



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 340**

51 Int. Cl.:

A61K 8/42 (2006.01)

A61K 8/69 (2006.01)

A61Q 7/02 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02752714 .2**

96 Fecha de presentación : **07.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1416923**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2004**

54

Título: **Reducción del crecimiento del pelo.**

30

Prioridad: **10.08.2001 US 311600 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.11.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.11.2009

73

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

72

Inventor/es: **Styczynski, Peter;
Ahluwalia, Gurpreet, S. y
Shander, Douglas**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 328 340 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 del pelo.

5 Antecedentes

La invención se refiere a reducir el crecimiento del pelo en mamíferos, especialmente para fines cosméticos.

10 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.

15 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.

20 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 del pelo corto. Finalmente, los antiandrógenos -que se han utilizado para tratar el hirsutismo femenino- pueden tener efectos adversos no deseados.

25 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, ornitina descarboxilasa, S-adenosilmetionina descarboxilasa, gamma-glutamil transpeptidasa y transglutaminasa. Ver, por ejemplo, Breuer y col., US-4.885.289; Shander, US-4.720.489; Ahluwalia, US-5.095.007; Ahluwalia y col., US-5.096.911; y Shander y col., US-5.132.293.

30 La α -difluorometilornitina (DFMO) es un inhibidor irreversible de la ornitina descarboxilasa (ODC), una enzima limitante en la biosíntesis *de novo* de putrescina, espermidina y espermina. El papel de estas poliaminas en la proliferación celular aún no se ha comprendido bien. No obstante, parece que realizan una función en la síntesis y/o regulación de ADN, ARN y proteínas. En las células cancerígenas y en otros tipos de células que tienen tasas de proliferación elevadas se encuentran altos niveles de ODC y poliaminas.

35 La DFMO se une al sitio activo de la ODC como un sustrato. La DFMO unida se descarboxila después y convierte en un producto intermedio reactivo que forma un enlace covalente con la enzima, evitando así que la ornitina de sustrato natural se una a la enzima. La inhibición celular de ODC mediante DFMO causa una marcada reducción de putrescina y espermidina y una reducción variable de espermina, en función de la longitud del tratamiento y del tipo de célula. En general, para que la DFMO cause efectos antiproliferantes importantes, la inhibición de la síntesis de poliamina se debe mantener mediante niveles inhibidores continuos de DFMO porque la semivida de ODC es aproximadamente 30 minutos, una de las más cortas de todas las enzimas conocidas.

45 Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado una preparación para la piel que contiene DFMO (vendida bajo el nombre de Vaniqa[®] por Bristol Myers Squibb) para el tratamiento del crecimiento del pelo facial no deseado en mujeres. Su administración tópica en un vehículo de tipo crema ha demostrado que reduce el ritmo de crecimiento del pelo facial en las mujeres. La crema facial Vaniqa[®] incluye una mezcla racémica de los enantiómeros "D" y "L" de DFMO (es decir, D,L-DFMO) en la forma monohidrócloruro a una concentración de 13,9% en peso de sustancia activa (15%, como monohidrócloruro monohidratado). El régimen de tratamiento recomendado de Vaniqa[®] es dos veces al día. El vehículo de tipo crema en Vaniqa[®] se describe en el ejemplo 1 de US-5.648.394. La crema base incluye 2,5% de cetareth-20. Cetareth-20 es una mezcla de dos éteres de polioxietileno de alcoholes alifáticos que tienen las fórmulas químicas $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_b \text{OH}$ y $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_b \text{OH}$, donde b tiene un valor medio de 20.

55 Generalmente se requieren aproximadamente ocho semanas de tratamiento continuo antes de que la eficacia inhibidora del crecimiento del pelo de la crema Vaniqa[®] resulte evidente. La crema Vaniqa[®] ha demostrado que reduce el crecimiento del pelo en un promedio del 47%. En un estudio, se observaron éxitos clínicos en el 35% de las mujeres tratadas con la crema Vaniqa[®]. Estas mujeres presentaron una marcada mejora o una completa eliminación de su condición según juzgaron médicos que evaluaron un descenso de visibilidad de pelo facial y un descenso de oscurecimiento cutáneo ocasionado por el pelo. Otro 35% de las mujeres que se sometieron a la prueba experimentaron cierta mejora de su condición. Sin embargo, hubo algunas mujeres que presentaron poca o ninguna respuesta al tratamiento.

65 Por tanto, aunque la crema Vaniqa[®] es un producto eficaz, podría ser aún más eficaz si proporcionara una presentación más temprana de inhibición de crecimiento del pelo (es decir, presentara eficacia antes de ocho semanas) y/o presentara un índice de éxito clínico mayor (es decir, presentara eficacia en un porcentaje mayor de usuarios). Dichos resultados mejorados no se pueden obtener aumentando simplemente la concentración de D,L-DFMO en el vehícu-

lo de tipo crema. En primer lugar, el aumento de la concentración de D,L-DFMO por encima de aproximadamente el 14% puede provocar mayor escozor de la piel y/o puede dejar un residuo, lo que sería estéticamente inaceptable. En segundo lugar, es difícil formar composiciones con una concentración de sustancia activa por encima de aproximadamente el 15% porque las concentraciones significativamente mayores de D,L-DFMO no son solubles de forma adecuada en el vehículo o desestabilizan la emulsión.

Las moléculas idénticas entre sí en cuanto a fórmula estructural química pero que no pueden ser superpuestas entre sí son enantiómeros. En términos de sus propiedades fisicoquímicas, los enantiómeros se diferencian únicamente en su capacidad para girar el plano de luz polarizada linealmente y esta propiedad se utiliza frecuentemente en su designación. Los enantiómeros que giran el plano de luz polarizada a la derecha se denominan dextrógiros y se indican mediante el prefijo (+)- o d- o D- delante del nombre del compuesto; aquellos que giran la luz a la izquierda se denominan levógiros y se indican mediante el prefijo (-)- o l- o L-. Una mezcla racémica se indica mediante un prefijo (\pm), d,l- o D,L-. Según otro convenio (o nomenclatura), se puede utilizar la regla de secuencias o de R,S para diferenciar enantiómeros en función de su configuración absoluta. Utilizando este sistema, la L-DFMO se corresponde con la R-DFMO, y la D-DFMO se corresponde con la S-DFMO. Los enantiómeros son fisicoquímicamente similares ya que en un entorno aquiral tienen puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad relativa y reactividad química similares. Un racemato es un compuesto de cantidades molares iguales de dos especies enantioméricas, a menudo denominado forma DL. Los enantiómeros individuales de moléculas quirales pueden poseer diferentes perfiles farmacológicos, es decir, diferente farmacocinética, toxicidad, eficacia, etc.

Sumario

La presente invención proporciona un método (de forma típica un método cosmético) para reducir el crecimiento de pelo humano aplicando a la piel, en una cantidad eficaz para reducir el crecimiento de pelo, una composición tópica dermatológicamente aceptable que incluye α -difluorometilornitina (DFMO) y un vehículo dermatológicamente aceptable. El vehículo incluye urea. El vehículo puede incluir, por ejemplo, de 0,1% a 20% de urea en peso, preferiblemente de 1% a 12% de urea en peso, más preferiblemente de 2% a % de urea en peso y con máxima preferencia de 4% a 10% de urea en peso. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la urea mejora la capacidad de retención de agua de la piel, lo que a su vez permite una mejor absorción de la DFMO. El crecimiento de 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).

El vehículo preferido también incluye de forma opcional un éter de polioxietileno que tiene la fórmula química $R(OCH_2CH_2)_bOH$, donde R es un grupo alquilo saturado o insaturado que incluye de 6 a 22 átomos de carbono y b tiene un valor medio de 2 a 200. Preferiblemente el grupo alquilo incluye de 8 a 20, más preferiblemente de 10 a 18, átomos de carbono y b es de 2 a 100, más preferiblemente de 2 a 50 y con máxima preferencia de 2 a 30. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el éter de polioxietileno altera, disuelve y/o emulsiona el componente lipídico de la piel y permite una mejor absorción de la DFMO por parte de la piel. Los vehículos preferidos incluyen de 0,1% a 20%, más preferiblemente de 1% a 12%, y con máxima preferencia de 4% o 5% a 12%, del éter de polioxietileno en peso.

Para los fines de esta solicitud, el vehículo incluye todos los componentes de la composición, salvo la DFMO. La DFMO, en la presente memoria, incluye la propia DFMO y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Preferiblemente la DFMO comprenderá al menos aproximadamente 70% o 80%, más preferiblemente al menos aproximadamente 90% y con máxima preferencia al menos aproximadamente 95% de la L-DFMO. De forma ideal, la DFMO será L-DFMO prácticamente ópticamente pura. "Prácticamente ópticamente pura" significa que la DFMO comprende al menos 98% de L-DFMO. L-DFMO "ópticamente pura" significa que la DFMO comprende prácticamente 100% de L-DFMO.

Las composiciones preferidas incluyen de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, más preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, en peso de la DFMO.

La presente invención también proporciona composiciones tópicas que incluyen un vehículo dermatológica o cosméticamente aceptable, urea y difluorometilornitina en una cantidad eficaz para reducir el crecimiento del pelo.

Las composiciones anteriores generalmente tienen una mayor eficacia que otras composiciones similares que tienen vehículos que no contienen urea. Esta eficacia mejorada se puede notar, por ejemplo, por la aparición más temprana de actividad inhibitoria del crecimiento del pelo, mayor reducción de la velocidad de crecimiento del pelo y/o un mayor número de sujetos que presentan un menor crecimiento de pelo.

Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

ES 2 328 340 T3

Descripción detallada

Una composición preferida incluye DFMO en una cantidad eficaz para reducir el crecimiento del pelo en un vehículo cosméticamente y/o dermatológicamente aceptable que incluye al menos 1% en peso de urea. Una composición más preferida también incluirá al menos 2% en peso de un éter de polioxietileno que tiene la fórmula química R (OCH₂ CH₂)_bOH, donde R es un grupo alquilo saturado o insaturado que incluye de 8 a 20 átomos de carbono y b es de 2 a 100. La composición puede ser sólida, semi-sólida, cremosa o líquida. La composición puede ser, por ejemplo, un producto cosmético y dermatológico en forma de, por ejemplo, ungüento, 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.

Los éteres de polioxietileno preferidos incluyen éter de polioxietileno (2) estearilo (steareth-2) (R=CH₃(CH₂)₁₇, b=2), éter de polioxietileno (2) oleilo (oleth-2) (R=CH₃(CH₂)₇ CHCH(CH₂)₈, b=2), éter de polioxietileno (4) laurilo (laureth-4) (R=CH₃(CH₂)₁₁, b=4), éter de polioxietileno (23) laurilo (laureth-23) (R=CH₃(CH₂)₁₁, b=23), una mezcla de éter de polioxietileno (20) cetilo y éter de polioxietileno (20) estearilo (cetareth-20) (R=CH₃(CH₂)₁₅ y CH₃(CH₂)₁₇, b=20), y éter de polioxietileno (20) estearilo (steareth-20) (R=CH₃(CH₂)₁₇, b=20).

La composición puede incluir uno o más de otros tipos de agentes reductores del crecimiento de pelo, tales como los descritos en US-5.364.885 o US-5.652.273.

La concentración de DFMO en la composición puede variarse en un amplio intervalo hasta una solución saturada, preferiblemente de 0,1% a 30% en peso; la reducción del crecimiento de pelo aumenta a medida que aumenta la cantidad de DFMO aplicada por unidad de superficie de la piel. La cantidad máxima aplicada de forma eficaz está limitada únicamente por la velocidad en la que la DFMO penetra en 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.

Los vehículos se pueden formular con emolientes líquidos o sólidos, disolventes, espesantes, humectante y/o polvos. Los emolientes incluyen, por ejemplo, alcohol estearílico, aceite de visón, alcohol cetílico, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, polietilenglicol, aceite de oliva, vaselina, ácido palmítico, ácido oleico y miristato de miristilo. Los disolventes incluyen, por ejemplo, agua, alcohol etílico, isopropanol, acetona, dietilenglicol, etilenglicol, sulfóxido de dimetilo y dimetil formamida.

Se puede preparar L-DFMO ópticamente pura mediante métodos conocidos. Ver, por ejemplo, US-4.309.442, Gao y col., Ann. Pharm. Fr. 52(4):184-203 (1994); Gao y col., Ann. Pharm. Fr. 52(5):248-59 (1994); y Jacques y col., Tetrahedron Letters, 48:4617 (1971).

Los siguientes son ejemplos de composiciones.

Ejemplos 1-4

Ejemplos de formulaciones de DFMO que contienen urea con o sin un éter de polioxietileno

Ingrediente	Ejemplo - 1	Ejemplo - 2	Ejemplo - 3	Ejemplo - 4
	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Estearato de glicerilo ¹	4,16	4,24	3,94	4,24
Estearato PEG-100 ¹	4,01	4,09	3,80	4,09
Alcohol cetearílico ²	2,99	3,05	2,84	3,05

ES 2 328 340 T3

	Ceteareth-20 ²	2,45	2,50	2,33	2,50
	Aceite mineral	2,18	2,22	2,06	2,22
5	Alcohol estearílico	1,64	1,67	1,55	1,67
	Dimeticona	0,55	0,56	0,52	0,56
	Conservante ³	0,4 - 0,78	0,4 - 0,78	0,4 - 0,78	0,4 - 0,78
10	Urea	2-5	2-5	2-5	2-5
	Éter de polioxietileno ⁴	-----	-----	5	5
	Total de vehículo	100%	100%	100%	100%
15					
	DFMO ⁵	1 - 15%	1 - 15%	1- 15%	1 - 15%

1. Comercializado como una mezcla, por ejemplo, Cithrol GMS A/S ES0743 de
20 Croda Chemical Company (Reino Unido)

2. Comercializado como una mezcla, por ejemplo, Cosmowax EM5483 de Croda
25 Chemical Company (Reino Unido)

3. Conservante: combinación de fenoxietanol y metilparabeno, etilparabeno,
propilparabeno y butilparabeno. El conservante se comercializa como
30 mezcla premezclada o como ingredientes individuales. El conservante
podría incluir todos estos componentes o podría contener sólo
fenoxietanol con uno o más de los parabenos indicados.

4. El éter de polioxietileno puede seleccionarse de: ceteareth-20, ceteth-
35 20, steareth-20, oleth-2, steareth-2, laureth-23 o laureth-4, siendo
ceteareth-20 el más preferido.

5. El ingrediente activo DFMO se agrega a niveles finales de 1 a 15% a
40 alguno de los vehículos pre-emulsionados (crema o loción) de los Ejemplos
1 - 4, o primero se disuelve en el componente de agua y después se añaden
45 los restantes ingredientes para formar una emulsión estable. Tras la
adición de la DFMO, las concentraciones de otros ingredientes en el
vehículo se reducen correspondientemente. Preferiblemente, la DFMO es L-
50 DFMO prácticamente ópticamente pura.

Ejemplo 5

55 Una composición contiene hasta 15% en peso de DFMO en un vehículo que contiene 61,2% de agua, 14,4% de
etanol, 5,0% de urea, 5,0% de steareth-20, 4,5% de propilenglicol, 4,5% de dipropilenglicol, 3,6% de alcohol bencílico
y 1,8% de carbonato de propileno. El steareth-20 puede sustituirse por oleth-2, steareth-2, ceteth-20, ceteareth-20,
laureth-23 o laureth-4.

60 Ejemplo 6

Uno o más de entre los ejemplos anteriores junto con uno o más de entre los promotores de la penetración se-
leccionados de: terpenos (p. ej., 3-hidroxi-3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrieno o nerolidol), propan-2-ol, ácidos cis-
65 grasos (ácido oleico, ácido palmitoleico), acetona, laurocapram, dimetilsulfóxido, 2-pirrolidona, alcohol oleílico, co-
lesterol, éster isopropílico del ácido mirístico y propilenglicol. Puede añadirse un promotor de la penetración a una
concentración de, por ejemplo, 0,10% a 20% en peso.

ES 2 328 340 T3

La composición debería ser aplicada de forma tópica a un área seleccionada del cuerpo en la cual se desea reducir el crecimiento del pelo. Por ejemplo, la composición se puede aplicar al rostro, especialmente al área de la barba del rostro, es decir, la mejilla, cuello, labio superior o mentón. 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 las piernas, brazos, torso o axilas. La composición es especialmente adecuada para reducir el crecimiento de pelo no deseado en mujeres, especialmente pelo facial no deseado, por ejemplo, en el labio superior o mentón. La composición debería ser aplicada una o dos veces al día, o incluso con más frecuencia, para conseguir una reducción perceptible del crecimiento del pelo. La percepción de menor crecimiento del pelo puede ocurrir ya desde 24 horas o 48 horas (por ejemplo, entre intervalos de afeitado normal) después del uso o puede tardar hasta, por ejemplo, tres meses. La reducción del crecimiento del pelo se demuestra, por ejemplo, cuando disminuye la velocidad de crecimiento del pelo, disminuye la necesidad de eliminación, el sujeto percibe menos pelo en la zona tratada o, cuantitativamente, cuando disminuye (cuantitativamente) el peso del pelo eliminado (es decir, masa de pelo), los sujetos perciben una reducción, por ejemplo, del pelo facial o los sujetos se preocupan o molestan menos por el pelo no deseado (p. ej., pelo facial).

Determinación de la penetración en la piel

Se estableció un ensayo de difusión *in vitro* de vehículos basado en el presentado por Franz, Curr. Prol. Dermat. 7:58-68 (1978). Se cortó la piel dorsal de hámsters dorados de Siria con maquinillas eléctricas recortando el pelo hasta el tamaño adecuado y se colocaron en una cámara de difusión. El fluido receptor consistía en solución salina de tampón fosfato, una solución isotónica para mantener la viabilidad celular y 0,1% de azida sódica, un conservante, y este se colocó en la cámara inferior del aparato de difusión de manera que el nivel del fluido estuviera al ras de la piel. Tras equilibrar a 37°C durante al menos 30 minutos, se añadieron 10 μ l o 20 μ l de ¹⁴C-DFMO (0,5 - 1,0 de TCI por cámara de difusión) en una formulación de ensayo o control a la superficie de la piel y se extendió con cuidado sobre toda la superficie con una varilla de agitación de vidrio. Se calculó la penetración de DFMO retirando de forma periódica una alícuota (400 TI) durante el transcurso del experimento y se cuantificó utilizando centelleo líquido.

Esta determinación se realizó en el vehículo descrito en el ejemplo 1 (con 2% de urea). El vehículo que no incluye urea se utilizó como el control. La urea aumentó en 2 veces la penetración en la piel de la DFMO al cabo de dos horas y aproximadamente en 1,5 veces al cabo de 24 horas.

La determinación también se realizó en el vehículo descrito en el ejemplo 3 (con 2% de urea), seleccionándose el éter de polioxietileno de entre laureth-4, steareth-20 o cetareth-20. El vehículo que no incluye urea o la cantidad adicional de éter de polioxietileno se utilizó como el control. Para estos vehículos, la penetración de la DFMO mejoró en aproximadamente 2 veces o más al cabo de seis horas.

La determinación también se realizó en el vehículo descrito en el ejemplo 5. El vehículo que no incluye urea o el steareth-20 se utilizó como el control. La penetración de la DFMO aumentó en aproximadamente 3 veces al cabo de dos o seis horas.

Otras realizaciones se encuentran dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones.

45

50

55

60

65

ES 2 328 340 T3

REIVINDICACIONES

1. Un método cosmético no terapéutico para reducir el crecimiento del pelo humano que comprende seleccionar un área de la piel en la que se desea un crecimiento de pelo reducido y aplicar a la zona de la piel, en una cantidad eficaz para reducir el crecimiento de pelo, una composición que incluye α -difluorometilornitina y un vehículo dermatológicamente aceptable que comprende urea.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el vehículo incluye de 0,1% a 20% en peso de urea.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el vehículo incluye de 1% a 12% en peso de urea.
4. El método de la reivindicación 1, en donde el vehículo incluye de 2% a 10% en peso de urea.
5. El método de la reivindicación 2, en donde el vehículo incluye al menos 4% en peso de urea.
6. El método de la reivindicación 1, en donde el vehículo además comprende un éter de polioxietileno que tiene la fórmula química $R(OCH_2CH_2)_b OH$, donde R es un grupo alquilo saturado o insaturado que incluye de 6 a 22 átomos de carbono y b es de 2 a 200.
7. El método de la reivindicación 6, en donde el vehículo incluye de 0,1% a 20% en peso del éter de polioxietileno.
8. El método de la reivindicación 7, en donde el vehículo incluye al menos 2% en peso del éter de polioxietileno.
9. El método de la reivindicación 7, en donde el vehículo incluye al menos 4% en peso del éter de polioxietileno.
10. El método de la reivindicación 9, en donde el vehículo incluye de 1% a 12% en peso de urea.
11. El método de la reivindicación 10, en donde el vehículo incluye al menos 2% en peso de urea.
12. El método de la reivindicación 10, en donde el vehículo incluye al menos 4% en peso de urea.
13. El método de la reivindicación 12, en donde la composición incluye de 5% a 20% en peso α -difluorometilornitina.
14. El método de la reivindicación 13, en donde la α -difluorometilornitina es L- α -difluorometilornitina prácticamente ópticamente pura.
15. El método de la reivindicación 6, en donde R incluye de 10 a 20 átomos de carbono.
16. El método de la reivindicación 6, en donde b tiene un valor medio de 2 a 50.
17. El método de la reivindicación 6, en donde el éter de polioxietileno se selecciona del grupo que consiste en steareth-2, oleth-2, laureth-4, laureth-23, ceteth-20, steareth-20, cetareth-20, y mezclas de dos o más de estos éteres de polioxietileno.
18. El método de la reivindicación 6, en donde el éter de polioxietileno es cetareth-20.
19. El método de la reivindicación 1, en donde la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 80% de L- α -difluorometilornitina.
20. El método de la reivindicación 1, en donde la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 95% de L- α -difluorometilornitina.
21. El método de la reivindicación 1, en donde la zona de piel es en la cara.
22. Una composición para aplicación tópica a la piel que comprende α -difluorometilornitina en una cantidad eficaz para reducir el crecimiento de pelo y un vehículo dermatológicamente aceptable que comprende urea.
23. La composición de la reivindicación 22, en donde el vehículo incluye de 1% a 12% en peso de urea.
24. La composición de la reivindicación 23, en donde el vehículo incluye al menos 2% en peso de urea.
25. La composición de la reivindicación 23, en donde el vehículo incluye al menos 4% en peso de urea.
26. La composición de la reivindicación 22, en donde el vehículo además comprende un éter de polioxietileno que tiene la fórmula química $R(OCH_2CH_2)_b OH$, donde R es un grupo alquilo saturado o insaturado que incluye de 6 a 22 átomos de carbono y b es de 2 a 200.

ES 2 328 340 T3

27. La composición de la reivindicación 26, en donde el vehículo incluye de 2% a 20% en peso del éter de polioxietileno.

5 28. La composición de la reivindicación 27, en donde el vehículo incluye al menos 4% en peso del éter de polioxietileno.

29. La composición de la reivindicación 26, en donde el vehículo incluye de 2% a 12% en peso de urea.

10 30. La composición de la reivindicación 29, en donde el vehículo incluye al menos 4% en peso de la urea y la composición incluye de 5% a 15% en peso de L- α -difluorometilornitina prácticamente ópticamente pura.

31. La composición de la reivindicación 26, en donde R incluye de 10 a 20 átomos de carbono y b es de 2 a 50.

15 32. La composición de la reivindicación 26, en donde el éter de polioxietileno se selecciona del grupo que consiste en steareth-2, oleth-2, laureth-4, laureth-23, ceteth-20, steareth-20, cetareth-20 y mezclas de dos o más de estos éteres de polioxietileno.

33. La composición de la reivindicación 26, en donde el éter de polioxietileno es cetareth-20.

20 34. La composición de la reivindicación 22, en donde la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 80% de L- α -difluorometilornitina.

25 35. La composición de la reivindicación 22, en donde la α -difluorometilornitina comprende al menos aproximadamente 95% de L- α -difluorometilornitina.

36. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde dicha aplicación de dicho inhibidor tiene un efecto cosmético.

30 37. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 35, que es una composición cosmética.

38. El uso de urea para fabricar un medicamento que comprende una α -difluorometilornitina que reduce el crecimiento del pelo humano.

35 39. El uso según la reivindicación 38, en donde dicho medicamento incluye un vehículo dermatológicamente aceptable.

40 40. El uso según la reivindicación 39, en donde el medicamento es según se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 20.

41. Un método para producir una composición para inhibir el crecimiento de pelo de mamíferos que comprende mezclar urea con α -difluorometilornitina, en donde dicha α -difluorometilornitina está en una cantidad eficaz para reducir el crecimiento de pelo y con un vehículo no tóxico dermatológicamente aceptable.

45 42. Un método según la reivindicación 41, por el que se produce una composición cosmética.

43. Un método según la reivindicación 41, en donde dicha composición es según se define en cualquiera de las reivindicaciones 23 a 35.

50

55

60

65