



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 358 587**

(51) Int. Cl.:

A61Q 7/00 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

C07K 7/64 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03759035 .3**

(96) Fecha de presentación : **30.10.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1560558**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2005**

(54) Título: **Uso de derivados de ciclosporina en posición 3 para el crecimiento capilar.**

(30) Prioridad: **04.11.2002 KR 10-2002-0067751**

(73) Titular/es: **LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE Ltd.
20, Youido-dong
Youngdeungpo-ku, Seoul 150-010, KR**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.05.2011

(72) Inventor/es: **Kim, Sang-Nyun;
Yoon, Yeo-Kyeong;
Kim, Moon-Moo;
Kim, Jong-II;
Kim, Seung-Jin;
Kim, Hyung-Jin y
Lee, Heon-Sik**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.05.2011

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Uso de derivados de ciclosporina en posición 3 para el crecimiento capilar

5 Campo Técnico

El presente invento se refiere a un agente promotor del crecimiento del pelo que comprende un derivado de ciclosporina como un ingrediente activo y mas particularmente, a un agente promotor del crecimiento del pelo que comprende derivados de ciclosporina modificados en la posición 3 como un ingrediente activo.

10 Arte anterior

De media el cuero cabelludo contiene alrededor de 100.000 a 150.000 pelos. Cada pelo tiene tres etapas principales de crecimiento: anagen, catagen y telogen, después de las cuales el pelo cae. Este ciclo de crecimiento del pelo es repetitivo y la duración en un ciclo es diferente de otros ciclos, oscilando aproximadamente entre 3 y 6 años. Así pues, el adulto medio pierde normalmente de 50 a 100 pelos cada día. En general la alopecia se refiere a un fenómeno en donde la duración de la fase de crecimiento anagen se acorta y el porcentaje de pelos en las fases catagen y telogen aumenta, con lo que el número de pérdida de pelos aumenta excesivamente y anormalmente.

20 Existen muchas teorías para explicar la pérdida del pelo, incluyendo, por ejemplo, pobre circulación sanguínea, excesivo funcionamiento de la hormona sexual masculina, excesiva producción y secreción de sebo, deterioro del cuero cabelludo por peróxidos, bacterias, etc., factores hereditarios, envejecimiento, estres, etc. Sin embargo, no se han revelado mecanismos explícitos. Recientemente la población que sufre de pérdida de pelo tiende a aumentar, puesto que ha aumentado el cambio de los hábitos de la dieta y el estres impuesto sobre el individuo debido a ambientes sociales modernos. Asimismo la edad de los individuos afectados por alopecia cae y además, se eleva la población femenina que sufre alopecia.

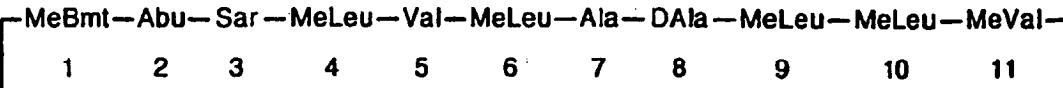
25 Uno de los preparados que se utilizan mas comúnmente para el tratamiento y prevención de alopecia es uno que contiene minoxidil. Existen dos agentes de recrecimiento del pelo que han recibido la aprobación de la U.S. Food and Drug Administration, y minoxidil es uno de estos agentes de recrecimiento del pelo aprobados. El minoxidil se desarrolló originalmente como un fármaco de hipertensión con la finalidad de reducir la presión sanguínea. Sin embargo, cuando se utiliza este fármaco, como un efecto secundario, se observó un efecto triogénico y luego este fármaco se volvió famoso como un agente de recrecimiento del pelo. Si bien no se entiende claramente los mecanismos por los que el minoxidil opera como un agente de recrecimiento del pelo, se considera que el minoxidil aumenta el flujo sanguíneo mediante la expansión de los vasos sanguíneos, con lo que las raíces de los pelos se abastecen de mas nutrición y eventualmente se promueve el crecimiento de los pelos.

30 Un modelo de esta índole de aumento de flujo sanguíneo se ha soportado indirectamente por un informe reciente de que el minoxidil mejora la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un factor de crecimiento asociado con vasodilatación en la papila dermal que es una célula principal que constituye las raíces de los pelos. Asimismo, aparte del efecto vasodilatador del minoxidil en el mecanismo de restauración del pelo, se ha expuesto que el minoxidil promueve la activación de las células pilares dermales en las raíces del pelo incubado *in vitro*, y el crecimiento de folículos de pelo en un cultivo de tejido de folículos *in vitro*. Estos hechos indican que el minoxidil puede operar directamente sobre las raíces del pelo como un factor de crecimiento.

35 En adición, el finasteride, un componente principal de Propecia que ha comenzado a venderse por Merck, se utiliza para el tratamiento de alopecia. Este inhibe la conversión de la hormona masculina testosterona en dihidrotestosterona, que es una hormona masculina mas potente que la testosterona. En diciembre de 1997 fue aprobado el comprimido de finasteride de 1 mg por la US FDA como un agente de recrecimiento del pelo para el tratamiento de la pérdida del pelo del patrón masculino, solo en hombres, y actualmente se encuentra en el comercio. En estudios clínicos se ha demostrado que tiene un significante efecto tricogénico. Sin embargo, se ha expuesto que el finasteride puede inhibir la función sexual masculina como un efecto secundario. Debido a que ni el finasteride ni el minoxidil muestran un efecto superior en pruebas clínicas, y y existe conciencia sobre los efectos secundarios, muchos investigadores se han puesto a desarrollar un nuevo y mejorado agente de recrecimiento del pelo.

40 La familia de fármacos de ciclosporina tiene actividad inmunosupresora. Es también efectiva para inhibir el crecimiento de virus, hongos, protozoos, etc. y tiene varios efectos fisiológicos tales como nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipertensión, ensanchamiento del periodonto, efecto tricogénico, etc., como efectos secundarios. La ciclosporina A, un representante de la ciclosporina, es un péptido cíclico que tiene la fórmula química siguiente, la cual comprende 11 aminoácidos, incluyendo varios N-metil aminoácidos y D-alanina en el residuo N° 8.

[Fórmula estructural 1]



en donde MeBmt es N-metil(4R)-4-[(E)-2-butenil]-4-metil-L-tronina, Abu es el ácido L- α -aminobutírico, Sar es sarcosina, MeLeu es N-metil-L-leucina, Val es L-valina, Ala es L-alanina, DAla es D-alanina, y MeVal es N-metil-L-valina.

- 5 La forma aminoácido de ciclosporina A de la fórmula química 1 anterior es de configuración L, a menos que se indique de otro modo. La numeración de aminoácidos se inicia a partir de MeBmt y prosigue en sentido horario, o sea 1 para MeBmt y 11 para el último MeVal (N-metil-L-valina) como se muestra en la fórmula estructural 1. La nomenclatura de los diversos derivados incluyendo ciclosporinas A a Z, sigue métodos comúnmente utilizados. Por ejemplo, si Abu en la posición 2 de ciclosporina A está sustituido por L-alanina, L-treonina, L-valina o L-norvalina, los derivados así preparados se nombran ciclosporina B, ciclosporina C, ciclosporina D o ciclosporina G, respectivamente. Además, cuando los residuos aminoácidos de los derivados de ciclosporina difieren de los de ciclosporina A, los derivados se nombran describiendo el sustituyente. Por ejemplo, si sarcosina, siendo el residuo aminoácido 3 de ciclosporina A, está sustituido con [D-2-etiltio-sar3] o [D-2-propiltio-sar3], los derivados así preparados se nombran [D-2-etiltio-sar3] ciclosporina A o [D-2-propiltio-sar3] ciclosporina A, respectivamente. 10 Entretanto se utiliza un método común para abreviar los aminoácidos utilizados, o sea, N-metil-L-leucina se abrevia por MeLeu, N-metil-L-isoleucina por Melle, N-metil-L-Valina por MeVal, N-metil-L-alanina por MeAla, N-metil-L-norvalina por MeNva, L-leucina por Leu, L-isoleucina por Ile, sarcosina por Sar, L-serina por Ser, L-valina, Val, L-alanina por Ala, D-alanina por DAla, ácido L-aminobutírico por Abu, L-treonina por Thr, y L-norvalina por Nva.
- 15 20 Hasta ahora el desarrollo posible de ciclosporina como un agente de recrecimiento del pelo se ha estudiado por muchos grupos de investigación. Particularmente se han llevado a cabo ampliamente investigaciones que implican pruebas de recrecimiento del pelo animal, alopecia areata humana, alopecia de patrón masculino humano y efecto de inhibición de la pérdida del pelo por quimioterapia en modelos animales. En experimentos comparativos sobre la espalda de ratón muestran que la ciclosporina tiene un efecto de recrecimiento del pelo unas 100 veces superior al minoxidil. Basado en estos hallazgos se han hecho intentos de utilizar la ciclosporina como un tratamiento para alopecia de patrón masculino y se han depositado muchas solicitudes de patente.
- 25 30 35

Por ejemplo, la Publicación de patente japonesa Kokai núms. Sho 60-243008, Sho 62-19512 y Sho 62-19513 describen el uso de derivados de ciclosporina como un agente de recrecimiento del pelo. Asimismo, la publicación de patente europea No. 0414632B1 ilustra un derivado de ciclosporina modificado en la posición 8, y la publicación PCT No. 93/17039 ilustra la isociclosporina. Además, la patente estadounidense No. 5.807.820 y la patente británica No. 2.218.334A describen ciclosporinas con excelente absorción transdermal, consecuente al uso de ciclosporinas como restauradores del pelo. La WO 01/35914 A1 y WO 01/35913 A1 describen el uso de derivados de ciclosporina A, B, C, D y G, que contienen un grupo hidroxilo en la cadena lateral del aminoácido en posición 4, como un agente promotor del crecimiento del pelo.

Descripción del Invento

- 40 Por consiguiente, el presente invento se ha realizado en vista de los problemas anteriores asociados con los efectos secundarios de la ciclosporina A, y constituye un objeto del presente invento el proporcionar un agente promotor del crecimiento del pelo que comprende un derivado de ciclosporina como un ingrediente activo, que ejerce una excelente capacidad de crecimiento-promoción del pelo. Con el fin de desarrollar un nuevo agente con efecto promotor del crecimiento del pelo los actuales inventores sintetizaron químicamente una variedad de análogos en posición 3 de la ciclosporina, y se examinaron sus efectos promotores del crecimiento del pelo. Así pues el invento proporciona un agente promotor del crecimiento del pelo que comprende un derivado de ciclosporina como un ingrediente activo.

- 45 50 De conformidad con un aspecto del presente invento los objetos anteriores y otros pueden llevarse a cabo con la provisión de un agente promotor del crecimiento del pelo que comprende un análogo en posición 3 de la ciclosporina representada por la fórmula 1 que sigue, como un ingrediente activo, que se prepara sintetizando una variedad de sus derivados y evaluando sus efectos de promoción de crecimiento del pelo, con objeto de desarrollar un nuevo agente para promover el crecimiento del pelo.

[Formula 1]

MeBmt-Abu-X-MeLeu-Val-MeLeu-Ala-DAla-MeLeu-MeLeu-MeVal

en donde:

MeBmt representa N-metil-(4R)-4-[*(E)*-butenil]-4-metil-L-treonina;

Abu representa ácido L-aminobutírico;

X representa [D-2-etiltio-sarcosina], [D-2-propiltio-sarcosina], [D-2-isopropiltio-sarcosina], [D-2-aliltio-sar- cosina], [D-2-benziltio-sarcosina], [D-2-(4-nitrofenil)thio-sarcosina] o [D-2-(dimetiltiocarbamil)ditio-sarcosina];

MeLeu representa N-metil-L-leucina;

Val representa L-valina;

Ala representa L-alanina;

DAla representa D-alanina;

10 MeVal representa N-metil-L-valina.

De conformidad con todavía otro aspecto del presente invento, se proporciona un agente promotor del crecimiento del pelo cuya composición comprende un análogo en posición 3 de ciclosporina que puede formularse en forma de formulaciones líquidas, esprays, geles, pastas, emulsiones, cremas, acondicionadores o champús.

15 **Breve descripción de los dibujos**

Los objetos anteriores y otros objetos características y otras ventajas del presente invento se entenderán mas claramente a partir de la descripción detallada que sigue tomada en conexión con los dibujos que se acompañan, en donde:

20 La figura 1 es un espectro de $^1\text{H-NMR}$ de [D-2-etiltio-sar³] ciclosporina A;

La figura 2 es un espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ de [D-2-etiltio-sar³] ciclosporina A;

La figura 3 es un espectro de $^1\text{H-NMR}$ de [D-2-propiltio-sar3] ciclosporina A;

La figura 4 es un espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ de [D-2-propiltio-sar3] ciclosporina A;

La figura 5 es un espectro $^1\text{H-NMR}$ de [D-2-isopropiltio-sar3] ciclosporina A;

25 La figura 6 es un espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ de [D-2-isopropiltio-sar³] ciclosporina A;

La figura 7 es un espectro de $^1\text{H-NMR}$ de [D-2-aliltio-sar³] ciclosporina A;

La figura 8 es un espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ de [D-2-aliltio-sar³] ciclosporina A;

La figura 9 es un espectro de $^1\text{H-NMR}$ de [D-2-benziltio-sar³] ciclosporina A;

La figura 10 es un espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ de [D-2-benziltio-sar³] ciclosporina A;

30 La figura 11 es un espectro de $^1\text{H-NMR}$ de [D-2-(4-nitrofenil)thio-sar³] ciclosporina A;

La figura 12 es un espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ de [D-2-(4-nitrofenil)thio-sar³] ciclosporina A;

La figura 13 es un espectro de $^1\text{H-NMR}$ de [D-2-(dimetiltiocarbamil)thio-sar³] ciclosporina A; y

La figura 14 es un espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ de [D-2-(dimetiltiocarbamil)thio-sar³] ciclosporina A.

35 **Mejor modo de llevar a cabo el invento**

A continuación se describirá con detalle el presente invento, en conexión con varios ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y el presente invento no debe considerarse limitado por estos ejemplos.

Ejemplo 1: Síntesis de análogo de ciclosporina en posición 3

40 Un método general para la alquilación de ciclosporina A fue como sigue: Se adicionó tetrahidrofurano (THF) con diisopropil amina (*i*-Pr)₂NH y se adicionó con una solución de n-butil litio (BuLi) en hexano bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C, seguido de agitación durante 30 minutos. A la solución de LDA (diisopropilamida de litio) así preparada se adicionó ciclosporina A en THF, se agitó durante 1 hora y se adicionó electrofilo.

45 **1-1: Síntesis de D-2-etiltio-sar³]ciclosporina A: Compuesto 1**

De conformidad con el método general anterior, se utilizó THF (100 ml), (*i*-Pr)₂NH (1,6 ml), BuLi (4,0 ml), ciclosporina A (1,09 g) disuelto en THF (10 ml) y disulfuro de etilo (Et₂S₂, 1,6 ml). Se agitó la mezcla reaccional durante 24 horas a 0°C y se adicionaron 20 ml de agua, seguido de concentración. Se adicionó el residuo con acetato de etilo (EtOAc), se lavó con agua y una solución cloruro sódico saturada en secuencia, y se secó sobre MgSO₄ anhídrico.

50 Después de concentración se sometió el residuo a cromatografía de columna de gel de sílice (100 g de gel de sílice, diclorometano : metilalcohol = 100:1 ~ 50:1), seguido de HPLC para dar 0,32 g del compuesto del epígrafe. El peso molecular del compuesto se determinó mediante análisis FAB MS (ZMS AX 505H). Para confirmar la estructura molecular se llevaron a cabo mediciones de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) sobre 600 MHz (Bruker para $^1\text{H-RMN}$ y sobre 150 MHz (Bruker) para $^{13}\text{C-RMN}$, y los espectros se

55 muestran en las figuras 1 y 2 respectivamente.

1-2: Síntesis de [D-2-propiltio-sar³]ciclosporina A: Compuesto 2

60 De conformidad con el método general anterior, se utilizó THF (100 ml), (*i*-Pr)₂NH (1,6 ml), BuLi (4,0 ml), ciclosporina A (1,0 g) disuelto en THF (10 ml) y disulfuro de propilo (Pr₂S₂, 1,8 ml). Se agitó la mezcla reaccional durante 24 horas a 0°C y se adicionaron 20 ml de agua, seguido de concentración. Se adicionó al residuo acetato de etilo (EtOAc), se lavó con agua y una solución de cloruro sódico saturado en secuencia, y se secó sobre MgSO₄ anhídrico. Después de concentración se sometió el residuo a cromatografía de columna de gel de sílice (100 g de gel de sílice,

diclorometano:alcohol metílico = 100:1 ~ 50:1) seguido de HPLC para dar 0,21 g del compuesto del epígrafe. El peso molecular del compuesto se determinó mediante análisis FAB MS (ZMS AX 505H). Para confirmar la estructura molecular molecular se llevaron a cabo mediciones de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) sobre 600 MHz (Bruker para ¹H-RMN y sobre 150 MHz (Bruker) para ¹³C-RMN, y los espectros se muestran en las figuras 3 y 4 respectivamente.

1-3: Síntesis de [D-2-isopropiltio-sar³]ciclosporina A: Compuesto 3

De conformidad con el método general anterior, se utilizó THF (100 ml), (i-Pr)₂NH (1,6 ml), BuLi (4,0 ml), ciclosporina A (1,0 g) disuelto en THF (10 ml) y disulfuro de isopropilo (i-Pr₂S₂, 1,8 ml). Se agitó la mezcla reaccional durante 24 horas a 0°C y se adicionaron 20 ml de agua, seguido de concentración. Se adicionó al residuo acetato de etilo (EtOAc), se lavó con agua y una solución de cloruro sódico saturado en secuencia, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de concentración se sometió el residuo a cromatografía de columna de gel de sílice (100 g de gel de sílice, diclorometano:alcohol metílico = 100:1 ~ 50:1) seguido de HPLC para dar 0,12 g del compuesto del epígrafe. El peso molecular del compuesto se determinó mediante análisis FAB MS (ZMS AX 505H). Para confirmar la estructura molecular molecular se llevaron a cabo mediciones de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) sobre 600 MHz (Bruker para ¹H-RMN y sobre 150 MHz (Bruker) para ¹³C-RMN, y los espectros se muestran en las figuras 5 y 6 respectivamente.

1-4: Síntesis de [D-2-aliltio-sar³]ciclosporina A: Compuesto 4

De conformidad con el método general anterior, se utilizó THF (100 ml), (i-Pr)₂NH (1,6 ml), BuLi (4,0 ml), ciclosporina A (1,0 g) disuelto en THF (10 ml) y disulfuro de alilo ((CH₂=CHCH₂)S₂, 2,0 ml). Se agitó la mezcla reaccional durante 24 horas a 0°C y se adicionaron 20 ml de agua, seguido de concentración. Se adicionó al residuo acetato de etilo (EtOAc), se lavó con agua y una solución de cloruro sódico saturado en secuencia, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de concentración se sometió el residuo a cromatografía de columna de gel de sílice (100 g de gel de sílice, diclorometano:alcohol metílico = 100:1 ~ 50:1) seguido de HPLC para dar 0,15 g del compuesto del epígrafe. El peso molecular del compuesto se determinó mediante análisis FAB MS (ZMS AX 505H). Para confirmar la estructura molecular molecular se llevaron a cabo mediciones de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) sobre 600 MHz (Bruker para ¹H-RMN y sobre 150 MHz (Bruker) para ¹³C-RMN, y los espectros se muestran en las figuras 5 y 6 respectivamente.

1-5: Síntesis de [D-2-benciltio-sar³]ciclosporina A: Compuesto 5

De conformidad con el método general anterior, se utilizó THF (100 ml), (i-Pr)₂NH (1,6 ml), BuLi (4,0 ml), ciclosporina A (1,0 g) disuelto en THF (10 ml) y disulfuro de bencilo ((C₆H₅CH₂)₂S₂, 3 g). Se agitó la mezcla reaccional durante 24 horas a 0°C y se adicionaron 20 ml de agua, seguido de concentración. Se adicionó al residuo acetato de etilo (EtOAc), se lavó con agua y una solución de cloruro sódico saturado en secuencia, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de concentración se sometió el residuo a cromatografía de columna de gel de sílice (100 g de gel de sílice, diclorometano:alcohol metílico = 100:1 ~ 50:1) seguido de HPLC para dar 0,23 g del compuesto del epígrafe. El peso molecular del compuesto se determinó mediante análisis FAB MS (ZMS AX 505H). Para confirmar la estructura molecular molecular se llevaron a cabo mediciones de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) sobre 600 MHz (Bruker para ¹H-RMN y sobre 150 MHz (Bruker) para ¹³C-RMN, y los espectros se muestran en las figuras 9 y 10 respectivamente.

1-6: Síntesis de [D-2-(4-nitrofenil)tio-sar³]ciclosporina A: Compuesto 6

De conformidad con el método general anterior, se utilizó THF (100 ml), (i-Pr)₂NH (1,6 ml), BuLi (4,0 ml), ciclosporina A (1,0 g) disuelto en THF (10 ml) y disulfuro de (4-nitrofenilo) ((4-NO₂C₆H₅)₂S₂, 4,2 g). Se agitó la mezcla reaccional durante 24 horas a 0°C y se adicionaron 20 ml de agua, seguido de concentración. Se adicionó al residuo acetato de etilo (EtOAc), se lavó con agua y una solución de cloruro sódico saturado en secuencia, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de concentración se sometió el residuo a cromatografía de columna de gel de sílice (100 g de gel de sílice, diclorometano:alcohol metílico = 100:1 ~ 50:1) seguido de HPLC para dar 0,11 g del compuesto del epígrafe. El peso molecular del compuesto se determinó mediante análisis FAB MS (ZMS AX 505H). Para confirmar la estructura molecular molecular se llevaron a cabo mediciones de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) sobre 600 MHz (Bruker para ¹H-RMN y sobre 150 MHz (Bruker) para ¹³C-RMN, y los espectros se muestran en las figuras 11 y 12 respectivamente.

1-7: Síntesis de [D-2-dimetiltiocarbamilditio-sar³]ciclosporina A: Compuesto 7

De conformidad con el método general anterior, se utilizó THF (100 ml), (i-Pr)₂NH (1,6 ml), BuLi (4,0 ml), ciclosporina A (1,0 g) disuelto en THF (10 ml) y disulfuro de tetrametiltiuramo (((CH₃)₂NCS₂, 2,9 g). Se agitó la mezcla reaccional durante 24 horas a 0°C y se adicionaron 20 ml de agua, seguido de concentración. Se adicionó al residuo acetato de etilo (EtOAc), se lavó con agua y una solución de cloruro sódico saturado en secuencia, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de concentración se sometió el residuo a cromatografía de columna de gel de sílice (100 g de gel de sílice, diclorometano:alcohol metílico = 100:1 ~ 50:1) seguido de HPLC para dar 0,09 g del compuesto del epígrafe. El peso molecular del compuesto se determinó mediante análisis FAB MS (ZMS AX 505H). Para confirmar la estructura molecular molecular se llevaron a cabo mediciones de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) sobre 600 MHz (Bruker para ¹H-RMN y sobre 150 MHz (Bruker) para ¹³C-RMN, y los espectros se muestran en las figuras 13 y 14, respectivamente.

Ejemplo preparativo 1: tónico para el pelo**1-1: Preparación de tónico para el pelo contenido [D-2-etiltio-sar³] ciclosporina A**

Se mezclaron y agitaron ingredientes individuales y las mezclas se disolvieron completamente para la preparación de tres tónicos promotores del crecimiento del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 1 que sigue. Se encontró que la composición 1 de la Tabla 1 tiene un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a un tónico para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, como se evalúa en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito luego.

10 Tabla 1: Formulación de tónico para el pelo
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Etanol	40.0	40.0	40.0
[D-2-etiltio-sar ³] ciclosporina A	0.1	1.0	8.0
Acetato de tocoferol	0.1	0.1	0.1
Ácido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Tween 20	0.5	0.5	0.5
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico
Agua	Completa- do	Completa- do	Completa- do

1-2: Preparación de tónico para el pelo contenido [D-2-propiltio-sar³] ciclosporina A

Se mezclaron y agitaron ingredientes individuales y las mezclas se disolvieron completamente para la preparación de tres tónicos promotores del crecimiento del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 1 que sigue. Se encontró que la composición 1 de la Tabla 2 tiene un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a un tónico para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, como se evalúa en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito luego.

20 Tabla 2: Formulación de tónico para el pelo
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Etanol	40.0	40.0	40.0
[D-2-propiltio-sar ³] ciclosporina A	0.1	1.0	8.0
Acetato de tocoferol	0.1	0.1	0.1
Ácido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Tween 20	0.5	0.5	0.5
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico
Agua	Completa- do	Completa- do	Completa- do

1-3: Preparación de tónico para el pelo contenido [D-2-isopropiltio-sar³] ciclosporina A

Se mezclaron y agitaron ingredientes individuales y las mezclas se disolvieron completamente para la preparación de tres tónicos promotores del crecimiento del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 3 que sigue. Se encontró que la composición 1 de la Tabla 3 tiene un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a un tónico para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, como se evalúa en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito luego.

30 Tabla 3: Formulación de tónico para el pelo
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Etanol	40.0	40.0	40.0
[D-2-isopropiltio-sar ³] ciclosporina	0.1	1.0	8.0
Acetato de tocoferol	0.1	0.1	0.1
Ácido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Tween 20	0.5	0.5	0.5

Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico
Aqua	Completa- do	Completa- do	Completa- do

1-4: Preparación de tónico para el pelo contenido [D-2-aliltio-sar³] ciclosporina A

Se mezclaron y agitaron ingredientes individuales y las mezclas se disolvieron completamente para la preparación de tres tónicos promotores del crecimiento del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 4 que sigue. Se encontró que la composición 1 de la Tabla 4 tiene un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a un tónico para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, como se evalúa en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito luego.

10 Tabla 1: Formulación de tónico para el pelo
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Etanol	40.0	40.0	40.0
[D-2-aliltio-sar ³] ciclosporina A	0.1	1.0	8.0
Acetato de tocoferol	0.1	0.1	0.1
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Tween 20	0.5	0.5	0.5
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico
Aqua	Completa- do	Completa- do	Completa- do

1-5: Preparación de tónico para el pelo contenido [D-2-benciltio-sar³] ciclosporina A

Se mezclaron y agitaron ingredientes individuales y las mezclas se disolvieron completamente para la preparación de tres tónicos promotores del crecimiento del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 5 que sigue. Se encontró que la composición 1 de la Tabla 5 tiene un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a un tónico para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, como se evalúa en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito luego.

20 Tabla 5: Formulación de tónico para el pelo
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Etanol	40.0	40.0	40.0
[D-2-benciltio-sar ³] ciclosporina A	0.1	1.0	8.0
Acetato de tocoferol	0.1	0.1	0.1
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Tween 20	0.5	0.5	0.5
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico
Aqua	Completa- do	Completa- do	Completa- do

1-6: Preparación de tónico para el pelo contenido [D-2-(4-nitrofenil)thio-sar³] ciclosporina A

Se mezclaron y agitaron ingredientes individuales y las mezclas se disolvieron completamente para la preparación de tres tónicos promotores del crecimiento del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 6 que sigue. Se encontró que la composición 1 de la Tabla 6 tiene un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a un tónico para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, como se evalúa en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito luego.

30 Tabla 6: Formulación de tónico para el pelo
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Etanol	40.0	40.0	40.0
[D-2-nitrofenil]thio-sar ³ ciclosporina A	0.1	1.0	8.0

Acetato de tocoferol	0.1	0.1	0.1
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Tween 20	0.5	0.5	0.5
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico
Agua	Completa- do	Completa- do	Completa- do

1-7: Preparación de tónico para el pelo contenido [D-2-dimetiltiocarbamil]ditio-sar³] ciclosporina A

Se mezclaron y agitaron ingredientes individuales y las mezclas se disolvieron completamente para la preparación de tres tónicos promotores del crecimiento del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 7 que sigue. Se encontró que la composición 1 de la Tabla 7 tiene un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a un tónico para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, como se evalúa en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito luego.

Tabla 7: Formulación de tónico para el pelo
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Etanol	40.0	40.0	40.0
[D-2-(dimetiltiocarbamil)ditio-sar ³] ciclosporina A	0.1	1.0	8.0
Acetato de tocoferol	0.1	0.1	0.1
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Tween 20	0.5	0.5	0.5
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico
Agua	Completa- do	Completa- do	Completa- do

Ejemplo preparativo 2: crema para el pelo

2-1: Preparación de crema para el pelo contenido [D-2-etiltio-sar³]ciclosporina A

Se mezclaron ingredientes de fase oleosa y de fase acuosa individuales en un contenedor separado, y cada mezcla se disolvió por completo mediante calentamiento hasta 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para la preparación de tres cremas para el pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 8 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total incluyendo los ingredientes de la fase oleosa y de la fase acuosa.

Se encontró que la composición 1 de la Tabla 8 tuvo un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a una crema para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, según evaluación en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito mas adelante.

Tabla 8: Formulación de crema para el pelo

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3	(unidad: % en peso)
Parafina	5.0	5.0	5.0	
Alcohol cetoestearílico	5.5	5.5	5.5	
Petrolato	5.5	5.5	5.5	
Monostearate de glicerina	3.0	3.0	3.0	
Polioxietilenoctildodecileter	3.0	3.0	3.0	
Propilparaben	0.3	0.3	0.3	
[D-2-etiltio-sar ³] ciclosporina A	0.1	1.0	8.0	
Glicerina	7.0	7.0	7.0	
Dipropileneglicol	20.0	20.0	20.0	
Polietileneglicol	5.0	5.0	5.0	

Agua	completado sin incluir aromatizante y colorante		
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico

2-2: Preparación de crema para el pelo contenido [D-2-propiltio-sar³]ciclosporina A

Se mezclaron ingredientes de fase oleosa y de fase acuosa individuales en un contenedor separado, y cada mezcla se disolvió por completo mediante calentamiento hasta 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para la preparación de tres cremas para el pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 9 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total incluyendo los ingredientes de la fase oleosa y de la fase acuosa.

- 5 10 Se encontró que la composición 1 de la Tabla 9 tuvo un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a una crema para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, según evaluación en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito mas adelante.

15 Tabla 9: Formulación de crema para el pelo

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3	(unidad: % en peso)
Parafina	5.0	5.0	5.0	
Alcohol cetoestearílico	5.5	5.5	5.5	
Petrolato	5.5	5.5	5.5	
Monostearate de glicerina	3.0	3.0	3.0	
Polioxietileneoctildodecileter	3.0	3.0	3.0	
Propilparaben	0.3	0.3	0.3	
[D-2-propiltio-sar ³] ciclosporina A	0.1	1.0	8.0	
Glicerina	7.0	7.0	7.0	
Dipropileneglicol	20.0	20.0	20.0	
Polietileneglicol	5.0	5.0	5.0	
Aqua	completado sin incluir aromatizante y colorante			
Aromatizante	Típico	Típico	Típico	
Colorante	Típico	Típico	Típico	

2-3: Preparación de crema para el pelo contenido [D-2-propiltio-sar³]ciclosporina A

20 25 Se mezclaron ingredientes de fase oleosa y de fase acuosa individuales en un contenedor separado, y cada mezcla se disolvió por completo mediante calentamiento hasta 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para la preparación de tres cremas para el pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 10 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total incluyendo los ingredientes de la fase oleosa y de la fase acuosa.

30 Se encontró que la composición 1 de la Tabla 10 tuvo un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a una crema para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, según evaluación en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito mas adelante.

Tabla 10: Formulación de crema para el pelo

(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Parafina	5.0	5.0	5.0
Alcohol cetoestearílico	5.5	5.5	5.5
Petrolato	5.5	5.5	5.5
Monostearate de glicerina	3.0	3.0	3.0
Polioxietileneoctildodecileter	3.0	3.0	3.0
Propilparaben	0.3	0.3	0.3
[D-2-isopropiltio-sar ³] ciclosporina A	0.1	1.0	8.0

Glicerina	7.0	7.0	7.0
Dipropileneglicol	20.0	20.0	20.0
Polietileneglicol	5.0	5.0	5.0
Agua	completado sin incluir aromatizante y colorante		
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico

2-4: Preparación de crema para el pelo contenido [D-2-aliltio-sar³]ciclosporina A

Se mezclaron ingredientes de fase oleosa y de fase acuosa individuales en un contenedor separado, y cada mezcla se disolvió por completo mediante calentamiento hasta 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para la preparación de tres cremas para el pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 11 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total incluyendo los ingredientes de la fase oleosa y de la fase acuosa.

- 5 10 Se encontró que la composición 1 de la Tabla 11 tuvo un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a una crema para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, según evaluación en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito mas adelante.

Tabla 11: Formulación de crema para el pelo

15

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	(unidad: % en peso) Comp.3
Parafina	5.0	5.0	5.0
Alcohol cetoestearílico	5.5	5.5	5.5
Petrolato	5.5	5.5	5.5
Monostearate de glicerina	3.0	3.0	3.0
Polioxietileneoctildodecileter	3.0	3.0	3.0
Propilparaben	0.3	0.3	0.3
[D-2-aliltio-sar ³] ciclosporina A	0.1	1.0	8.0
Glicerina	7.0	7.0	7.0
Dipropileneglicol	20.0	20.0	20.0
Polietileneglicol	5.0	5.0	5.0
Agua	completado sin incluir aromatizante y colorante		
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico

2-5: Preparación de crema para el pelo contenido [D-2-benciltio-sar³]ciclosporina A

20 Se mezclaron ingredientes de fase oleosa y de fase acuosa individuales en un contenedor separado, y cada mezcla se disolvió por completo mediante calentamiento hasta 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para la preparación de tres cremas para el pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 12 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total incluyendo los ingredientes de la fase oleosa y de la fase acuosa.

25

- Se encontró que la composición 1 de la Tabla 12 tuvo un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a una crema para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, según evaluación en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito mas adelante.

30

Tabla 12: Formulación de crema para el pelo

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	(unidad: % en peso) Comp.3
Parafina	5.0	5.0	5.0
Alcohol cetoestearílico	5.5	5.5	5.5
Petrolato	5.5	5.5	5.5
Monostearate de glicerina	3.0	3.0	3.0
Polioxietileneoctildodecileter	3.0	3.0	3.0

Propilparaben	0.3	0.3	0.3
[D-2-benciltio-sar ³] ciclosporina A	0.1	1.0	8.0
Glicerina	7.0	7.0	7.0
Dipropileneglicol	20.0	20.0	20.0
Polietileneglicol	5.0	5.0	5.0
Aqua	completado sin incluir aromatizante y colorante		
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico

2-6: Preparación de crema para el pelo contenido [D-2-nitrofeniltio-sar³]ciclosporina A

Se mezclaron ingredientes de fase oleosa y de fase acuosa individuales en un contenedor separado, y cada mezcla se disolvió por completo mediante calentamiento hasta 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para la preparación de tres cremas para el pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 13 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total incluyendo los ingredientes de la fase oleosa y de la fase acuosa.

- 5 10 Se encontró que la composición 1 de la Tabla 13 tuvo un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a una crema para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, según evaluación en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito mas adelante.

15 Tabla 13: Formulación de crema para el pelo

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3	(unidad: % en peso)
Parafina	5.0	5.0	5.0	
Alcohol cetoestearílico	5.5	5.5	5.5	
Petrolato	5.5	5.5	5.5	
Monostearate de glicerina	3.0	3.0	3.0	
Polioxietileneoctildodecileter	3.0	3.0	3.0	
Propilparaben	0.3	0.3	0.3	
[D-2-nitrofeniltio-sar ³] ciclosporina A	0.1	1.0	8.0	
Glicerina	7.0	7.0	7.0	
Dipropileneglicol	20.0	20.0	20.0	
Polietileneglicol	5.0	5.0	5.0	
Aqua	completado sin incluir aromatizante y colorante			
Aromatizante	Típico	Típico	Típico	
Colorante	Típico	Típico	Típico	

2-7: Preparación de crema para el pelo contenido [D-2-dimetiltiocarbamilo]ditio-sar³]ciclosporina

- 20 25 Se mezclaron ingredientes de fase oleosa y de fase acuosa individuales en un contenedor separado, y cada mezcla se disolvió por completo mediante calentamiento hasta 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para la preparación de tres cremas para el pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 14 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total incluyendo los ingredientes de la fase oleosa y de la fase acuosa.

30 Se encontró que la composición 1 de la Tabla 14 tuvo un efecto promotor del crecimiento del pelo a un nivel similar a una crema para el pelo convencional contenido 0,1% de ciclosporina A, según evaluación en un experimento animal de conformidad con el Ejemplo de Prueba descrito mas adelante.

Tabla 14: Formulación de crema para el pelo

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3	(unidad: % en peso)
Parafina	5.0	5.0	5.0	
Alcohol cetoestearílico	5.5	5.5	5.5	

Petrolato	5.5	5.5	5.5
Monostearate de glicerina	3.0	3.0	3.0
Polioxietileneoctildodecileter	3.0	3.0	3.0
Propilparaben	0.3	0.3	0.3
[D-2-dimethylcarbamyl]ditio-sar ³	0.1	1.0	8.0
ciclosporina A			
Glicerina	7.0	7.0	7.0
Dipropileneglicol	20.0	20.0	20.0
Polietileneglicol	5.0	5.0	5.0
Agua	completado sin incluir aromatizante y colorante		
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico

Ejemplo preparativo 3: Champú**3-1: Preparación de champú contenido [D-2-etiltio-sar³]ciclosporina A**

5 Se mezclaron todos los ingredientes individuales, a excepción de aromatizante, colorante y agua, y se disolvió la mezcla por completo mediante calentamiento, mientras se agitaba. Despues de enfriamiento hasta la temperatura ambiente se mezcló la mezcla con el aromatizante y colorante. Finalmente se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total, para preparar tres champús, con las composiciones como se muestran en la Tabla 15 que sigue.

Ingredientes	Tabla 15: Formulación de champú (unidad: % en peso)		
	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Lauril sulfato sódico POE (30%)	40.0	40.0	40.0
Dietanolamida de ácido graso de aceite de palma	3.0	3.0	3.0
Propileneglicol	2.0	2.0	2.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Etanol	2.0	2.0	2.0
[D-2-etiltio-sar ³] ciclosporina A	1.0	3.0	10.0
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Aromatizante	típico	típico	típico
Colorante	típico	típico	típico
Agua	Completo- tado	Comple- tado	Comple- tado

3-2: Preparación de champú contenido [D-2-propiltio-sar³]ciclosporina A

15 Se mezclaron todos los ingredientes individuales, a excepción de aromatizante, colorante y agua, y se disolvió la mezcla por completo mediante calentamiento, mientras se agitaba. Despues de enfriamiento hasta la temperatura ambiente se mezcló la mezcla con el aromatizante y colorante. Finalmente se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total, para preparar tres champús, con las composiciones como se muestran en la Tabla 16 que sigue.

Ingredientes	Tabla 16: Formulación de champú (unidad: % en peso)		
	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Lauril sulfato sódico POE (30%)	40.0	40.0	40.0
Dietanolamida de ácido graso de aceite de palma	3.0	3.0	3.0
Propileneglicol	2.0	2.0	2.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Etanol	2.0	2.0	2.0
[D-2-propiltio-sar ³] ciclosporina A	1.0	3.0	10.0
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Aromatizante	típico	típico	típico

Colorante	típico	típico	típico
Agua	Comple- tado	Comple- tado	Comple- tado

3-3: Preparación de champú contenido [D-2-isopropiltio-sar³]ciclosporina A

Se mezclaron todos los ingredientes individuales, a excepción de aromatizante, colorante y agua, y se disolvió la mezcla por completo mediante calentamiento, mientras se agitaba. Después de enfriamiento hasta la temperatura ambiente se mezcló la mezcla con el aromatizante y colorante. Finalmente se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total, para preparar tres champús, con las composiciones como se muestran en la Tabla 17 que sigue.

5 Tabla 17: Formulación de champú
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Lauril sulfato sódico POE (30%)	40.0	40.0	40.0
Dietanolamida de ácido graso de aceite de palma	3.0	3.0	3.0
Propileneglicol	2.0	2.0	2.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Etanol	2.0	2.0	2.0
[D-2-isopropiltio-sar ³] ciclosporina	1.0	3.0	10.0
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Aromatizante	típico	típico	típico
Colorante	típico	típico	típico
Agua	Comple- tado	Comple- tado	Comple- tado

3-4: Preparación de champú contenido [D-2-aliltio-sar³]ciclosporina A

15 Se mezclaron todos los ingredientes individuales, a excepción de aromatizante, colorante y agua, y se disolvió la mezcla por completo mediante calentamiento, mientras se agitaba. Después de enfriamiento hasta la temperatura ambiente se mezcló la mezcla con el aromatizante y colorante. Finalmente se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total, para preparar tres champús, con las composiciones como se muestran en la Tabla 18 que sigue.

15 Tabla 18: Formulación de champú
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Lauril sulfato sódico POE (30%)	40.0	40.0	40.0
Dietanolamida de ácido graso de aceite de palma	3.0	3.0	3.0
Propileneglicol	2.0	2.0	2.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Etanol	2.0	2.0	2.0
[D-2-aliltio-sar ³] ciclosporina A	1.0	3.0	10.0
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Aromatizante	típico	típico	típico
Colorante	típico	típico	típico
Agua	Comple- tado	Comple- tado	Comple- tado

3-5: Preparación de champú contenido [D-2-benciltio-sar³]ciclosporina A

25 Se mezclaron todos los ingredientes individuales, a excepción de aromatizante, colorante y agua, y se disolvió la mezcla por completo mediante calentamiento, mientras se agitaba. Después de enfriamiento hasta la temperatura ambiente se mezcló la mezcla con el aromatizante y colorante. Finalmente se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total, para preparar tres champús, con las composiciones como se muestran en la Tabla 19 que sigue.

25 Tabla 19: Formulación de champú
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Lauril sulfato sódico POE (30%)	40.0	40.0	40.0

Dietanolamida de ácido graso de aceite de palma	3.0	3.0	3.0
Propileneglicol	2.0	2.0	2.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Etanol	2.0	2.0	2.0
[D-2-benciltio-sar ³] ciclosporina A	1.0	3.0	10.0
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Aromatizante	típico	típico	típico
Colorante	típico	típico	típico
Agua	Comple-tado	Comple-tado	Comple-tado

3-6: Preparación de champú conteniendo [D-2-(4-nitrofenil)thio-sar³]ciclosporina A

Se mezclaron todos los ingredientes individuales, a excepción de aromatizante, colorante y agua, y se disolvió la mezcla por completo mediante calentamiento, mientras se agitaba. Despues de enfriamiento hasta la temperatura ambiente se mezcló la mezcla con el aromatizante y colorante. Finalmente se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total, para preparar tres champús, con las composiciones como se muestran en la Tabla 20 que sigue.

Tabla 20: Formulación de champú
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Lauril sulfato sódico POE (30%)	40.0	40.0	40.0
Dietanolamida de ácido graso de aceite de palma	3.0	3.0	3.0
Propileneglicol	2.0	2.0	2.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Etanol	2.0	2.0	2.0
[D-2-(4-nitrofenil)thio-sar ³] ciclosporina A	1.0	3.0	10.0
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Aromatizante	típico	típico	típico
Colorante	típico	típico	típico
Agua	Comple-tado	Comple-tado	Comple-tado

3-7: Preparación de champú conteniendo [D-2-(dimetiltiocarbamil)ditio-sar³]ciclosporina A

Se mezclaron todos los ingredientes individuales, a excepción de aromatizante, colorante y agua, y se disolvió la mezcla por completo mediante calentamiento, mientras se agitaba. Despues de enfriamiento hasta la temperatura ambiente se mezcló la mezcla con el aromatizante y colorante. Finalmente se adicionó agua para ajustar al 100% el peso total, para preparar tres champús, con las composiciones como se muestran en la Tabla 21 que sigue.

Tabla 21: Formulación de champú
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Lauril sulfato sódico POE (30%)	40.0	40.0	40.0
Dietanolamida de ácido graso de aceite de palma	3.0	3.0	3.0
Propileneglicol	2.0	2.0	2.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Etanol	2.0	2.0	2.0
[D-2-(dimetiltiocarbamil)ditio-sar ³] ciclosporina A	1.0	3.0	10.0
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Aromatizante	típico	típico	típico
Colorante	típico	típico	típico

Agua	Comple-	Comple-	Comple-
	tado	tado	tado

Ejemplo preparativo 4: acondicionador del pelo**4-1: Preparación de acondicionador del pelo contenido [D-2-etiltio-sar³]ciclosporina A**

En un contenedor separado se mezclaron ingredientes individuales de fase oleosa y fase acuosa, y cada mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento a 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para preparar tres acondicionadores del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 22 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% en peso total incluyendo los ingredientes de fase oleosa y fase acuosa.

10

Ingredientes	Tabla 22 Formulación de acondicionador del pelo (unidad: % en peso)		
	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Cetanol	3.0	3.0	3.0
Glicerol-monoestearato autoemulsificable	2.0	2.0	3.0
Escualeno	10.0	10.0	10.0
[D-2-etiltio-sar ³] ciclosporina A	1.0	5.0	10.0
Propilenglicol	2.0	2.0	2.0
Cloruro de estearildimetilbencilmamonio (25%)	8.0	8.0	8.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Agua	Comple-	Comple-	Comple-
	tado	tado	tado
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico

4-2: Preparación de acondicionador del pelo contenido [D-2-propiltio-sar³]ciclosporina A

15 En un contenedor separado se mezclaron ingredientes individuales de fase oleosa y fase acuosa, y cada mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento a 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para preparar tres acondicionadores del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 23 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% en peso total incluyendo los ingredientes de fase oleosa y fase acuosa.

20

Ingredientes	Tabla 23 Formulación de acondicionador del pelo (unidad: % en peso)		
	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Cetanol	3.0	3.0	3.0
Glicerol-monoestearato autoemulsificable	2.0	2.0	3.0
Escualeno	10.0	10.0	10.0
[D-2-propiltio-sar ³] ciclosporina A	1.0	5.0	10.0
Propilenglicol	2.0	2.0	2.0
Cloruro de estearildimetilbencilmamonio (25%)	8.0	8.0	8.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Agua	Comple-	Comple-	Comple-
	tado	tado	tado
Aromatizante	Típico	Típico	Típico
Colorante	Típico	Típico	Típico

4-3: Preparación de acondicionador del pelo contenido [D-2-isopropiltio-sar³]ciclosporina A

25 En un contenedor separado se mezclaron ingredientes individuales de fase oleosa y fase acuosa, y cada mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento a 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para preparar tres acondicionadores del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 24 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% en peso total incluyendo los ingredientes de fase oleosa y fase acuosa.

Tabla 24 Formulación de acondicionador del pelo
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Cetanol	3.0	3.0	3.0
Glicerol-monoestearato autoemulsificable	2.0	2.0	3.0
Escualeno	10.0	10.0	10.0
[D-2-isopropiltio-sar ³] ciclosporina A	1.0	5.0	10.0
Propilenglicol	2.0	2.0	2.0
Cloruro de estearildimetilbencilmamonio (25%)	8.0	8.0	8.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Agua	Comple- tado Típico	Comple- tado Típico	Comple- tado Típico
Aromatizante			
Colorante	Típico	Típico	Típico

4-4: Preparación de acondicionador del pelo contenido [D-2-propiltio-sar³]ciclosporina A

En un contenedor separado se mezclaron ingredientes individuales de fase oleosa y fase acuosa, y cada mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento a 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para preparar tres acondicionadores del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 25 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% en peso total incluyendo los ingredientes de fase oleosa y fase acuosa.

Tabla 25 Formulación de acondicionador del pelo
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Cetanol	3.0	3.0	3.0
Glicerol-monoestearato autoemulsificable	2.0	2.0	3.0
Escualeno	10.0	10.0	10.0
[D-2-aliltio-sar ³] ciclosporina A	1.0	5.0	10.0
Propilenglicol	2.0	2.0	2.0
Cloruro de estearildimetilbencilmamonio (25%)	8.0	8.0	8.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Agua	Comple- tado Típico	Comple- tado Típico	Comple- tado Típico
Aromatizante			
Colorante	Típico	Típico	Típico

4-5: Preparación de acondicionador del pelo contenido [D-2-benciltio-sar³]ciclosporina A

En un contenedor separado se mezclaron ingredientes individuales de fase oleosa y fase acuosa, y cada mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento a 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para preparar tres acondicionadores del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 26 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% en peso total incluyendo los ingredientes de fase oleosa y fase acuosa.

Tabla 26 Formulación de acondicionador del pelo
(unidad: % en peso)

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Cetanol	3.0	3.0	3.0
Glicerol-monoestearato autoemulsificable	2.0	2.0	3.0
Escualeno	10.0	10.0	10.0
[D-2-benciltio-sar ³] ciclosporina A	1.0	5.0	10.0
Propilenglicol	2.0	2.0	2.0
Cloruro de estearildimetilbencilmamonio (25%)	8.0	8.0	8.0

Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Agua	Comple- tado Típico	Comple- tado Típico	Comple- tado Típico
Aromatizante			
Colorante	Típico	Típico	Típico

4-6: Preparación de acondicionador del pelo contenido [D-2-(4-nitrofenil)thio-sar³]ciclosporina A

En un contenedor separado se mezclaron ingredientes individuales de fase oleosa y fase acuosa, y cada mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento a 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para preparar tres acondicionadores del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 27 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% en peso total incluyendo los ingredientes de fase oleosa y fase acuosa.

Tabla 27 Formulación de acondicionador del pelo

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Cetanol	3.0	3.0	3.0
Glicerol-monoestearato autoemulsificable	2.0	2.0	3.0
Escualeno	10.0	10.0	10.0
[D-2-(4-nitrofenil)thio-sar ³] ciclosporina A	1.0	5.0	10.0
Propilenglicol	2.0	2.0	2.0
Cloruro de estearildimetilbencilamonio (25%)	8.0	8.0	8.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Agua	Comple- tado Típico	Comple- tado Típico	Comple- tado Típico
Aromatizante			
Colorante	Típico	Típico	Típico

4-7: Preparación de acondicionador del pelo contenido [D-2-(dimetiltiocarbamil)ditio-sar³]ciclosporina A

En un contenedor separado se mezclaron ingredientes individuales de fase oleosa y fase acuosa, y cada mezcla se disolvió completamente mediante calentamiento a 80°C. Se mezclaron dos fases de los ingredientes, se emulsionaron y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se mezclaron aditivos tales como aromatizante y colorante para preparar tres acondicionadores del pelo, con composiciones como se muestra en la Tabla 28 que sigue. Se adicionó agua para ajustar al 100% en peso total incluyendo los ingredientes de fase oleosa y fase acuosa.

Tabla 28 Formulación de acondicionador del pelo

Ingredientes	Comp.1	Comp.2	Comp.3
Cetanol	3.0	3.0	3.0
Glicerol-monoestearato autoemulsificable	2.0	2.0	3.0
Escualeno	10.0	10.0	10.0
[D-2-(dimetiltiocarbamil)ditio-sar ³] ciclosporina A	1.0	5.0	10.0
Propilenglicol	2.0	2.0	2.0
Cloruro de estearildimetilbencilamonio (25%)	8.0	8.0	8.0
Acido metil paraoxibenzoico	0.2	0.2	0.2
Acido salicílico	0.3	0.3	0.3
L-mentol	0.3	0.3	0.3
Agua	Comple- tado Típico	Comple- tado Típico	Comple- tado Típico
Aromatizante			
Colorante	Típico	Típico	Típico

Ejemplo de prueba: Prueba para efecto promotor del crecimiento del pelo de derivados de ciclosporina del invento

Se utilizaron ratones hembra C57BL/6 de edades entre 6 y 7 semanas. Despues de extraer el pelo de la parte media del lomo con una afeitadora eléctrica, se pesaron los ratones y se asignaron de forma aleatoria a los grupos de prueba con una distribución uniforme de peso. Se dio un día a los ratones para adaptación. A partir del día siguiente se aplicó a los ratones una vez al día sobre sus lomos ciclosporina A y los derivados de ciclosporina A (Compuestos 1 a 7) preparados mediante HPLC en el ejemplo 1 en cantidades de 100 µl (concentración 0,1% (p/v) durante 30 días. Los resultados se determinaron visualmente en términos de grados de recrecimiento de pelo. Con respecto a las áreas de eliminación de pelo respectivas se examinaron y compararon los ratios de nuevo crecimiento de pelo.

Como puede verse en la Tabla 29 los derivados de ciclosporina del invento tienen un efecto promotor de crecimiento del pelo significante, comparado con el control en donde se aplicó a los ratones solo un vehículo. Además los derivados muestran un nivel similar de efecto promotor de crecimiento del pelo, con respecto a ciclosporina A. Entretanto, durante un curso de 30 días, comparando el aspecto de los lomos, los ratones del control y todos los grupos de prueba no mostraron irritación específica de la piel.

15 Tabla 29: Evaluación de derivados de ciclosporina basado en el recrcimiento de pelo en ratones

Compuesto aplicado	Vehículo	ciclosporina A	1	2	3	4	5	6	7
Ratio del área de recrcimiento del pelo	40	94	90	92	85	90	90	89	85

En base a los resultados precedentes los derivados de ciclosporina del invento pueden formularse en cualquier forma incluyendo formulaciones líquidas, esprays, geles, pastas, emulsiones, cremas, acondicionadores, champús y similares. Se encuentra disponible una variedad de formas si bien, considerando su alta demanda comercial, se proporcionan aquí tónicos, cremas, acondicionadores y champús para el pelo. Como se revela en el Ejemplo de Prueba antes expuesto los derivados de ciclosporina exhiben un excelente efecto promotor del crecimiento del pelo, comparado con el control.

Aplicabilidad Industrial

25 Como es evidente a partir de la descripción anterior, el presente invento proporciona un agente promotor del crecimiento del pelo que comprende un derivado de ciclosporina A sustituido en la posición 3 de la ciclosporina A como un ingrediente activo, que exhibe un excelente efecto promotor del crecimiento del pelo.

-.-

30

35

40

45

50

55

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un agente promotor del crecimiento del pelo que comprende un análogo de ciclosporina sustituido en posición 3 representado por la fórmula 1, como un ingrediente activo
en donde:

[Formula 1]

MeBmt-Abu-X-MeLeu-Val-MeLeu-Ala-DAla-MeLeu-MeLeu-MeVal

MeBmt representa N-metil-(4R)-4-[(E)-2-butenil]-4-metil-L-treonina;
Abu representa ácido L-aminobutírico;

10 MeLeu representa N-metil-L-leucina;

Va representa L-valina;

Ala representa L-alanina;

DAla representa D-alanina;

MeVal representa N-metil-L-valina;

15 en donde X es [D-2-etiltio-sarcosina], [D-2-propiltio-sarcosina], [D-2-isopropiltio-sarcosina], [D-2-aliltio sarcosina], [D-2-benciltio-sarcosina], [D-2-(4-nitrofenil)tio-sarcosina] o [D-2-(dimetiltiocarbamil)ditio-sarcosina].

20 2. El agente promotor del crecimiento del pelo de conformidad con la reivindicación 1, que comprende [D-2-etiltio-sar3]ciclosporina A como ingrediente activo.

3. El agente promotor del crecimiento del pelo de conformidad con la reivindicación 1, que comprende [D-2-propiltio-sar3]ciclosporina A como ingrediente activo.

25 4. El agente promotor del crecimiento del pelo de conformidad con la reivindicación 1, que comprende [D-2-iopiltio-sar3]ciclosporina A como ingrediente activo.

5. El agente promotor del crecimiento del pelo de conformidad con la reivindicación 1, que comprende [D-2-aliltio-sar3]ciclosporina A como ingrediente activo.

30 6. El agente promotor del crecimiento del pelo de conformidad con la reivindicación 1, que comprende [D-2-benciltio-sar3]ciclosporina A como ingrediente activo.

35 7. El agente promotor del crecimiento del pelo de conformidad con la reivindicación 1, que comprende [D-2-(4-nitrofenil)tio-sar3]ciclosporina A como ingrediente activo.

8. El agente promotor del crecimiento del pelo de conformidad con la reivindicación 1, que comprende [D-2-dimetiltiocarbamil)ditio-sar3]ciclosporina A como ingrediente activo.

40 9. El agente promotor del crecimiento del pelo como se ha expuesto en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se formula en una forma seleccionada del grupo constituido por formulación líquida, espray, gel, pasta, emulsión, crema, acondicionador y champú.

45

50

55

FIG. 1

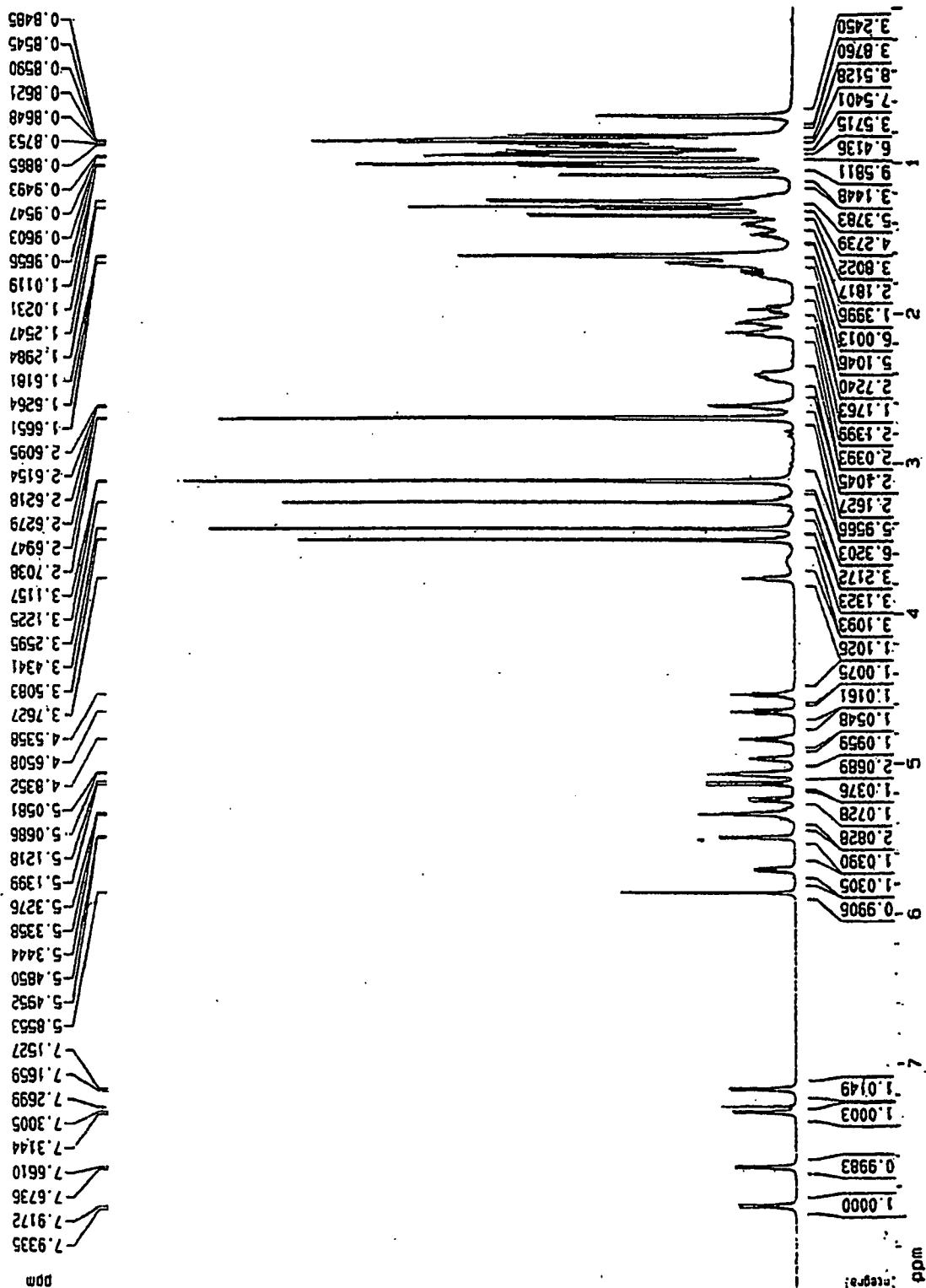


FIG. 2

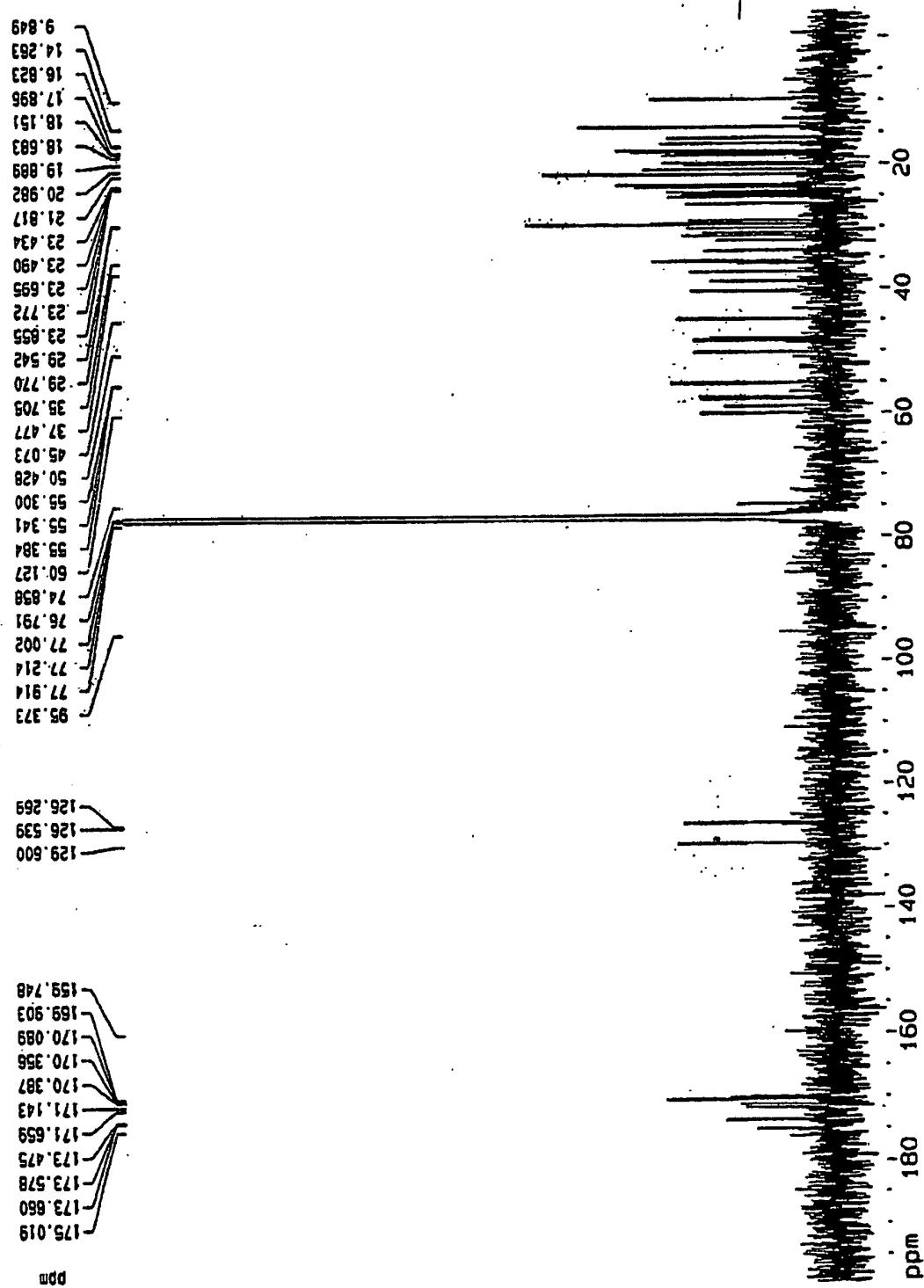


FIG. 3

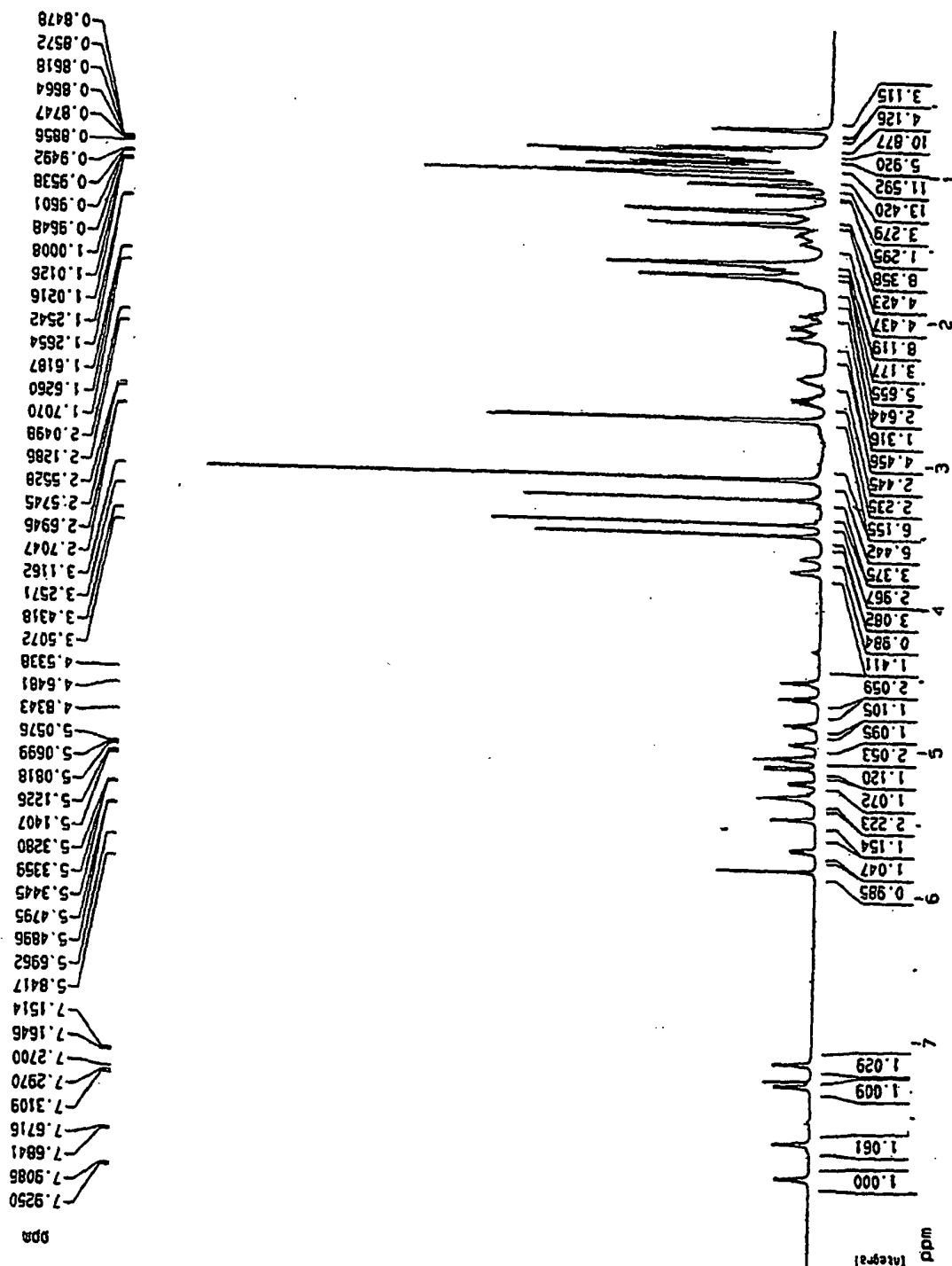


FIG. 4

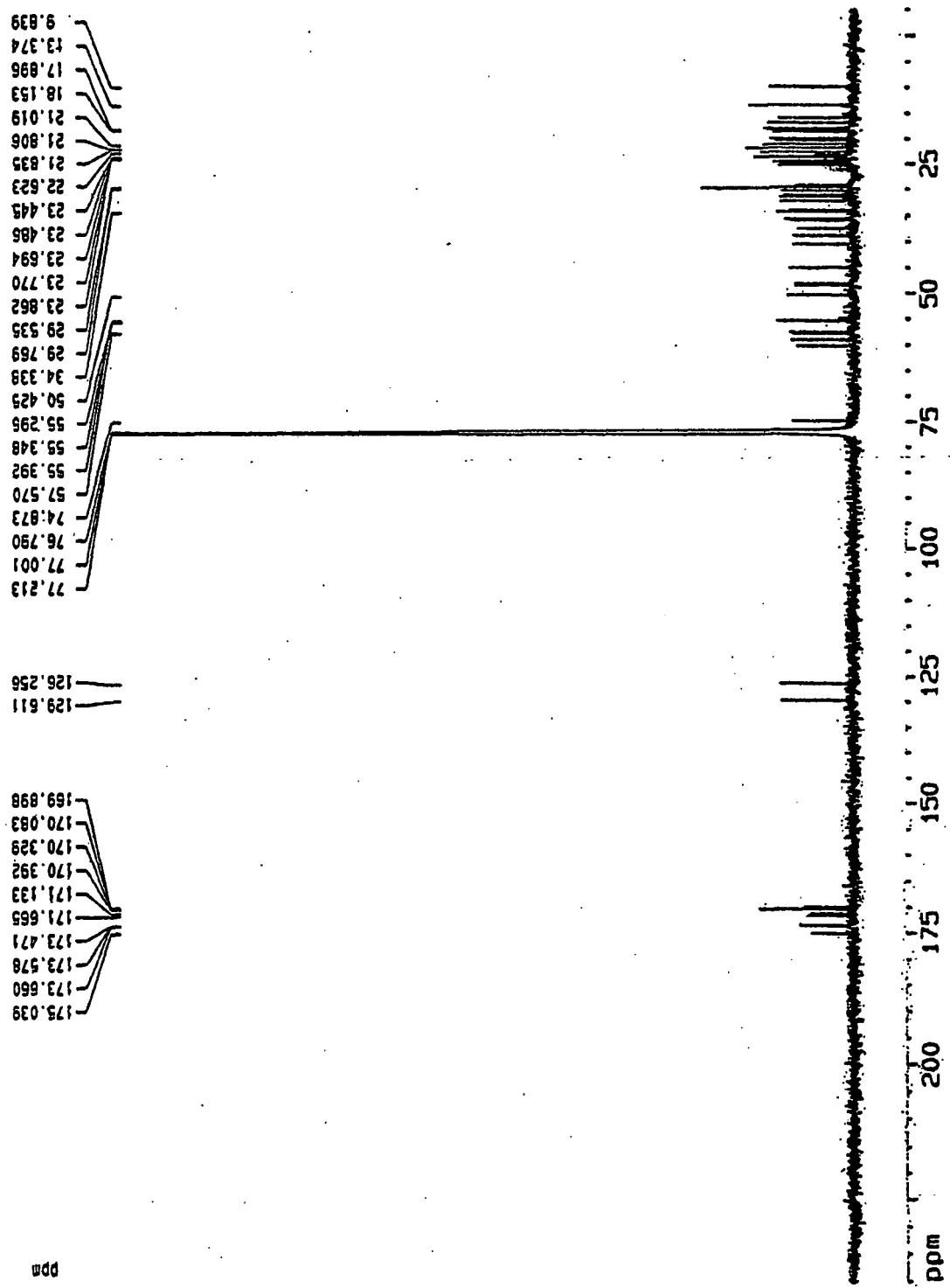


FIG. 5

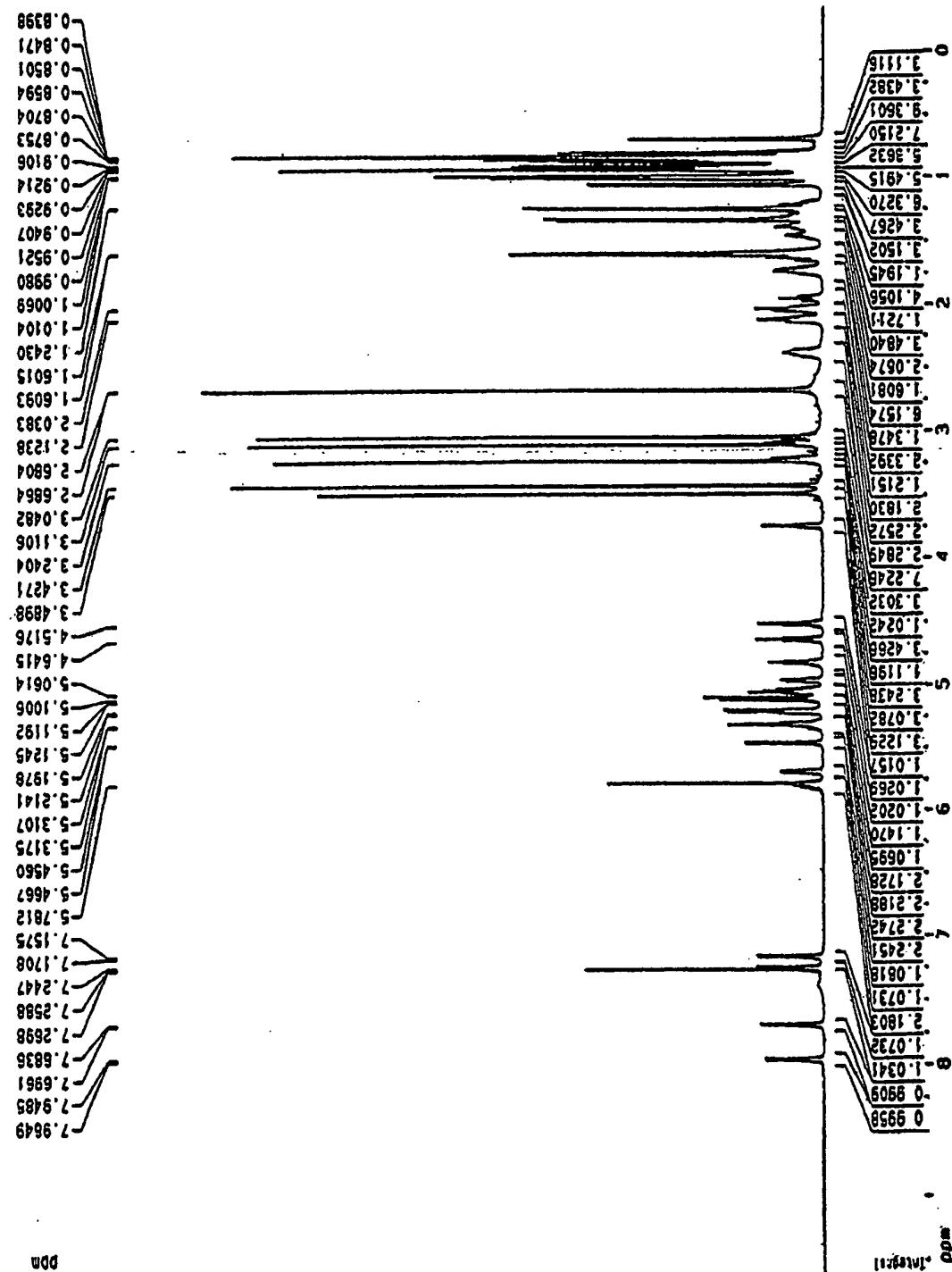


FIG. 6

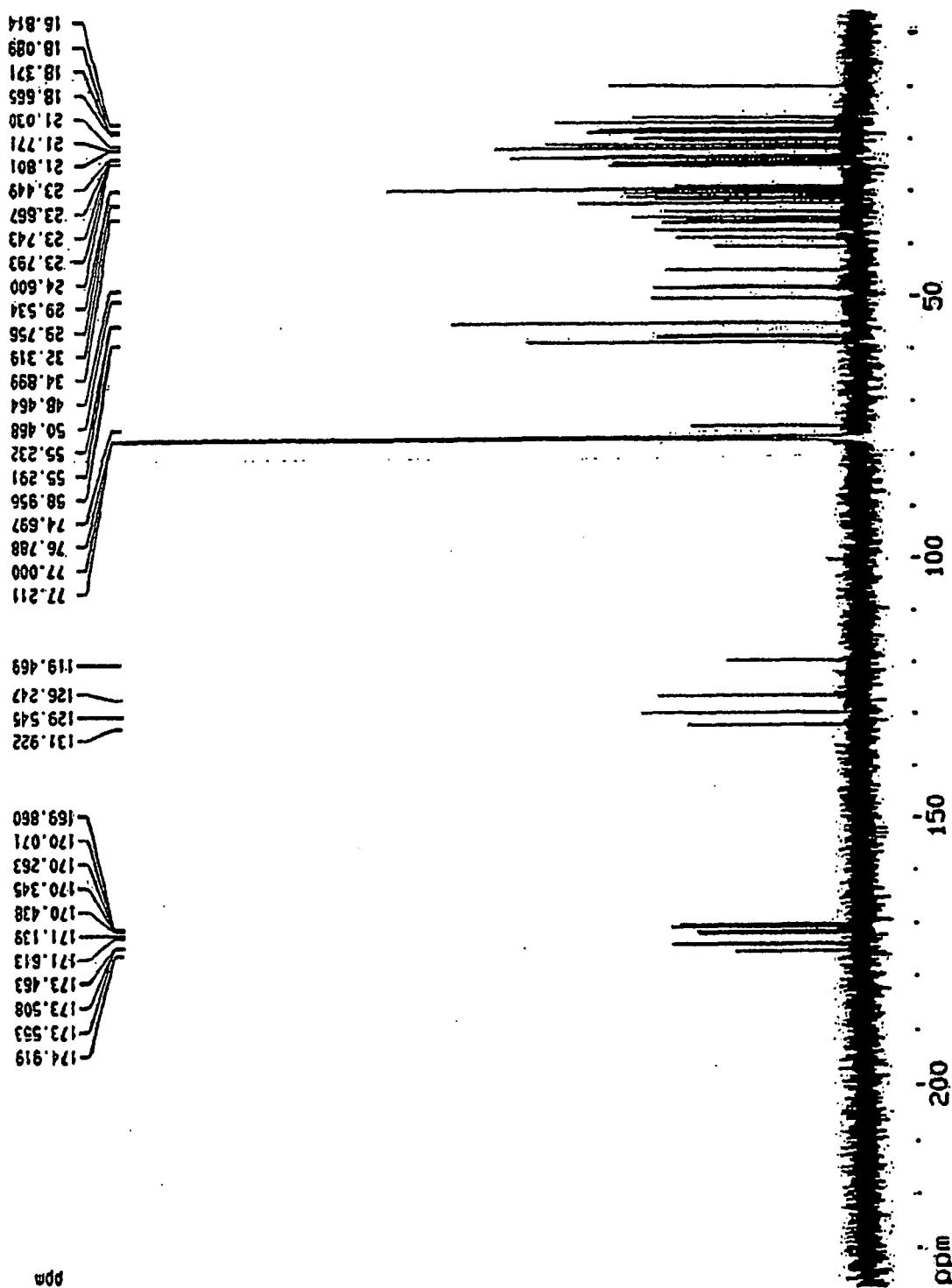


FIG. 7

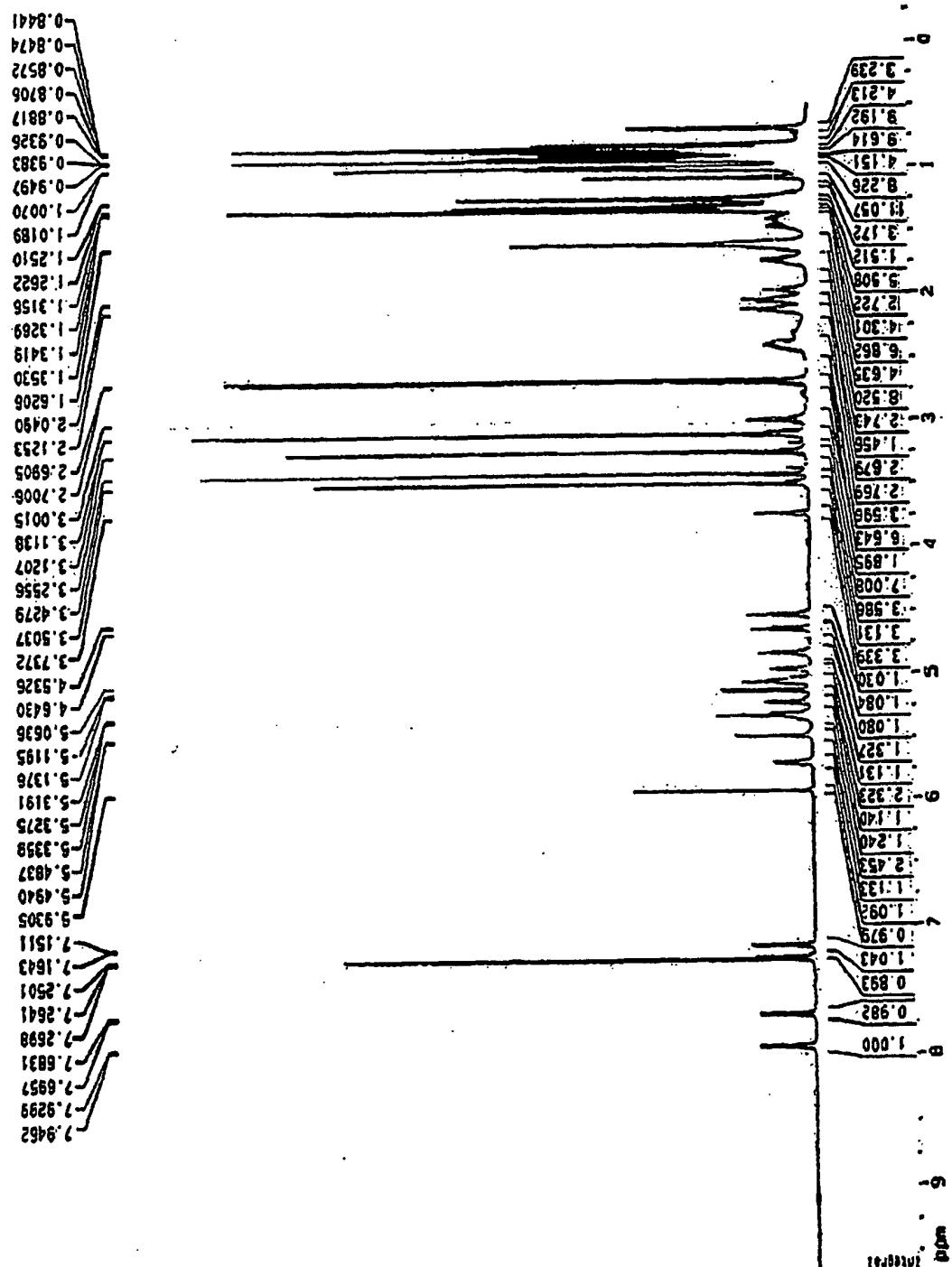


FIG. 8

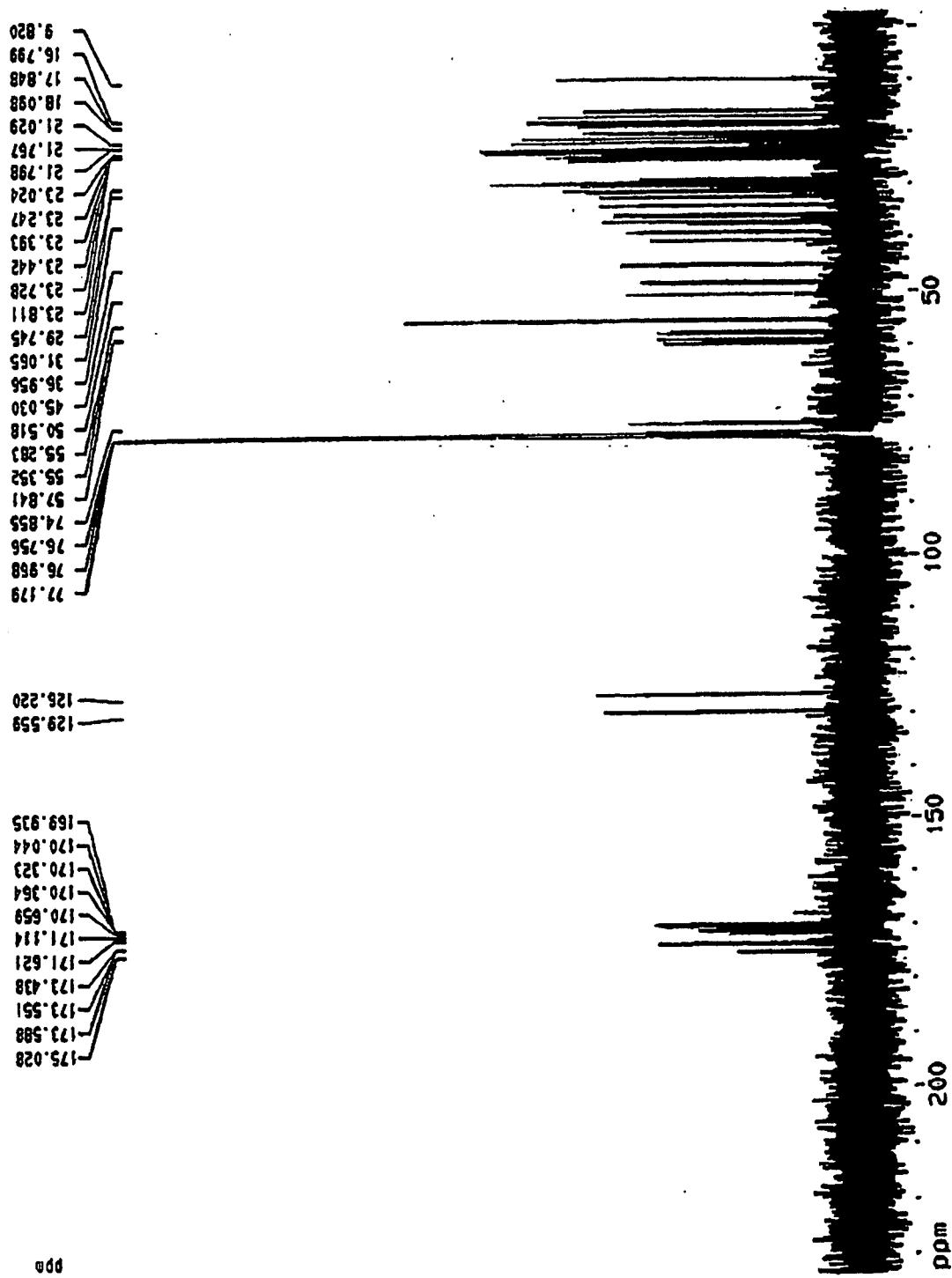


FIG. 9

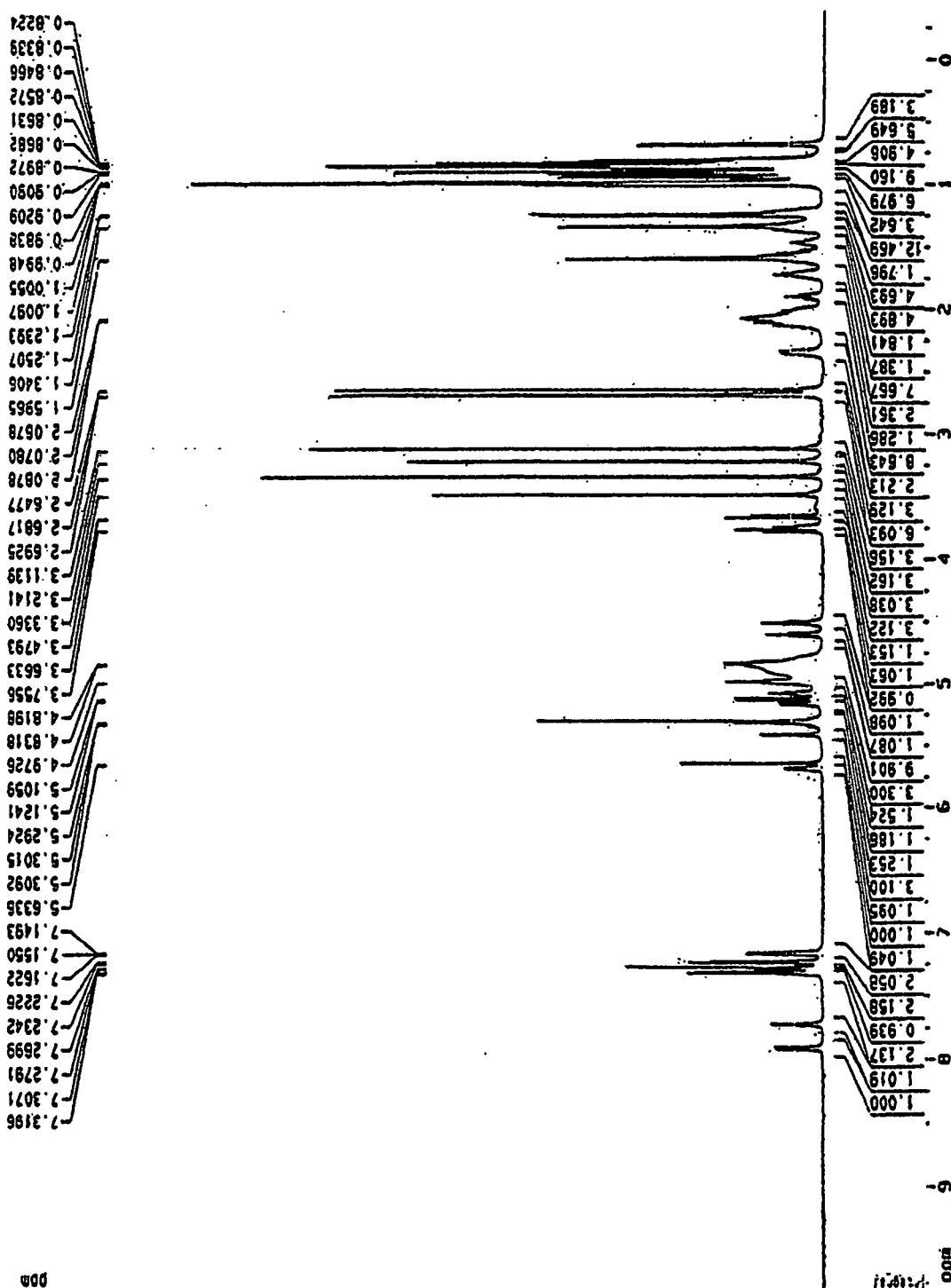


FIG. 10

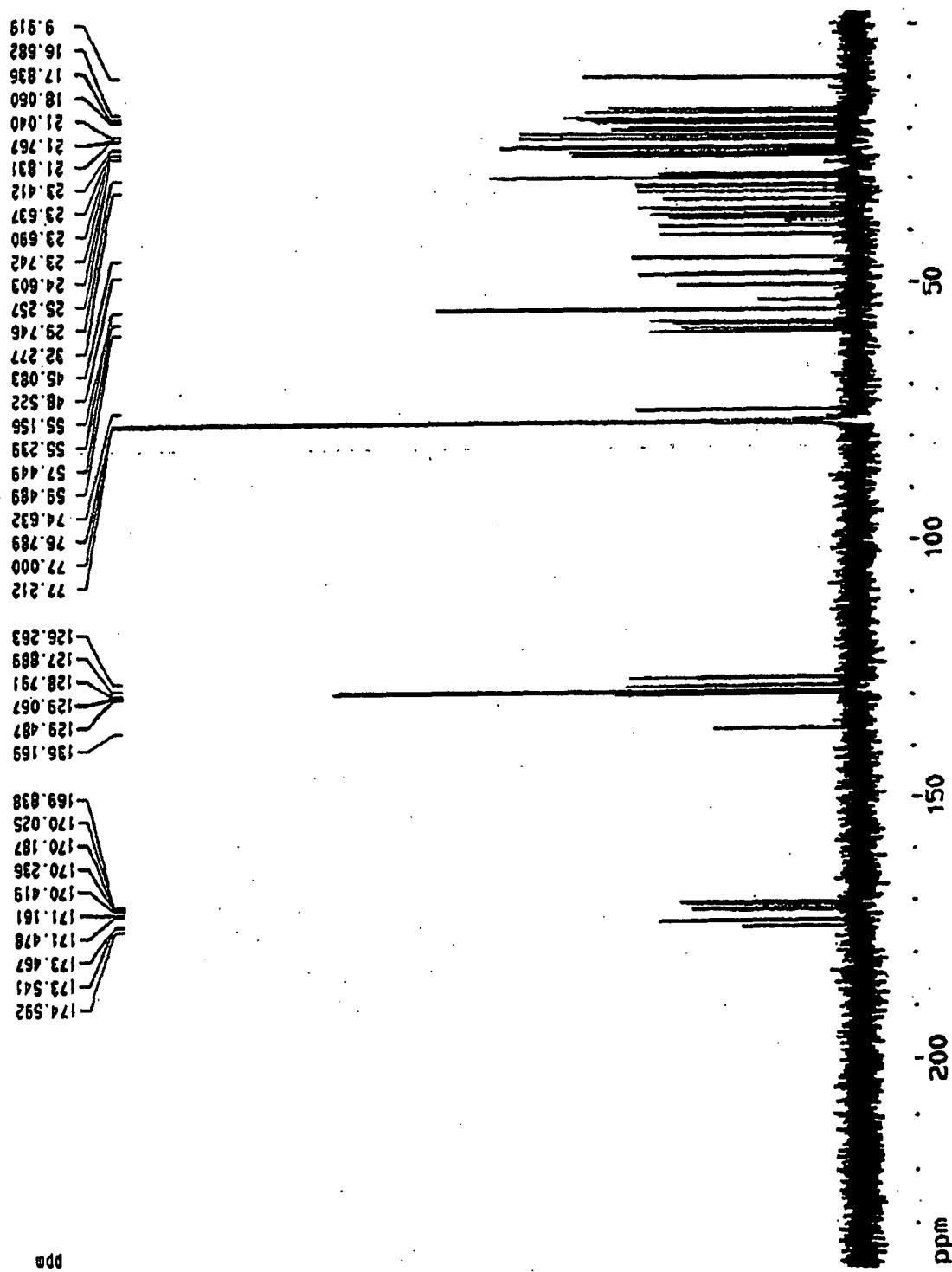


FIG. 11

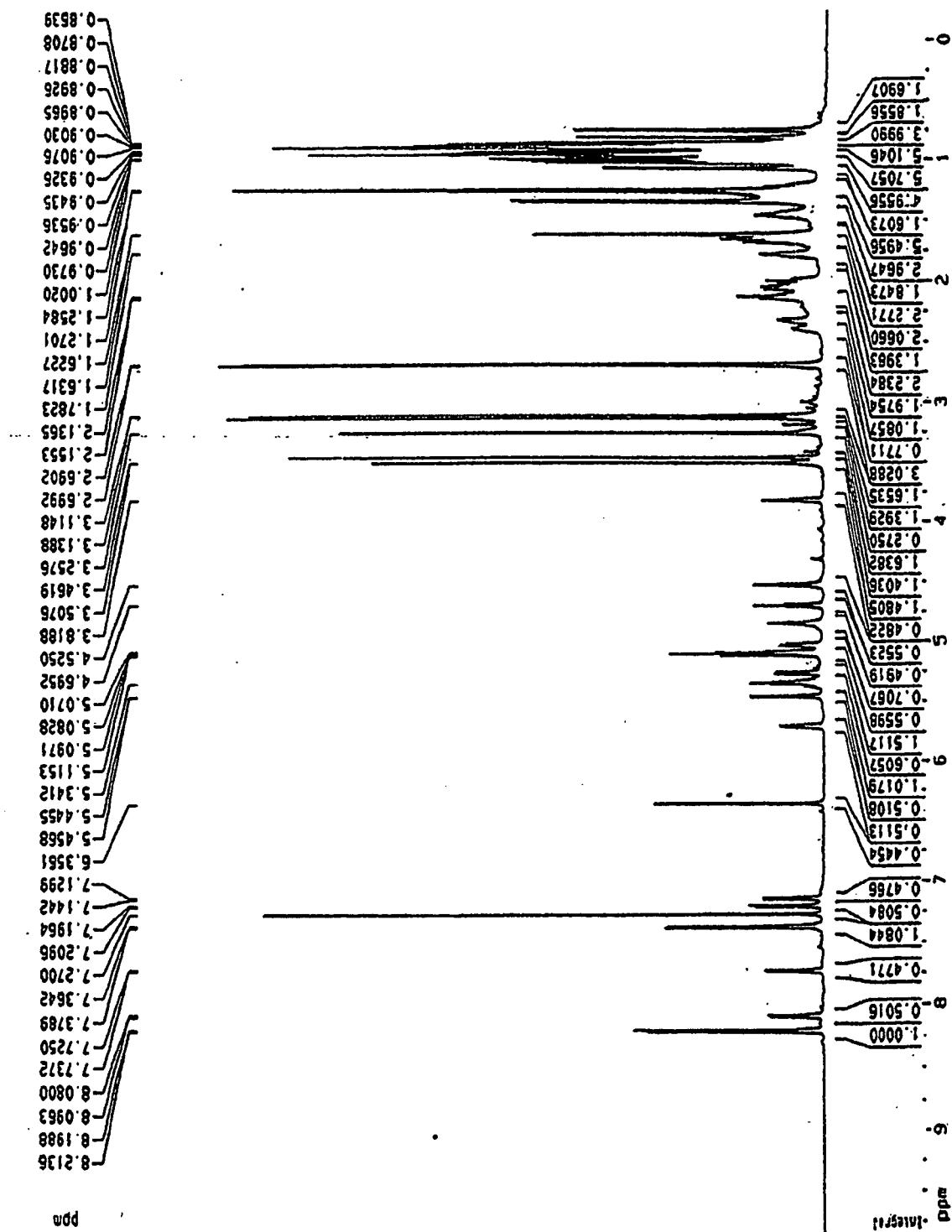


FIG. 12

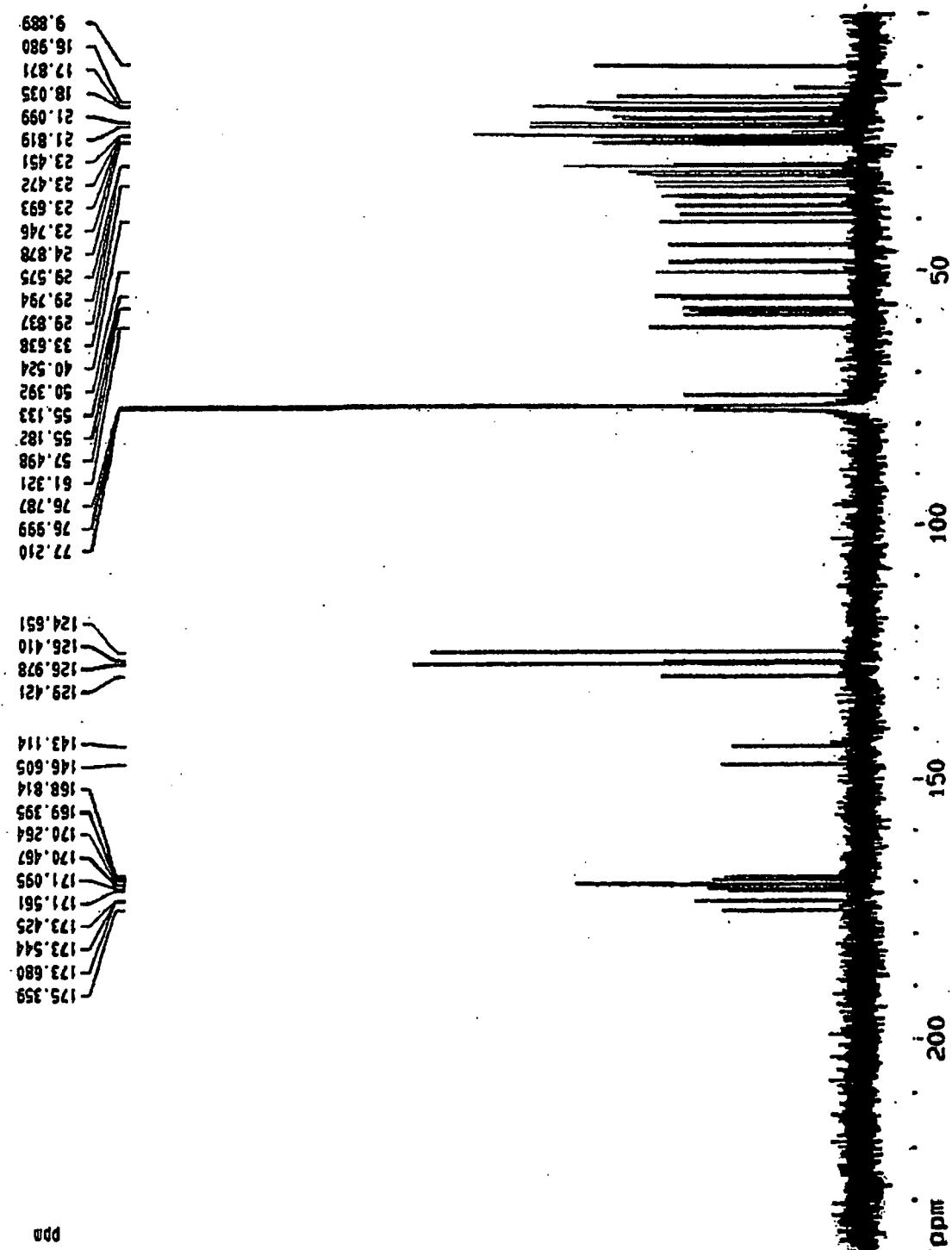


FIG. 13

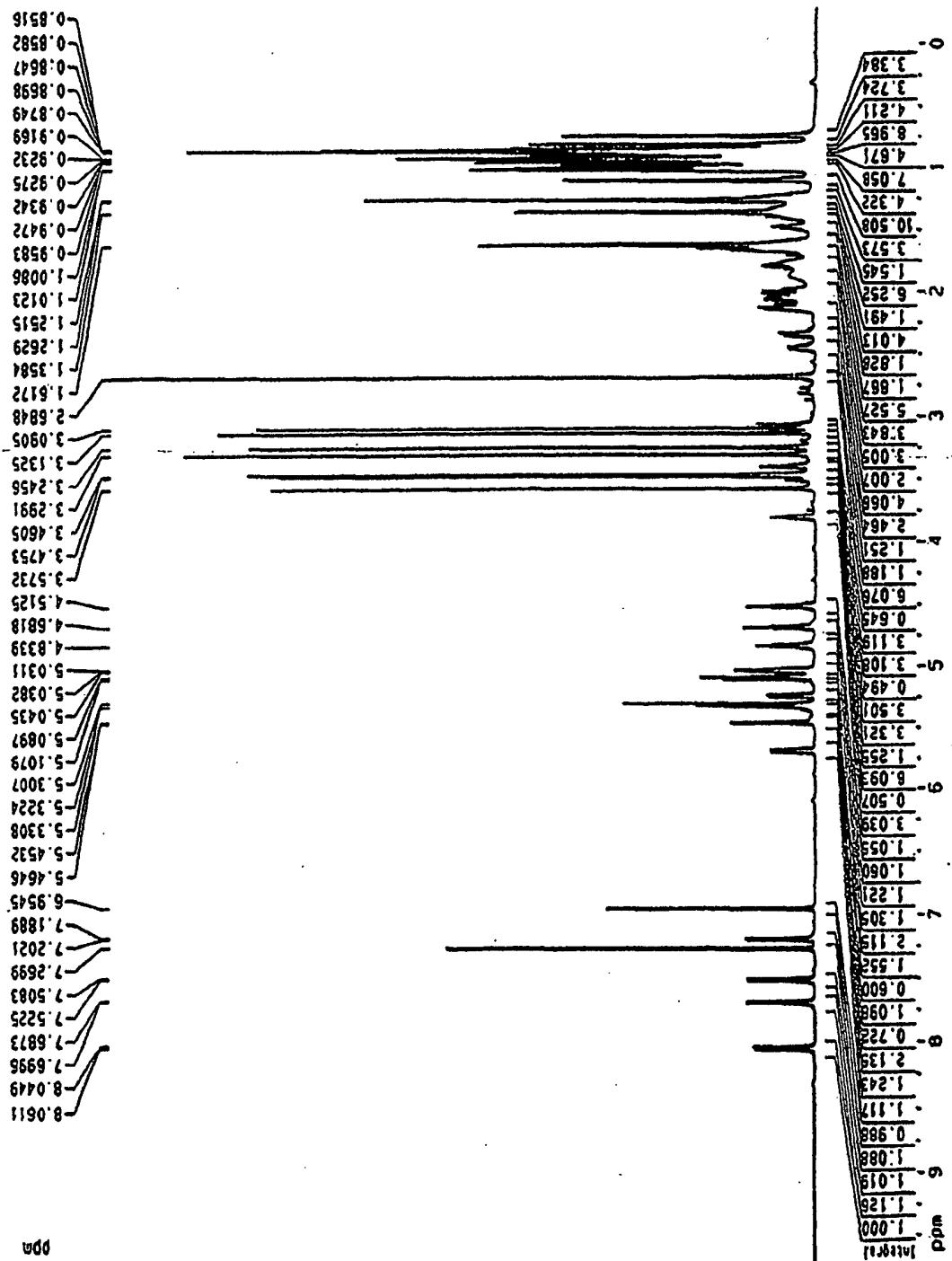


FIG. 14

