



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 993**

51 Int. Cl.:
A61Q 7/00 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07017594 .8**
96 Fecha de presentación : **07.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2033687**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.03.2009**

54 Título: **Composiciones que comprenden pargilina.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.03.2011

73 Titular/es: **CUTECH S.R.L.**
Via San Marco, 9/M
35127 Padova, IT

72 Inventor/es: **Pertile, Paolo**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 354 993 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

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN PARGILINA**Campo de la invención**

5 La presente invención se relaciona con el uso de un inhibidor de monoamina oxidasa (MAOI) específico para tratamientos capilares.

Antecedentes de la invención

10 Es un hecho bien conocido que la vida de un folículo piloso se caracteriza por una transición continua y cíclica entre una etapa de desarrollo del folículo (fase anágena) en la cual, entre otras cosas, se observa el desarrollo del cabello (en virtud de la actividad de los queratinocitos), una subsiguiente etapa de regresión (fase catágena) en la cual sucede la muerte programada (apoptosis) de una parte considerable de las células del folículo, y una tercera etapa de quiescencia (fase telógena) al final de la cual el folículo piloso retorna a la fase anágena con la formación de un nuevo tallo de pelo.

15 La duración de las diversas etapas del ciclo de vida del folículo piloso depende sustancialmente de su posición en el cuerpo. Por ejemplo, mientras que en la región del cuero cabelludo, la fase anágena dura entre dos y ocho años, en comparación con un período de unas pocas semanas para la fase catágena y unos pocos meses para la fase telógena, en la región de las cejas, la fase anágena dura solo unos pocos meses. Esta relación entre los tiempos también determina el porcentaje de folículos pilosos presentes, en promedio, en las diversas etapas del ciclo, en cada región del cuerpo. Las duraciones de las diversas etapas del ciclo, así como la transición entre una etapa y otra son reguladas por complejas interacciones biológicas entre las diversas partes del folículo piloso y entre el folículo y el ambiente epitelial circundante, cuyos mecanismos no se han aclarado por completo. Sin embargo, se sabe que dichas etapas son afectadas por numerosos factores endógenos y exógenos que actúan, directa o indirectamente, sobre el folículo piloso para prolongar o acortar la duración de cada etapa individual.

20 Se han realizado múltiples intentos de identificar los factores causantes de una entrada temprana en la fase catágena o los trastornos del folículo piloso y de proveer sustancias activas para combatir dichos síntomas, pero con magro éxito hasta el presente. Se cree que una sustancia activa que estimule el crecimiento del cabello y en particular que sea verdaderamente exitosa contra la pérdida del cabello podría duplicar el mercado existente de productos para el cuidado del cabello masculino a escala mundial.

25 La presente invención se relaciona con este problema. Más en particular, el problema concreto que subyace a la presente invención es la prolongación del período en fase anágena de los folículos pilosos y el retraso de la declinación de la fase catágena para prolongar el tiempo en que crecen los folículos pilosos. Al mismo tiempo, el crecimiento de los folículos pilosos se debería estimular junto con un aumento la cantidad de células en la etapa proliferativa. Por último, las nuevas composiciones deben evitar cualquier aumento de la apoptosis celular.

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención reivindica el uso de pargilina para la producción de un medicamento para tratar enfermedades del crecimiento del cabello y trastornos de los folículos pilosos, en particular la pérdida del cabello.

35 Sorprendentemente se ha observado que la pargilina, que pertenece al grupo de los inhibidores de monoamina oxidasa posee un fuerte efecto sobre la proliferación celular y aumenta el crecimiento de los folículos pilosos. Al mismo tiempo, la pargilina retrasa la declinación de la fase catágena y prolonga la fase anágena durante la cual puede tener lugar el crecimiento de los folículos pilosos. Por último, aumenta significativamente el número de células proliferativas, a la vez que la apoptosis celular se mantiene en el mismo nivel. La conclusión de dichos resultados, que se apoyan en detallados datos experimentales, es que la pargilina representa un agente activo bastante efectivo para combatir muchas clases de enfermedades asociadas con los trastornos de los folículos pilosos que incluyen a aquellos tipos de enfermedades de la piel mediadas por trastornos o enfermedades de los folículos pilosos.

Pargilina

45 La pargilina pertenece al grupo de los denominados inhibidores de la MAO, que representa un tipo de antidepresivos y son bien conocidos para el tratamiento de la depresión mental. Al igual que otras drogas antidepresivas, los inhibidores de la MAO contribuyen a reducir la extrema tristeza, desesperanza, y falta de interés en la vida que son típicas de las personas con depresión. Se ha informado que los inhibidores de la MAO son especialmente útiles para tratar personas cuya depresión está combinada con otros problemas tales como ansiedad, ataques de pánico, fobias, o el deseo de dormir demasiado. Descubiertos en la década de 1950, los inhibidores de la MAO trabajan corrigiendo desequilibrios químicos en el cerebro. Normalmente, los compuestos químicos naturales denominados neurotransmisores transmiten las señales entre las células del cerebro. Algunos neurotransmisores, como por ejemplo la serotonina, dopamina y norepinefrina, desempeñan importantes papeles en el control del estado anímico. Ciertas proteínas, denominadas monoami-

na oxidasas, están relacionadas con la modulación de la señal nerviosa por interrupción del estímulo nervioso por desaminación oxidativa de neurotransmisores. El desequilibrio en la regulación de esta reacción puede producir graves trastornos psíquicos y algunas terapias se basan en las propiedades de los inhibidores de la MAO, que actúan bloqueando dichas enzimas y protegiendo por consiguiente a los neurotransmisores.

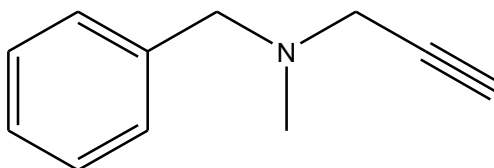
5 En la literatura científica se asegura que las MAOs también están relacionadas con otras importantes vías metabólicas, relacionadas de diferentes maneras con los tejidos del cuerpo en consideración. Se han señalado importantes efectos de la actividad de las MAOs sobre las mitocondrias, por ejemplo, en el control de la apoptosis celular, sugiriendo la posibilidad de impedir este evento mediante el uso de de inhibidores de la MAO. En este contexto, se hace referencia a una publicación de *Toniello et al. [Biochim. Biophys. Acta 1765; pp 1-13 (2006)]* donde se revisan las evidencias experimentales de la relación entre los MAOI y la inhibición de la apoptosis celular. Sin embargo, futuras investigaciones pueden mostrar que los MAOI ofrecen actividades biológicas que actualmente se desconocen y que no están relacionadas estrictamente con la presencia de la MAO, por ejemplo como lo sugieren *De Marchi et al. [Biochem. Pharmacol. 66(9):17, pp 49-54 (2003)]* para el L-deprenilo.

En este contexto, se hace referencia a las siguientes publicaciones del arte previo referentes a la pargilina:

- 15 • **GB 955849 A1** divulga el uso de clorhidrato de pargilina para reducir la hipertensión sanguínea; también se refiere a un método para producir pargilina.
- **GB 1578852 A1** se refiere a un método para tratar plantas y plantaciones con derivados de propinilamina y preparados plaguicidas apropiados para dicho fin. La memoria descriptiva menciona algunos derivados halogenados de pargilina.
- 20 • **US 3.257.277** se refiere a composiciones que comprenden (a) metictotiazida y (b) pargilina y sus derivados. Se ha informado que las mezclas reducen la hipertensión sanguínea.
- **US 6.277.892** se refiere a sistemas con mayor penetración a través de la piel para una administración tópica mejorada de drogas. Como se establece en la columna 5, línea 64 las sustancias activas útiles para la encapsulación incluyen a la pargilina; – una vez más - se informa que esta sustancia activa reduce la presión sanguínea. Por último,
- 25 • **EP 0351897 A1** reivindica sistemas que penetran a través de la piel para drogas que son sales con funcionalidades amina. Las sustancias activas se mezclan con ácidos grasos y alcanos dioles. La pargilina se cita como un ejemplo de una droga con funcionalidad amina en la página 7, línea 41, sin embargo, también relacionada con la reducción de la presión sanguínea.

30 Del trabajo científico en el cual se sustenta la presente invención, por ejemplo, se obtuvieron resultados sorprendentes de que un MAOI específico, es decir la pargilina, puede estimular la proliferación celular en el folículo piloso, a pesar de que en la literatura oficial no figura una indicación similar.

La pargilina



35 muestra una significativa actividad con respecto a la estimulación del crecimiento de los folículos pilosos. Además se descubrió que la pargilina afecta a la proliferación celular. Se ha descubierto que la pargilina muestra la mayor actividad para una concentración de trabajo de entre aproximadamente 0,01 mMol/l y aproximadamente 1 mMol/l, preferiblemente entre aproximadamente 0,05 mMol/l y aproximadamente 0,1 mMol/l. Por supuesto, la pargilina también muestra algunos efectos a menores concentraciones, sin embargo usualmente los resultados son menos significativos. Una mayor concentración también puede servir, pero usualmente no conduce a mejores resultados.

Aplicación industrial

Vehículos aceptables para uso cosmético

45 Un objeto adicional de la presente invención se refiere a un uso no terapéutico de una composición que contiene entre 0,1 y 15 % en peso de pargilina y donde la parte restante hasta el 100 % de vehículo aceptable para uso cosmético se selecciona entre el grupo que consiste en agua, alcoholes o polioles alifáticos con entre 2 y 15 átomos de carbono y cuerpos oleosos para tratar el cabello humano. En el contexto de la presente invención el vehículo aceptable para uso cosmético se puede seleccionar entre agua, alcoholes o polioles alifáticos con entre 2 y 15 átomos de carbono o cuerpos

oleosos.

Alcoholes y polioles

- Como vehículos aceptables para uso cosmético se pueden utilizar etanol, alcohol isopropílico o polioles. Los polioles apropiados preferiblemente contienen entre 2 y 15 átomos de carbono y por lo menos dos grupos hidroxilo. Los polioles pueden contener otros grupos funcionales, más especialmente grupos amino, o pueden estar modificados con nitrógeno. Son ejemplos típicos:
- o glicerol;
 - o alquilenglicoles tales como, por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol y polietilenglicoles con un peso molecular promedio de entre 100 y 1000 Dalton;
 - o mezclas de grado técnico de oligogliceroles con un grado de autocondensación de entre 1,5 y 10, tal como por ejemplo mezclas de diglicerol de grado técnico con un contenido de diglicerol de entre 40 y 50% en peso;
 - o compuestos metilol tales como, en particular, trimetilol etano, trimetilol propano, trimetilol butano, pentaeritritol y dipentaeritritol;
 - o glucósidos de alquilo inferior, en particular aquellos que contienen entre 1 y 8 átomos de carbono en el grupo alquilo, por ejemplo metil y butil glucósido;
 - o azúcar alcoholes que contienen entre 5 y 12 átomos de carbono, por ejemplo sorbitol o manitol,
 - o azúcares que contienen entre 5 y 12 átomos de carbono, por ejemplo glucosa o sacarosa;
 - o amino azúcares, por ejemplo glucamina;
 - o dialcoholaminas, como por ejemplo dietanolamina o 2-aminopropano-1,3-diol.

Cuerpos oleosos

Los cuerpos oleosos apropiados, para formar vehículos aceptables para uso cosmético, son, por ejemplo, alcoholes de Guerbet a base de alcoholes grasos con entre 6 y 18, preferiblemente entre 8 y 10, átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos C_6-C_{22} lineales con alcoholes grasos C_6-C_{22} lineales o ramificados o ésteres de ácidos carboxílicos C_6-C_{13} ramificados con alcoholes grasos C_6-C_{22} lineales o ramificados, tales como, por ejemplo, miristato de miristilo, palmitato de miristilo, estearato de miristilo, isoestearato de miristilo, oleato de miristilo, behenato de miristilo, erucato de miristilo, miristato de cetilo, palmitato de cetilo, estearato de cetilo, isoestearato de cetilo, oleato de cetilo, behenato de cetilo, erucato de cetilo, miristato de estearilo, palmitato de estearilo, estearato de estearilo, isoestearato de estearilo, oleato de estearilo, behenato de estearilo, erucato de estearilo, miristato de isoestearilo, palmitato de isoestearilo, estearato de isoestearilo, behenato de isoestearilo, oleato de isoestearilo, miristato de oleílo, palmitato de oleílo, estearato de oleílo, isoestearato de oleílo, oleato de oleílo, behenato de oleílo, erucato de oleílo, miristato de behenilo, palmitato de behenilo, estearato de behenilo, isoestearato de behenilo, oleato de behenilo, behenato de behenilo, erucato de behenilo, miristato de erucilo, palmitato de erucilo, estearato de erucilo, isoestearato de erucilo, oleato de erucilo, behenato de erucilo y erucato de erucilo. También son apropiados los ésteres de ácidos grasos C_6-C_{22} lineales con alcoholes ramificados, en particular 2-etilhexanol, ésteres de ácidos alquil($C_{18}-C_{38}$)hidroxicarboxílicos con alcoholes grasos C_6-C_{22} lineales o ramificados, en particular malato de dioctilo, ésteres de ácidos grasos lineales y/o ramificados con alcoholes polihídricos (tales como, por ejemplo, propilenglicol, dímero diol o trímero triol) y/o alcoholes de Guerbet, triglicéridos a base de ácidos grasos C_6-C_{10} , mezclas líquidas de mono-/di-/triglicéridos a base de ácidos grasos C_6-C_{18} , ésteres de alcoholes grasos C_6-C_{22} y/o alcoholes de Guerbet con ácidos carboxílicos aromáticos, en particular ácido benzoico, ésteres de ácidos dicarboxílicos C_2-C_{12} con alcoholes lineales o ramificados de entre 1 y 22 átomos de carbono o polioles de entre 2 y 10 átomos de carbono y con entre 2 y 6 grupos hidroxilo, aceites vegetales, alcoholes primarios ramificados, ciclohexanos sustituidos, carbonatos de alcoholes grasos C_6-C_{22} lineales y ramificados, tales como, por ejemplo, carbonato de dicaprililo (Cetiol® CC), carbonatos de Guerbet, a base de alcoholes grasos con entre 6 y 18, preferiblemente entre 8 y 10, átomos de carbono, ésteres de ácido benzoico con alcoholes C_6-C_{22} lineales y/o ramificados (por ejemplo Finsolv® TN), dialquil éteres lineales o ramificados, simétricos o asimétricos con entre 6 y 22 átomos de carbono por grupo alquilo, tales como, por ejemplo, dicaprilil éter (Cetiol® OE), productos de la apertura del anillo de ésteres de ácidos grasos con polioles epoxidizados, aceites de silicona (ciclometiconas, grados de silicona meticonas, etc.), hidrocarburos alifáticos o nafténicos, tales como, por ejemplo, escualano, escualeno o dialquilociclohexanos, y/o aceites minerales.

Usualmente las composiciones cosméticas contienen entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 15, preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 y más preferiblemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 % en peso de pargilina, mientras que la parte restante representa el vehículo.

La administración de pargilina puede ser tópica u oral. En el caso de aplicación tópica, son posibles todas las clases de composiciones: lociones, cremas, emulsiones etcétera. Para la vía oral, formas galénicas preferidas son las cápsulas. Dichas formas de realización se explican a continuación, más detalladamente.

Cápsulas y Microcápsulas

- 5 Para la vía oral, la encapsulación de las composiciones representa una forma de realización preferida. Usualmente la encapsulación se puede realizar usando gelatina como matriz. También es posible preparar cápsulas agregando un agente gelatinizante como por ejemplo alginato, a la composición de pargilina y dejando caer la mezcla dentro de un baño de una sal de calcio. Ambos métodos permiten obtener macrocápsulas con un diámetro de entre aproximadamente 1 cm y aproximadamente 5 cm que son toxicológicamente seguras y apropiadas para el consumo.
- 10 También puede ser deseable encapsular la pargilina para formular composiciones que se desarrollan para aplicación tópica. Esto puede deberse a diferentes razones: estabilización contra la interacción con otros compuestos de la formulación, protección contra la degradación química o simplemente para preparar un producto muy estético. Para dicho propósito usualmente se aplican las microcápsulas. Se entiende que las "Microcápsulas" son agregados esféricos con un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm, que contienen por lo menos un núcleo sólido o líquido rodeado de por lo menos una membrana continua. Más precisamente, son fases líquidas o sólidas finamente dispersas recubiertas con polímeros formadores de películas, durante cuya producción los polímeros se depositan sobre el material a encapsular luego de formar la emulsión y coacervación o polimerización interfacial. En otro proceso, se absorben los principios activos líquidos en una matriz ("microesponja") y, como micropartículas, se pueden recubrir adicionalmente con polímeros formadores de películas. Las cápsulas microscópicamente pequeñas, también conocidas como nanocápsulas, se pueden secar de la misma manera para dar polvos. Además de las microcápsulas de núcleo único, también hay agregados de núcleos múltiples, también conocidos como microesferas, que contienen dos o más núcleos distribuidos en el material de la membrana continua. Además, las microcápsulas de núcleo único o de núcleos múltiples pueden estar rodeadas por una segunda, tercera, etc. membrana adicional. La membrana puede consistir en materiales naturales, semisintéticos o sintéticos. Los materiales de membrana naturales son, por ejemplo, goma arábiga, 25 ágar ágar, agarosa, maltodextrinas, ácido algínico y sales del mismo, por ejemplo alginato de sodio o calcio, grasas y ácidos grasos, alcohol cetílico, colágeno, quitosano, lecitinas, gelatina, albúmina, Shellac, polisacáridos, como por ejemplo almidón o dextrano, polipéptidos, hidrolizados de proteínas, sacarosa y ceras. Los materiales de membrana semisintéticos son, entre otras cosas celulosas modificadas químicamente, más en particular ésteres y éteres de celulosa, por ejemplo acetato de celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y carboximetil celulosa, y 30 derivados de almidón, más en particular éteres y ésteres de almidón. Los materiales de membrana sintéticos son, por ejemplo, polímeros, como por ejemplo poliácridatos, poliamidas, alcohol polivinílico o polivinil pirrolidona. Los ejemplos conocidos de microcápsulas son los siguientes productos comerciales (el material de membrana se muestra entre paréntesis) Hallcrest Microcapsules (gelatina, goma arábiga), Coletica Thalaspheeres (colágeno marítimo), Lipotec Millicapsheln (ácido algínico, ágar ágar), Induchem Unispheres (lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetil celulosa), 35 Unicetin C30 (lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetil celulosa), Kobo Glycospheres (almidón modificado, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos), Softspheres (ágar ágar modificado) y Kuhs Probiol Nanospheres (fosfolípidos).

Composiciones cosméticas

- Las composiciones cosméticas de acuerdo con la presente invención, preferiblemente composiciones para el tratamiento de cabello humano, pueden contener compuestos adicionales, como por ejemplo tensioactivos, cuerpos oleosos, emulsionantes, agentes sobreengrasantes, ceras perlantes, factores de consistencia, polímeros, compuestos de 40 silicona, ceras, estabilizantes, agentes anticasca, agentes biogénicos, formadores de películas, conservantes, aceites esenciales, colorantes, etcétera, como auxiliares y aditivos adicionales.

Tensioactivos

- Otros auxiliares y aditivos preferidos son los tensioactivos aniónicos y/o anfotéricos o dipolares. Los ejemplos típicos de tensioactivos aniónicos son: jabones, alquilbencenosulfonatos, alcanosulfonatos, olefina sulfonatos, alquiléter sulfonatos, glicerol éter sulfonatos, metil éster sulfonatos, ácidos grasos sulfonados, alquil sulfatos, alcohol graso éter sulfatos, glicerol éter sulfatos, ácido graso éter sulfatos, hidroxil éter sulfatos mixtos, monoglicérido (éter) sulfatos, amida de ácido graso (éter) sulfatos, mono- y dialquil sulfosuccinatos, mono- y dialquil sulfosuccinatos, sulfotriglicéridos, jabones de amidas, éteres de ácidos carboxílicos y sales de los mismos, isetonatos de ácidos grasos, sarcosinatos de 45 ácidos grasos, tauridas de ácidos grasos, N-acilaminoácidos tales como, por ejemplo, lactilatos de acilo, tartratos de acilo, glutamatos de acilo y aspartatos de acilo, alquil oligoglucósido sulfatos, condensados de proteína y ácido graso (en particular productos vegetales a base de trigo) y alquil (éter) fosfatos. Si los tensioactivos aniónicos contienen cadenas de éteres poliglicólicos, pueden tener una distribución convencional de homólogos aunque preferiblemente tienen una distribución de homólogos de rango estrecho. Los ejemplos típicos de tensioactivos anfotéricos o dipolares son: alquilbetainas, alquilamidobetainas, aminopropionatos, aminoglicinatos, imidazolinio betainas y sulfobetainas. Todos los tensioactivos mencionados son compuestos conocidos. Se puede ver información sobre su estructura y producción en trabajos sinópticos relevantes, cf. Por ejemplo J. Falbe (ed.), "Surfactants in Consumer Products", Springer Verlag, Berlín, 1987, 55 páginas 54 a 124 o J. Falbe (ed.), "Katalysatoren, Tenside und Mineralöladditive [Catalizadores, tensioactivos y aditivos

de aceite mineral]", Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, páginas 123-217. El contenido porcentual de tensioactivos en los preparados puede ser de entre 0,1 y 10% en peso y es preferiblemente entre 0,5 y 5% en peso, en base al preparado.

Cuerpos oleosos

5 Los cuerpos oleosos apropiados son aquellos que ya han sido recopilados entre los vehículos apropiados para cosméticos.

Emulsionantes

A los preparados también se pueden agregar otros tensioactivos como emulsionantes, que incluyen por ejemplo:

- 10 ○ productos de la adición de entre 2 y 30 moles de óxido de etileno y/o entre 0 y 5 moles de óxido de propileno a alcoholes grasos C_{8-22} lineales, a ácidos grasos C_{12-22} y a alquil fenoles que contienen entre 8 y 15 átomos de carbono en el grupo alquilo;
- monoésteres de ácidos grasos C_{12-18} y diésteres de productos de adición de entre 1 y 30 moles de óxido de etileno a glicerol;
- 15 ○ mono- y diésteres de glicerol y mono- y diésteres de sorbitan y ácidos grasos saturados e insaturados que contienen entre 6 y 22 átomos de carbono y productos de adición del óxido de etileno a los mismos;
- productos de adición de entre 15 y 60 moles de óxido de etileno al aceite de ricino y/o al aceite de ricino hidrogenado;
- ésteres de poliol y, en particular, poliglicerol ésteres tales como, por ejemplo, poli-ricinoleato de poliglicerol, poli-12-hidroxiestearato de poliglicerol o dimerato isoestearato de poliglicerol. También son apropiadas las mezclas de compuestos de varias de dichas clases;
- 20 ○ productos de adición de entre 2 y 15 moles de óxido de etileno con aceite de ricino y/o aceite de ricino hidrogenado;
- ésteres parciales a base de ácidos grasos C_{6-22} lineales, ramificados, insaturados o saturados, ácido ricinoleico y ácido 12-hidroxiestearico y glicerol, poliglicerol, pentaeritritol, dipentaeritritol, azúcar alcoholes (por ejemplo sorbitol), alquil glucósidos (por ejemplo metil glucósido, butil glucósido, lauril glucósido) y poliglucósidos (por ejemplo celulosa);
- 25 ○ mono-, di y trialquil fosfatos y mono-, di- y/o tri-PEG-alquil fosfatos y sales de los mismos;
- lanolina alcoholes;
- copolímeros de polisiloxano/polialquil poliéter y derivados correspondientes;
- 30 ○ ésteres mixtos de pentaeritritol, ácidos grasos, ácido cítrico y alcoholes grasos y/o ésteres mixtos de C_{6-22} ácidos grasos, metil glucosa y polioles, preferiblemente glicerol o poliglicerol,
- polialquilenglicoles y
- carbonato de glicerol.

35 Los productos de adición del óxido de etileno y/u óxido de propileno y alcoholes grasos, ácidos grasos, alquilfenoles, mono- y diésteres de glicerol y mono- y diésteres de sorbitan y ácidos grasos o aceite de ricino son productos conocidos que se pueden obtener comercialmente. Los mismos son mezclas de homólogos, cuyos grados de alcoxilación promedio corresponden a la proporción entre las cantidades de óxido de etileno y/u óxido de propileno y el sustrato con el cual se lleva a cabo la reacción de adición. Los monoésteres de ácidos grasos C_{12-18} y diésteres de productos de adición de óxido de etileno con glicerol se conocen como mejoradores de la capa lipídica para las formulaciones cosméticas.

45 Los emulsionantes aniónicos típicos son ácidos grasos alifáticos C_{12-22} , como por ejemplo ácido palmítico, ácido esteárico o ácido behénico por ejemplo, y ácidos dicarboxílicos C_{12-22} , como por ejemplo ácido azelaico o ácido sebáico, por ejemplo. Otros emulsionantes apropiados son los tensioactivos dipolares. Los tensioactivos dipolares son compuestos tensioactivos que contienen por lo menos un grupo amonio cuaternario y por lo menos un grupo carboxilato y un grupo sulfonato en las moléculas. Entre los tensioactivos dipolares son particularmente apropiadas las denominadas betaínas, como por ejemplo los glicinatos de N-alquil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo glicinato de coco alquil dimetil amonio, glicinatos de N-acilaminopropil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo glicinato de cocoacilaminopropil dimetil amonio, y 2-alquil-3-carboximetil-3-hidroxietil imidazolininas que contienen entre 8 y 18 átomos de carbono en el grupo alquilo o

5 acilo y cocoacilaminoetil hidroxietil carboximetilglicinato. Se prefiere en particular el derivado amida de ácido graso conocido con el nombre del CTFA: *Cocamidopropil Betaína*. Los tensioactivos anfólicicos también son emulsionantes apropiados. Los tensioactivos anfólicicos son compuestos tensioactivos que, además de un grupo alquilo o acilo C₈₋₁₈, contienen por lo menos un grupo amino libre y por lo menos un grupo -COOH- o -SO₃H- en las moléculas y que son capaces de formar sales internas. Los ejemplos de tensioactivos anfólicicos apropiados son N-alquilglicinas, ácidos N-alquilpropiónicos, ácidos N-alquilaminobutíricos, ácidos N-alquiliminodipropiónicos, N-hidroxietil-N-alquilamidopropilglicinas, N-alquil taurinas, N-alquil sarcosinas, ácidos 2-alquilaminopropiónicos y ácidos alquilaminoacéticos que contienen entre aproximadamente 8 y 18 átomos de carbono en el grupo alquilo. Los tensioactivos anfólicicos particularmente preferidos son propionato de N-cocoalquilamina, propionato de cocoacilaminoetilamina y acil C₁₂₋₁₈ sarcosina.

Agentes sobreengrasantes

15 Los agentes sobreengrasantes se pueden seleccionar entre sustancias tales como, por ejemplo, lanolina y lecitina y también derivados polietoxilados o acilados de lanolina y lecitina, ésteres de poliol y ácidos grasos, alcanolamidas de monoglicéridos y ácidos grasos, donde las alcanolamidas de ácidos grasos también sirven como estabilizantes de espuma.

Factores de consistencia

20 Los factores de consistencia que se utilizan son principalmente alcoholes grasos o alcoholes grasos hidroxilados que contienen entre 12 y 22 y preferiblemente entre 16 y 18 átomos de carbono y también glicéridos parciales, ácidos grasos o ácidos grasos hidroxilados. Preferiblemente se utiliza una combinación de dichas sustancias con oligoglucósidos de alquilo y/o ácido graso-N-metil glucamidas con la misma longitud de cadena y/o poli-12-hidroxiestearatos de poliglicerol.

Agentes espesantes

25 Los espesantes apropiados son espesantes poliméricos, como por ejemplo tipos de Aerosil® (sílices hidrofílicas), polisacáridos, más especialmente goma xántica, goma guar, ágar ágar, alginatos y tilosas, carboximetil celulosa e hidroxietil celulosa, también monoésteres de polietilenglicol de peso molecular relativamente alto y diésteres de ácidos grasos, poliacrilatos (por ejemplo Carbopol® [Goodrich] o Synthalen® [Sigma]), poliacrilamidas, alcohol polivinílico y polivinil pirrolidona, tensioactivos tales como, por ejemplo, glicéridos de ácido graso etoxilados, ésteres de ácidos grasos con polioles, por ejemplo pentaeritritol o trimetilol propano, etoxilatos de alcohol graso de rango estrecho y electrolitos, como por ejemplo cloruro de sodio y cloruro de amonio.

Polímeros

30 Los polímeros catiónicos apropiados son, por ejemplo, derivados catiónicos de celulosa tales como, por ejemplo, la hidroxietil celulosa cuaternizada que se puede obtener de Amerchol con el nombre de Polymer JR 400®, almidón catiónico, copolímeros de sales de dialil amonio y acrilamidas, polímeros de vinil pirrolidona cuaternizada/vinil imidazol tales como, por ejemplo, Luviquat® (BASF), productos de condensación de poliglicoles y aminas, polipéptidos de colágeno cuaternizados tales como, por ejemplo, laurildiamonio/hidroxipropil colágeno hidrolizado (Lamequat® L, Grünau), polipéptidos de trigo cuaternizados, polietilenimina, polímeros de silicona catiónicos tales como, por ejemplo, amodimeticona, copolímeros de ácido adípico y dimetilaminohidroxipropil dietilenotriamina (Cartaretine®, Sandoz), copolímeros de ácido acrílico con cloruro de dimetil dialil amonio (Merquat® 550, Chemviron), poliaminopoliamidas y polímeros reticulados solubles en agua de los mismos, derivados catiónicos de quitina tales como, por ejemplo, quitosano cuaternizado, opcionalmente en una distribución microcristalina, productos de condensación de dihaloalquilos, por ejemplo dibromobutano, con bis-dialquilaminas, por ejemplo bis-dimetilamino-1,3-propano, goma guar catiónica tal como, por ejemplo, Jaguar®CBS, Jaguar®C-17, Jaguar®C-16 de Celanese, polímeros de sales de amonio cuaternizadas tales como, por ejemplo, Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 de Miranol. Los polímeros aniónicos, dipolares, anfotéricos y noiónicos apropiados son, por ejemplo, copolímeros de acetato de vinilo/ácido crotonico, copolímeros de vinil pirrolidona/acrilato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo/maleato de butilo/acrilato de isobornilo, copolímeros de metil vinil éter/anhídrido maleico y ésteres de los mismos, no reticulado y ácidos poliacrílicos reticulados con poliol, copolímeros de cloruro de acrilamidopropil trimetilamonio/acrilato, copolímeros de octilacrilamida/metacrilato de metilo/metacrilato de tert-butilaminoetilo/metacrilato de 2-hidroxipropilo, polivinil pirrolidona, copolímeros de vinil pirrolidona/acetato de vinilo, terpolímeros de vinil pirrolidona/metacrilato de dimetilaminoetilo/vinil caprolactama y opcionalmente éteres de celulosa derivatizada y siliconas.

Ceras perlantes

55 Las ceras perlantes apropiadas son, por ejemplo, ésteres de alquilenglicol, especialmente diestearato de etilenglicol; alcanolamidas de ácidos grasos, especialmente dietanolamida de ácidos grasos de coco; glicéridos parciales, especialmente monoglicérido de ácido esteárico; ésteres de ácidos carboxílicos polibásicos, opcionalmente sustituidos con grupos hidroxilo con alcoholes grasos que contienen entre 6 y 22 átomos de carbono, especialmente ésteres de cadena

larga del ácido tartárico; compuestos grasos, tales como por ejemplo alcoholes grasos, cetonas grasas, aldehídos grasos, éteres grasos y carbonatos grasos que contienen en total por lo menos 24 átomos de carbono, especialmente laurona y diestearil éter; ácidos grasos, como por ejemplo ácido esteárico, ácido hidroxiesteárico o ácido behénico, productos de la apertura del anillo de epóxidos de olefinas que contienen entre 12 y 22 átomos de carbono con alcoholes grasos que contienen entre 12 y 22 átomos de carbono y/o polioles que contienen entre 2 y 15 átomos de carbono y entre 2 y 10 grupos hidroxilo y mezclas de los mismos.

Siliconas

Los compuestos de silicona apropiados son, por ejemplo, dimetil polisiloxanos, metilfenil polisiloxanos, siliconas cíclicas y compuestos de silicona modificados con amino, ácido graso, alcohol, poliéter, epoxi, flúor, glicósido y/o alquilo que pueden ser tanto líquidas como resinosas a la temperatura ambiente. Otros compuestos apropiados de silicona son las simeticonas que son mezclas de dimeticonas con una longitud de cadena promedio de entre 200 y 300 unidades dimetilsiloxano y silicatos hidrogenados. Se puede ver un compendio detallado sobre las siliconas volátiles apropiadas en Todd et al. en *Cosm. Toil.* 91, 27 (1976).

Ceras y estabilizantes

Además de los aceites naturales que se utilicen, en los preparados también pueden haber ceras, más especialmente ceras naturales tales como, por ejemplo, cera de candelilla, cera carnaúba, cera japonesa, cera de esparto, cera de corcho, cera guaruma, cera de aceite de germen de arroz, cera de caña de azúcar, cera de ouricuri, cera montana, cera de abejas, cera de goma laca, blanco de ballena, lanolina (grasa de la lana), grasa de rabadilla, ceresina, ozoquerita (cera mineral), petrolato, ceras de parafina, ceras microcristalinas; ceras modificadas químicamente (ceras duras) tales como, por ejemplo, ceras de éster montánico, ceras Sasol, ceras de jojoba hidrogenadas, así como ceras sintéticas, tales como por ejemplo ceras de polialquileo y ceras de polietilenglicol. Como estabilizantes se pueden utilizar sales de metales de ácidos grasos tales como, por ejemplo, estearato o ricinoleato de magnesio, aluminio y/o cinc.

Agentes biogénicos

En el contexto de la invención, los agentes biogénicos son, por ejemplo, tocoferol, acetato de tocoferol, palmitato de tocoferol, ácido ascórbico, ácido (desoxi)ribonucleico y productos de la fragmentación de los mismos, β -glucanos, retinol, bisabolol, alantoína, fitantriol, pantenol, ácidos AHA, aminoácidos, ceramidas, pseudoceramidas, aceites esenciales, extractos vegetales, por ejemplo extracto de ciruela, extracto de maní de Bámbara, y complejos vitamínicos.

Formadores de películas

Los formadores de películas estándar son, por ejemplo, quitosano, quitosano microcristalino, quitosano cuaternizado, polivinil pirrolidona, copolímeros de vinil pirrolidona/acetato de vinilo, polímeros de la serie del ácido acrílico, derivados de celulosa cuaternizados, colágeno, ácido hialurónico y sales de los mismos y compuestos similares.

Agentes anticaspa

Los agentes anticaspa apropiados son Piroctona Olamina (sal 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2-(1H)-piridinona monoetanolamina), Baypival[®] (Climbazole), Ketoconazol[®] 1-acetil-4-(4-[[[(2S,4R)-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]piperazina, cetoconazol, elubiol, disulfuro de selenio, azufre coloidal, monooleato de polietilenglicol-sorbitán/azufre, polietoxilato de ricinol/azufre, destilado de alquitrán/azufre, ácido salicílico (o en combinación con hexaclorofeno), ácido undecilénico, sal sódica del sulfosuccinato de monoetanolamida, Lamepon[®] UD (proteína/ácido undecilénico condensado), cinc piritona, aluminio piritona y magnesio piritona/dipiritiona sulfato magnésico.

Conservantes

Los conservantes apropiados son, por ejemplo, fenoxietanol, solución de formaldehído, parabenos, pentanodiol o ácido sórbico y las otras clases de compuestos cuya lista figura en el Apéndice 6, Partes A y B de la Kosmetikverordnung (reglamento de la cosmética alemán).

Aceites esenciales

Los aceites esenciales apropiados son mezclas de perfumes naturales y sintéticos. Los perfumes naturales incluyen a los extractos de flores (lirio, lavanda, rosas, jazmín, neroli, ylang-ylang), tallos y hojas (geranio, pachulí, petitgrain), frutos (anís, cilantro, comino, enebro), cáscaras de frutas (bergamota, limones, naranjas), raíces (macís, angélica, apio, cardamomo, costo, iris, cálamo), maderas (madera de pino, sándalo, guayaco, cedro, palo rosa), hierbas y pastos (estragón, lemongrás, salvia, tomillo), agujas y ramas (abeto rojo, abeto, pino, pinos carrascos), resinas y bálsamos (gálbano, elemi, benjuí, mirra, olíbano, opoponax). También se pueden utilizar materias primas animales, por ejemplo algalia y castoreo. Los compuestos esenciales sintéticos típicos son productos del tipo de los ésteres, éteres, aldehídos, cetonas, alcoholes e hidrocarburos. Los ejemplos de compuestos esenciales del tipo de los ésteres son, por ejemplo, acetato de

bencilo, isobutirato de fenoxietilo, acetato de p-tert-butilciclohexilo, acetato de linalilo, acetato de dimetilbencilcarbinilo, acetato de feniletilo, benzoato de linalilo, formiato de bencilo, glicinato de etilmetilfenilo, propionato de alilciclohexilo, propionato de estiralilo y salicilato de bencilo. Lo éteres incluyen, por ejemplo, bencil etil éter mientras que los aldehídos incluyen, por ejemplo, a los alcanales lineales que contienen entre 8 y 18 átomos de carbono, citral, citronelal, citroneli-
 5 loxiacetaldehído, aldehído de ciclamen, hidroxicitronelal, lialil y bourgeonal [3-(4-tert-butilfenil)propanal]. Los ejemplos de cetonas apropiadas son las iononas, isometil ionona y metil cedril cetona. Los alcoholes apropiados son: anetol, citrone-
 10 lol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalool, alcohol feniletílico y terpineol. Los hidrocarburos incluyen principalmente a los terpenos y bálsamos. Sin embargo, es preferible utilizar mezclas de diferentes compuestos esenciales que, juntos, produzcan un aroma agradable. Otros aceites esenciales apropiados son los aceites esenciales de volatilidad relativamente
 15 baja que se utilizan principalmente como componentes aromáticos. Los ejemplos son aceite de salvia, aceite de manzanilla, aceite de clavo, aceite de melisa, aceite de menta, aceite de hojas de canela, aceite de flores de tilo, aceite de baya de enebro, aceite de vetiver, aceite de olíbano, aceite de gálbano, aceite de láudano y aceite de lavandina. Las siguientes preferiblemente se utilizan ya sea individualmente o en la forma de mezclas: aceite de bergamota, dihidromir-
 20 cenol, lialil, liral, citronelol, alcohol feniletílico, aldehído hexilcinámico, geraniol, bencilacetona, aldehído de ciclamen, linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, indol, hediona, sandelice, aceites de cítricos, aceite de mandarina, aceite de naranja, glicolato de ailamilo, ciclovertal, aceite de lavandina [*Lavandula hybrida*], aceite de salvia, damascona, aceite de geranio Bourbon, salicilato de ciclohexilo, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, iraldeína gamma, ácido fenilacético, acetato de geraniol, acetato de bencilo, óxido de rosas, Romillat, Irotyl y Foramat.

Los colorantes

20 Las colorantes apropiados son cualquiera de las sustancias apropiadas y aprobadas para propósitos cosméticos según la lista que se da, por ejemplo, en la publicación "Kosmetische Färbemittel" de la Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, páginas 81 a 106. Los ejemplos incluyen rojo de cochi-
 25 nilla A (C.I. 16255), azul patente V (C.I. 42051), indigotina (C.I. 73015), clorofilina (C.I. 75810), amarillo quinolina (C.I. 47005), dióxido de titanio (C.I. 77891), azul de indantreno RS (C.I. 69800) y laca de *Rubia tinctorum* [madder lake] (C.I. 58000). También se puede utilizar Luminol como tinte luminiscente. Dichas colorantes normalmente se utilizan en concentraciones de entre 0,001 y 0,1% en peso, en base al total de la mezcla.

El contenido porcentual total de auxiliares y aditivos puede ser de entre 1 y 50% en peso y preferiblemente es de entre 5 y 40% en peso, en base al total de la composición en particular. Las composiciones se pueden producir mediante procesos estándar en caliente o en frío.

30 Ejemplos

Ejemplos 1 a 3

Actividad de la pargilina sobre el metabolismo de los folículos pilosos

35 Se aislaron folículos pilosos humanos en fase anágena de piel del cuero cabelludo y se transfirieron para su cultivo a placas estériles de 24 cavidades usando un Medio E de Williams modificado. El cultivo se realizó durante nueve días, mientras que el tratamiento experimental de los folículos comenzó 24 horas después del inicio del cultivo.

40 Para los experimentos se seleccionaron folículos pilosos tomados de un único donante luego de 18 horas de cultivo. Se consideró que eran apropiados para mantener en el cultivo solo aquellos folículos que mostraron una buena etapa vital y un crecimiento no menor de 0,2 mm. Se prepararon 4 grupos que comprendían 9 folículos, se pusieron en placas con una densidad de 3 folículos pilosos/placa. Se condujeron los siguientes experimentos para demostrar la actividad de la pargilina sobre el crecimiento de los folículos pilosos en una concentración de entre 0,01 y 0,5 mMol/l en comparación con un grupo de control. La actividad del tratamiento con pargilina está demostrada por el aumento del crecimiento de los folículos pilosos expresado en [mm] que se determinó cada dos días. El crecimiento de los folículos pilosos se estudió por microfotografía y subsiguientemente se determinó por análisis de las imágenes. Todos los folículos pilosos se fotografiaron cada dos días. Los resultados se presentan en la tabla 1:

45 Tabla 1

Crecimiento de folículos pilosos – elongación en [mm] ± error estándar

Ej.	Muestra	Días de cultivo				
		1	3	5	7	9
0	Control	0	0,34±0,04	0,73±0,13	0,92±0,18	1,05±0,23

1	pargilina 0,01 mMol/l	0	0,51±0,03	0,80±0,07	1,11±0,11	1,47±0,15
2	pargilina 0,1 mMol/l	0	0,55±0,04	0,91±0,12	1,19±0,17	1,60±0,19
3	pargilina 0,5 mMol/l	0	0,55±0,05	0,81±0,11	1,03±0,14	1,17±0,19

Los resultados indican que el agregado de pargilina conduce a un significativo aumento del crecimiento de los folículos pilosos.

Ejemplos 4 a 6

Actividad de la pargilina sobre la declinación de la fase catágena de folículos pilosos

- 5 El experimento de acuerdo con los ejemplos 1 a 3 se hizo finalizar luego de 9 días de cultivo. Subsiguientemente, los folículos pilosos se sometieron a un análisis histológico coloreando con hematosilina y eosina para verificar el estado morfológico dermopapilar. Los resultados se muestran en la tabla 2:

Tabla 2

Análisis histológico de folículos pilosos

Ej.	Muestra	Fase anágena	Fase catágena
0	Control	33 %	67 %
4	pargilina 0,01 mMol/l	78 %	22 %
5	pargilina 0,1 mMol/l	67 %	33 %
6	pargilina 0,5 mMol/l	56 %	44 %

- 10 Los resultados indican que el tratamiento con pargilina retrasó significativamente la declinación a la fase catágena de los folículos pilosos. Como el crecimiento de los folículos pilosos solo sucede durante la fase anágena, los resultados también apoyan los efectos estimulantes de la pargilina.

Ejemplo 7 y 8

Actividad de la pargilina sobre el número de células proliferativas y apoptóticas

- 15 Luego de tres días de cultivo, se tomaron muestras para determinar el número relativo de células en estado proliferativo o apoptótico. Las células en estado apoptótico se determinaron usando un ApopTag Fluorescein In-situ Apoptosis Detection Kit [*Conjunto de elementos para detección in-situ de la apoptosis ApopTag con Fluoresceína*] (Chemicon Internacional cod. S7110), mientras que las que estaban en estado proliferativo se marcaron con el anticuerpo Ki-67 (Ki-67 monoclonal de ratón anti-humano, clon MIB1, Dako Cytomation cod. M7240). Se analizó la cantidad total de células dermopapilares marcando sus núcleos por medio de DAPI (diclorhidrato de 4',6-diamidino-2-fenilindol). El porcentaje de células en la etapa proliferativa o apoptótica en comparación con la cantidad total de células se determinó nuevamente por análisis de las imágenes. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Número de células en etapa proliferativa o apoptótica ± error estándar

Ej.	Muestra	Etapa proliferativa	Etapa apoptótica
0	Control	1,21 % ± 0,3	0,69 % ± 0,20
7	pargilina 0,01 mMol/l	1,67 % ± 0,4	0,93 % ± 0,37
8	pargilina 0,1 mMol/l	2,89 % ± 0,99	0,95 % ± 0,08

Los resultados indican claramente que el tratamiento de los folículos pilosos con pargilina aumenta significativamente el número de células en una etapa activa, proliferativa a la vez que muestra solo un efecto marginal aumentando el número de células apoptóticas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de pargilina para la producción de un medicamento para tratar enfermedades del crecimiento del cabello.
2. Uso de pargilina para la producción de un medicamento para tratar trastornos de los folículos pilosos, en particular la pérdida del cabello.
3. Uso no terapéutico de una composición que contiene entre 0,1 y 15 % en peso de pargilina y la parte restante hasta el 100 % de un vehículo aceptable para uso cosmético que se selecciona entre el grupo que consiste en agua, alcoholes o polioles alifáticos con entre 2 y 15 átomos de carbono y cuerpos oleosos para tratar el cabello humano.