar) da una inhibición de aproximadamente el 50 %. La curva de clorgilina, el control positivo del experimento, está muy desplazada hacia la izquierda.

30 Resultados de la actividad de la MAO-B

Se obtuvieron resultados similares al probar los cinco alcaloides puros isomiosmina, miosmina, anatabina, anabasina y nornicotina para la inhibición de la MAO-B. La isomiosmina fue el más potente entre los cinco alcaloides probados para inhibir la actividad de la MAO-B (Figura 2).

35 Ejemplo 2

Un hombre de 60 años y aproximadamente 75 kg de peso estaba experimentando calvicie de patrón masculino. Al individuo se le administró isomiosmina por vía oral a una dosis de 60 mg/día durante el transcurso de tres semanas. La Figura 3 es una fotografía del cuero cabelludo del individuo antes del tratamiento. La Figura 4 es una fotografía del cuero cabelludo del individuo después de tres semanas de tratamiento (y un corte de pelo). La Figura 5 es una fotografía del  
40 cuero cabelludo del individuo después de 90 días de tratamiento. Como puede verse, el individuo experimentó un nuevo crecimiento significativo de cabello sano y de color oscuro en el cuero cabelludo como resultado del tratamiento.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una forma aislada de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de la caída del cabello asociada con la alopecia androgenética; efluvio anágeno; efluvio telógeno; alopecia areata; alopecia cicatricial; síndrome de anágeno suelto; tinea capitis; eritrodermia ictiosiforme; menopausia; posparto; trastornos autoinmunitarios; infección; reacción alérgica; anorexia; o alopecia por tracción.
- 10 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de isomiosmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, para su uso en el tratamiento de la caída del cabello asociada con la alopecia androgenética; efluvio anágeno; efluvio telógeno; alopecia areata; alopecia cicatricial; síndrome de anágeno suelto; tinea capitis; eritrodermia ictiosiforme; menopausia; posparto; trastornos autoinmunitarios; infección; reacción alérgica; anorexia; o alopecia por tracción.
- 15 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para administrarla por vía oral.
- 15 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para administrarla por vía tópica.
- 20 5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para administrarla en una cantidad que varía de 0,001 mg/kg/día a 100 mg/kg/día.
- 20 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para administrarla en una cantidad que varía de 0,01 mg/kg/día a 75 mg/kg/día.
- 25 7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para administrarla en una cantidad que varía de 0,1 mg/kg/día a 50 mg/kg/día.
- 25 8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para administrarla en una cantidad que varía de 0,2 mg/kg/día a 25 mg/kg/día.
- 30 9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para administrarla en una cantidad que varía de 0,3 mg/kg/día a 20 mg/kg/día.
- 30 10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para administrarla en una cantidad que varía de 0,4 mg/kg/día a 10 mg/kg/día.
- 35 11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición farmacéutica es para administrarla en una cantidad que varía de 0,5 mg/kg/día a 5 mg/kg/día.

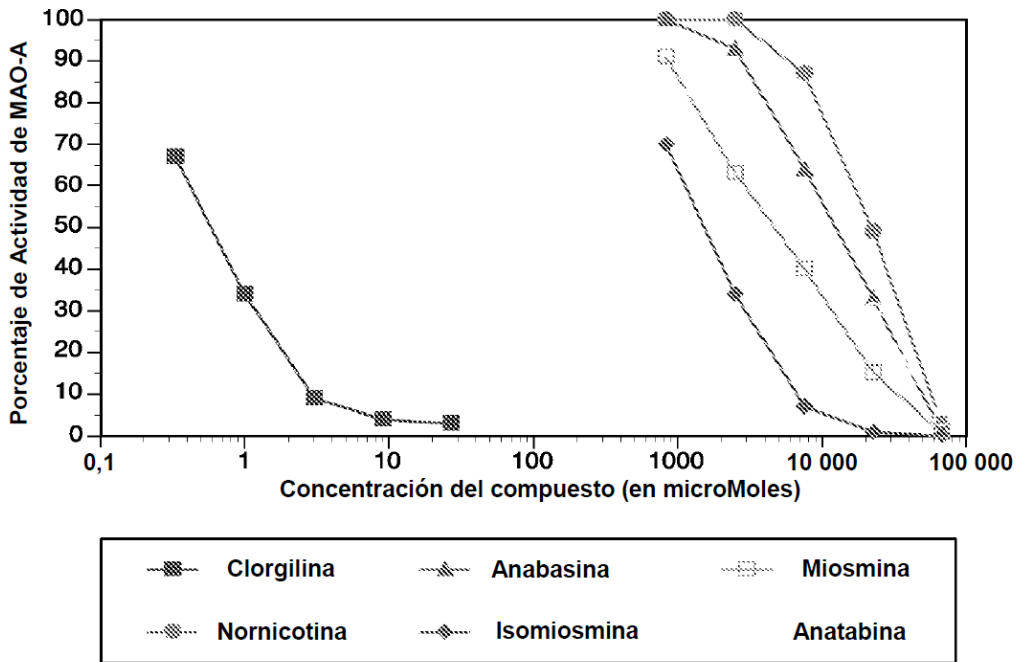


Figura 1

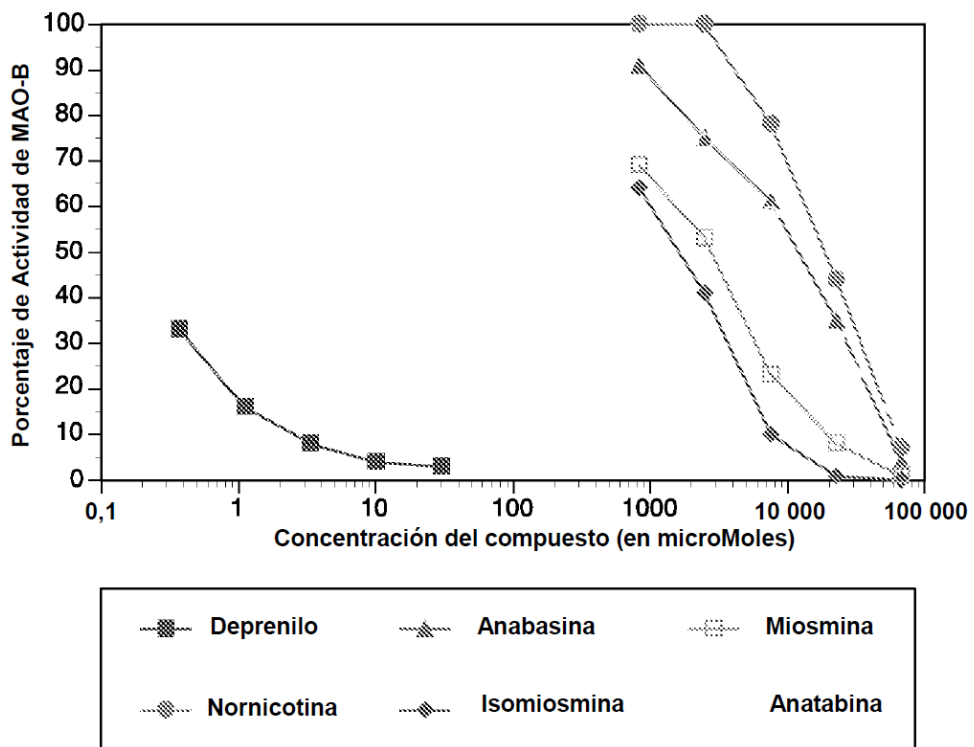


Figura 2

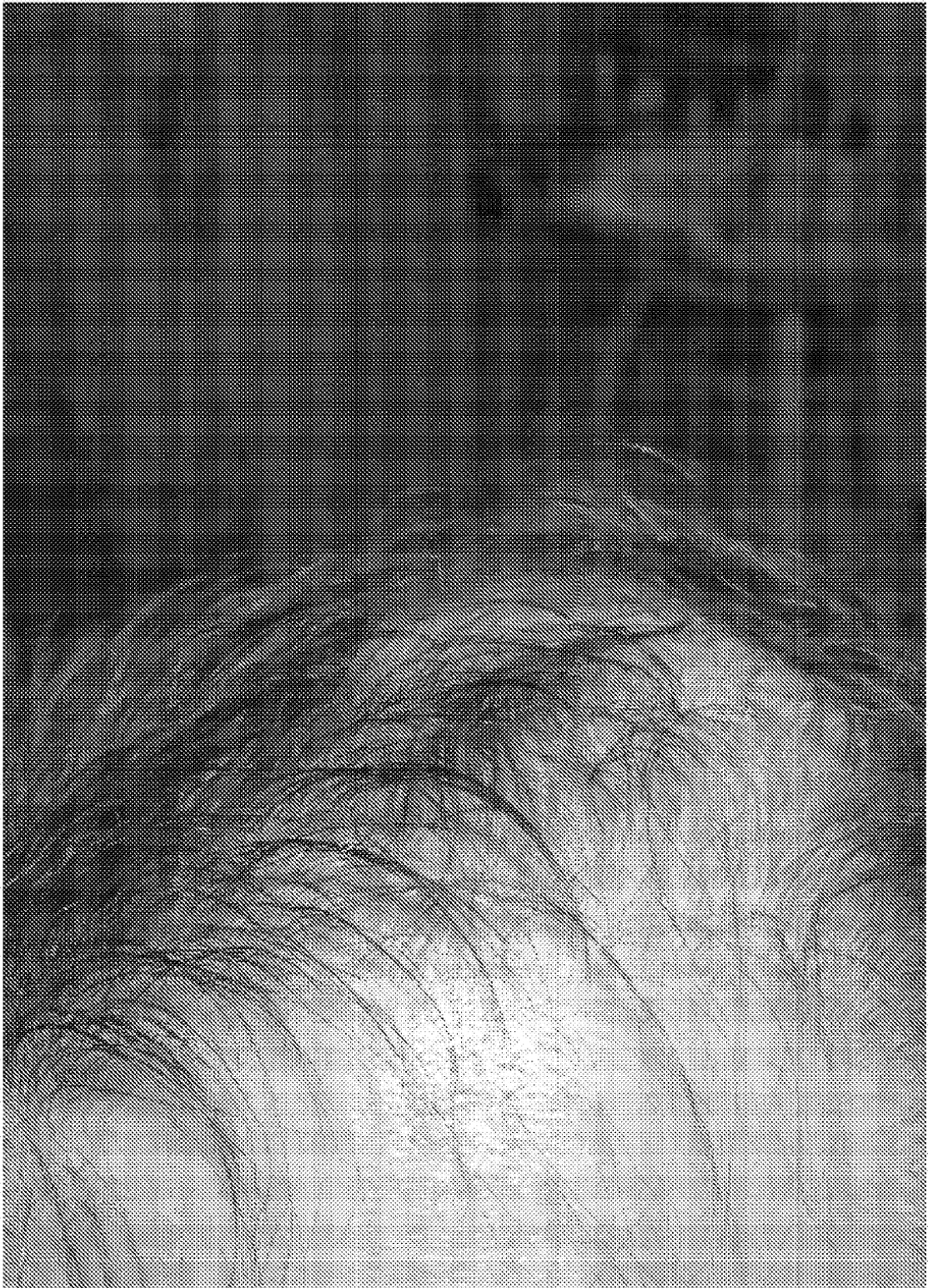


Figura 3

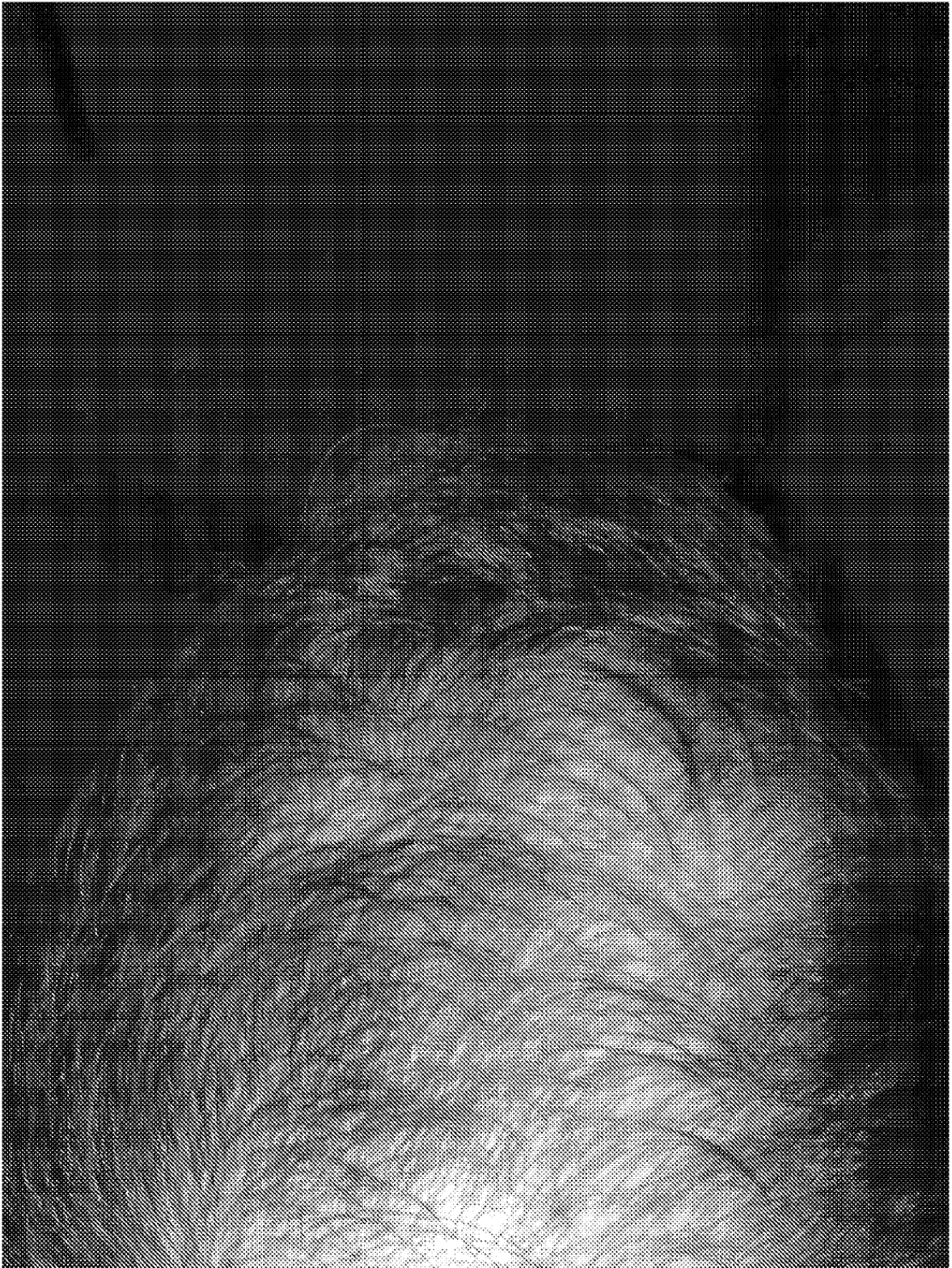


Figura 4



Figura 5