



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 609**

51 Int. Cl.:  
**A61Q 7/00** (2006.01)  
**A61K 8/49** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03290848 .5**  
96 Fecha de presentación : **04.04.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1352629**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2003**

54 Título: **Utilización de un derivado de ácido piridinodicarboxílico o de una de sus sales para estimular o inducir el crecimiento de las fibras queratínicas y/o detener su caída.**

30 Prioridad: **11.04.2002 FR 02 04527**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.10.2011**

73 Titular/es: **L'Oréal**  
**14, rue Royale**  
**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es: **Dalko, Maria;**  
**Loussouarn, Geneviève;**  
**El Rawadi, Charles;**  
**Bouille, Christophe y**  
**Bernard, Bruno**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 366 609 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

Utilización de un derivado de ácido piridinodicarboxílico o de una de sus sales para estimular o inducir el crecimiento de las fibras queratínicas y/o detener su caída

5

La invención tiene por objeto la utilización de una cantidad eficaz de un derivado de ácido piridinodicarboxílico o de una de sus sales en una composición destinada a inducir y/o estimular el crecimiento de las fibras queratínicas humanas, y en particular del cabello y de las pestañas humanas, y/o frenar su caída. Se relaciona además con un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a estimular el crecimiento de las fibras queratínicas humanas, tales como el cabello y las pestañas, y/o frenar su caída.

10

El crecimiento del cabello y su renovación están principalmente determinados por la actividad de los folículos pilosos y su ambiente matricial. Su actividad es cíclica y conlleva esencialmente tres fases, a saber, la fase anágena, la fase catágena y la fase telógena.

15

A la fase anágena (fase activa o de crecimiento), que dura varios años y en el curso de la cual se alarga el cabello, le sucede una fase catágena muy corta y transitoria que dura algunas semanas y luego una fase telógena o fase de reposo que dura algunos meses.

20

Al final del período de reposo, el cabello se cae y vuelve a comenzar otro ciclo. La cabellera se renueva, pues, en permanencia y, de los aproximadamente 150.000 cabellos que lleva una cabellera, aproximadamente un 10% están en reposo y serán reemplazados en los meses siguientes.

25

La caída o pérdida natural del cabello puede estimarse, como media, en varios cientos de cabellos por día para un estado fisiológico normal. Este proceso de renovación física permanente sufre una evolución natural en el curso del envejecimiento, el cabello se vuelve más fino y sus ciclos más cortos.

Además, diferentes causas pueden acarrear una pérdida importante, temporal o definitiva, del cabello. La caída del cabello, en particular la alopecia, se debe esencialmente a perturbaciones de la renovación capilar. Estas perturbaciones conllevan, en un primer tiempo, la aceleración de la frecuencia de los ciclos en detrimento de la calidad del cabello y luego de su cantidad. Se produce una miniaturización progresiva de los bulbos, junto con un aislamiento de éstos por espesamiento progresivo de la matriz colagénica perifolicular, así como de la vaina conjuntiva externa. La revascularización alrededor del folículo piloso se vuelve, pues, más difícil ciclo tras ciclo. El cabello experimenta una regresión, miniaturizándose hasta no ser ya más que un vello no pigmentado, y este fenómeno conlleva un empobrecimiento progresivo de la cabellera.

35

Algunas zonas resultan preferentemente afectadas, especialmente los golfos temporales o frontales en el hombre, y, en las mujeres, se constata una alopecia difusa del vértex.

40

El término alopecia cubre también toda una familia de afecciones del folículo piloso que tienen como consecuencia final la pérdida definitiva, parcial o general, del cabello. Se trata más particularmente de la alopecia androgénica. En un número importante de casos, la caída precoz del cabello sobreviene en sujetos predispuestos genéticamente; se trata entonces de alopecia androcronogénica; esta forma de alopecia afecta especialmente a los hombres.

45

Es sabido, por otra parte, que ciertos factores, tales como un desequilibrio hormonal, un estrés fisiológico o la malnutrición, pueden acentuar el fenómeno. Además, la caída o la alteración del cabello pueden guardar relación con fenómenos estacionales.

50

En general, todo factor que influya en estos procesos, a saber, la aceleración de la frecuencia de los ciclos, la miniaturización progresiva de los bulbos, el espesamiento progresivo de la matriz colagénica perifolicular, el espesamiento de la vaina conjuntiva externa y la disminución de la vascularización, tendrá un efecto sobre el crecimiento de los folículos pilosos.

55

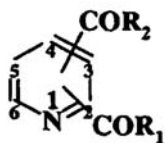
FR 2.677.247 y JP 1-301.612 describen la utilización de N-óxido de piridina para frenar la caída del cabello y para inducir y estimular su crecimiento.

60

La solicitante descubrió que ácidos piridinodicarboxílicos y ciertos derivados de estos ácidos piridinodicarboxílicos, especialmente ésteres y amidas, están sorprendentemente dotados de una actividad favorable para mantener y/o mejorar la densidad de las fibras queratínicas humanas, y en particular la densidad capilar, en el ser humano y/o reducir la heterogeneidad de los diámetros de las fibras queratínicas, y más especialmente del cabello, en el ser humano. Por aumentar la densidad de las fibras queratínicas, especialmente capilares, se entiende aumentar el número de las fibras queratínicas, especialmente del cabello, por  $\text{cm}^2$  de piel y especialmente de cuero cabelludo.

La presente invención tiene, pues, por objeto la utilización de al menos un derivado de ácido piridinodicarboxílico de

fórmula general (I) o de una de sus sales



5 donde  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente uno de otro OH, OR',  $-NH_2$ ,  $-NHR'$  o  $-NR'R''$  y  $R'$  y  $R''$  representan independientemente uno de otro un radical alquilo  $C_1$ - $C_{18}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un radical arilo, estando este radical arilo o alquilo eventualmente substituido por al menos un grupo OH, alcoxí, aciloxi, amino o alquilamino, o  $R'$  y  $R''$  representan conjuntamente un heterociclo,  
 10 en una composición cosmética de cuidado y/o de maquillaje de las fibras queratínicas o para la preparación de una composición de cuidado y/o de tratamiento de las fibras queratínicas, para, o destinada a, inducir y/o estimular el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad.

La invención tiene aún por objeto la utilización cosmética de al menos un derivado de ácido piridinodicarboxílico de fórmula (I) o una de sus sales, tal como se ha definido anteriormente en una composición cosmética como agente para inducir y/o estimular el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad.

Las fibras queratínicas humanas a las que se aplica la invención son especialmente el cabello, las cejas, las pestañas, los pelos de la barba y del bigote y el vello púbico. Más especialmente, la invención se aplica al cabello y/o a las pestañas humanas.

Además, la invención se relaciona también con la utilización cosmética de al menos un derivado de ácido piridinodicarboxílico de fórmula (I) o de una de sus sales en una composición cosmética de cuidado capilar del ser humano para tratar la alopecia androgénica, así como con la utilización de al menos un derivado de ácido piridinodicarboxílico de fórmula (I) o de una de sus sales para la preparación de una composición de cuidado capilar del ser humano destinada a tratar la alopecia androgénica. Así, esta composición permite mantener en buen estado la cabellera y/o luchar contra la caída natural del cabello de los hombres.

La invención tiene aún por objeto la utilización cosmética de al menos un derivado de ácido piridinodicarboxílico de fórmula (I) o de una de sus sales, tal como se ha definido anteriormente, en una composición cosmética de cuidado y/o de maquillaje de las pestañas del ser humano o para la preparación de una composición de cuidado y/o de tratamiento de las pestañas del ser humano, para, o destinada a, inducir y/o estimular el crecimiento de las pestañas y/o aumentar su densidad. Esta composición permite así mantener en buen estado las pestañas y/o mejorar su estado y/o su aspecto.

Según la invención, "al menos un" derivado significa uno o más (2, 3 o más) derivados.

Los derivados a los cuales se aplica la invención son conocidos como tales; pueden ser fabricados de un modo conocido.

Así, los ácidos piridino-2,4- y -2,5-dicarboxílicos han sido descritos como muy débiles inhibidores de la prolina hidroxilasa (K. Majamaa et al., Eur. J. Biochem. 138, 1984, 239-245). Sharir et al. sugirieron utilizar el ácido piridino-2,4-dicarboxílico para retardar la cicatrización de una herida quirúrgica (Current Eye Research, vol. 12(6), 1993, 553-559).

La patente EE.UU. 4.717.727 enseña que los ésteres de ácidos piridino-2,4- y -2,5-dicarboxílicos pueden ser utilizados en el tratamiento de las patologías ligadas al metabolismo del colágeno, por una parte, y como inmunosupresores por otra.

Por lo que la solicitante sabe, ningún documento de la técnica anterior enseña ni sugiere que los derivados del ácido piridinodicarboxílico o una de sus sales, contemplados por la presente invención, tengan la propiedad de inducir y/o de estimular el crecimiento de las fibras queratínicas humanas, y en particular del cabello humano y de las pestañas, y/o de frenar su caída y/o de aumentar su densidad.

55 El radical alquilo  $C_1$ - $C_{18}$  es preferentemente un alquilo saturado o insaturado de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, terc-butilo, isopropilo, hexilo y otros. El alquilo puede contener al menos un doble enlace carbono-carbono o un triple enlace carbono-carbono, como por ejemplo  $-CH=CH_2$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_3$  o  $-CH_2-C\equiv CH$ .

Según la presente invención, se entiende por «alcoxí» un grupo  $-O-R$  en el cual R es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_{18}$  como

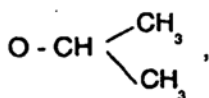
se ha definido anteriormente. Se entiende por «aciloxi» un grupo -O-CO-R en el cual R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> como se ha definido anteriormente. Se entiende por «alquilamino» un grupo -NH-R en el cual R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> como se ha definido anteriormente.

5 El radical arilo puede representar el radical fenilo o naftilo.

10 Cuando R' y R'' representan conjuntamente un heterociclo, pueden representar un anillo de 4 a 7 átomos y mejor de 5 a 6 átomos, que lleva de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N, pudiendo este anillo ser saturado o no. Como heterociclo, se pueden citar los anillos de piperidina, morfolina, imidazol, pirazol, piperazina, pirrolidina y tiazolidina.

En particular, R' y R'' representan un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> y mejor C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> eventualmente substituido por un grupo alcoxi o aciloxi.

15 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan preferentemente independientemente uno de otro OH, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,



20 O-CH<sub>2</sub>-O-COCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH o NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

COR<sub>1</sub> y COR<sub>2</sub> están preferentemente respectivamente en posición 2 y 3 ó 2 y 4 del núcleo de piridina. Pueden, no obstante, estar respectivamente en posición 2 y 5.

25 Según un modo preferido de realización de la invención, se utilizan los derivados de ácido piridinodicarboxílico siguientes:

- el ácido piridino-2,4-dicarboxílico o su sal de zinc o de sodio,
- el ácido piridino-2,3-dicarboxílico o su sal de zinc o de sodio,
- el piridino-2,4-dicarboxilato de dimetilo,
- el piridino-2,3-dicarboxilato de dimetilo,
- el piridino-2,4-dicarboxilato de dietilo,
- el piridino-2,3-dicarboxilato de dietilo,
- el piridino-2,5-dicarboxilato de dietilo,
- el piridino-2,5-dicarboxilato de dimetilo,
- el piridino-2,4-dicarboxilato de diisopropilo,
- la di(n-propilamido)-2,4-piridina (derivado de fórmula (I) donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),
- el piridino-2,4-dicarboxilato de di(acetiloximetilo) (derivado de fórmula (I) tal que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan O-CH<sub>2</sub>-O-COCH<sub>3</sub>),
- la di(2-hidroxietilamido)-2,4-piridina y
- la di(3-hidroxiopropilamido)-2,4-piridina.

Se utilizan ventajosamente los ésteres del ácido piridinodicarboxílico, ya que están dotados de una mejor penetración cutánea, y en particular el piridino-2,4-dicarboxilato de dietilo.

45 Por sales de compuesto de fórmula (I), se entienden según la invención las sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto de fórmula (I), siendo estas sales fisiológicamente aceptables.

50 Como sales inorgánicas utilizables según la invención, se pueden citar las sales dobles de sodio o de potasio, así como las sales de zinc (Zn<sup>2+</sup>), de calcio (Ca<sup>2+</sup>), de cobre (Cu<sup>2+</sup>), de hierro (Fe<sup>2+</sup>), de estroncio (Sr<sup>2+</sup>), de magnesio (Mg<sup>2+</sup>) y de manganeso (Mn<sup>2+</sup>), los hidróxidos, los carbonatos y los cloruros.

Las sales orgánicas utilizables según la invención son, por ejemplo, las sales de trietanolamina, monoetanolamina, dietanolamina, hexadecilamina, N,N,N',N'-tetrakis(hidroxiopropil-2)etilendiamina y trishidroximetilaminometano.

55 Se entiende así que, en el texto, bajo condición de indicación en contrario, se debe comprender que el empleo del término compuesto de fórmula (I) significa el compuesto de fórmula (I) en forma de sal o no.

60 La cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales corresponde, por supuesto, a la cantidad necesaria para obtener el resultado deseado (a saber, aumentar la densidad de las fibras queratínicas y especialmente del cabello o favorecer su crecimiento). El experto en la técnica está, pues, en condiciones de evaluar esta cantidad eficaz, que depende de la naturaleza del compuesto utilizado y de la persona a la que se aplica.

Para dar un orden de magnitud, según la invención, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales pueden ser utilizados en una cantidad que represente de un  $10^{-3}\%$  a un 10% del peso total de la composición, y preferiblemente en una cantidad que represente de un  $10^{-2}\%$  a un 5% del peso total de la composición, por ejemplo de un 0,5% a un 2%.

La composición debe contener también un medio fisiológicamente aceptable no tóxico y susceptible de ser aplicado sobre la piel, incluyendo el cuero cabelludo y los párpados, o sobre las fibras queratínicas de los seres humanos. Por "cosmética", se entiende en el sentido de la invención una composición de aspecto, de olor y de tacto agradables.

La composición según la invención puede ser para uso cosmético o farmacéutico. Preferiblemente, la composición según la invención es para uso cosmético.

El compuesto de fórmula (I) o una de sus sales pueden ser utilizados en una composición que debe ser ingerida, inyectada o aplicada sobre la piel o las fibras queratínicas (sobre cualquier zona cutánea del cuerpo y de las fibras que se han de tratar).

Según la invención, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales pueden ser utilizados por vía oral en una cantidad de 0,1 a 300 mg al día, por ejemplo de 5 a 10 mg/día.

Una composición preferida de la invención es una composición para uso cosmético de aplicación tópica sobre la piel y las fibras queratínicas, y más especialmente sobre el cuero cabelludo, el cabello y las pestañas.

Según el modo de aplicación, esta composición puede presentarse en todas las formas galénicas normalmente utilizadas en los ámbitos cosmético y farmacéutico.

Para una aplicación tópica sobre la piel, incluido el cuero cabelludo, la composición puede tener la forma especialmente de una solución o suspensión acuosa, alcohólica o hidroalcohólica, de una suspensión o de una solución oleosa, de una emulsión o dispersión de consistencia líquida o semilíquida obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (Ac/Ag) o a la inversa (Ag/Ac), de una dispersión o emulsión de consistencia blanda, de un gel acuoso o hidroalcohólico u oleoso (anhidro), de un polvo libre o compactado para utilizar tal cual o para incorporar en un medio fisiológicamente aceptable (excipiente), o también de microcápsulas o micropartículas o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

Se puede contemplar igualmente una composición en forma de una espuma o también en forma de composición para aerosol que incluya igualmente un agente propulsor bajo presión.

En particular, la composición para aplicación sobre el cuero cabelludo o el cabello puede presentarse en forma de una loción de cuidado capilar, por ejemplo de aplicación diaria o bisemanal, de un champú o de un suavizante capilar, en particular de aplicación bisemanal o semanal, de un jabón líquido o sólido de limpieza del cuero cabelludo de aplicación diaria, de un producto de modelado del peinado (laca, producto para ondulación, gel fijador), de una mascarilla de tratamiento o de una crema o de un gel espumante de limpieza del cabello. Puede también presentarse en forma de tinción o de máscara capilar para aplicar con pincel o con peine.

Por otra parte, para una aplicación sobre las pestañas o los pelos, la composición a la que se aplica la invención pueden presentarse en forma de una máscara, pigmentada o no, para aplicar con la brocha sobre las pestañas o también sobre los pelos de la barba o del bigote.

Para un empleo por inyección, la composición puede presentarse en forma de loción acuosa o de suspensión oleosa, por ejemplo en forma de suero. Para un empleo por ingestión o vía oral, puede presentarse en forma de cápsulas, de granulados, de jarabes bebibles o de comprimidos.

Según un modo de realización particular, la composición a la cual se aplica la invención se presenta en forma de crema o loción capilar, de champú, de suavizante capilar o de máscara capilar o para pestañas.

Las cantidades de los diferentes constituyentes de la composición según la invención son las clásicamente utilizadas en los ámbitos considerados. Además, esta composición es preparada según los métodos habituales. Puede así presentarse en forma de loción, suero, leche, crema Ac/Ag o Ag/Ac, gel, ungüento, pomada, polvo, bálsamo, parche, tampón embebido, jabón, pastilla o espuma.

Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 2% al 80% en peso, y preferentemente del 5% al 50% en peso, con respecto al peso total de la composición.

La fase acuosa es ajustada en función del contenido en fase grasa y en compuesto(s) (I), así como del de los even-

tales ingredientes adicionales, para obtener el 100% en peso. En la práctica, la fase acuosa representa de un 5% a un 99,9% en peso.

5 La fase grasa puede contener compuestos grasos u oleosos, líquidos a temperatura ambiente (25°C) y presión atmosférica (760 mm de Hg), generalmente llamados aceites. Estos aceites pueden ser compatibles o no entre sí y formar una fase grasa líquida macroscópicamente homogénea o un sistema bi- o trifásico.

10 La fase grasa puede contener, además de los aceites, ceras, gomas, polímeros lipófilos o productos "pastosos" o viscosos que contengan partes sólidas y partes líquidas.

15 La fase acuosa contiene agua y eventualmente un ingrediente miscible en cualquier proporción en el agua, como los alcoholes inferiores C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, tales como el etanol o el isopropanol, los polioles, como el propilenglicol, el glicerol o el sorbitol, o también la acetona o el éter.

20 Los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión son seleccionados entre los clásicamente utilizados en el ámbito cosmético o farmacéutico. El emulsionante y el coemulsionante están presentes en la composición en una proporción que va del 0,1% al 30% en peso, y preferentemente del 0,5% al 20% en peso, con respecto al peso total de la composición, y mejor del 1% al 8%. Su naturaleza es además función del sentido de la emulsión. La emulsión puede además contener vesículas lipídicas y especialmente liposomas.

25 Cuando la composición es una solución o un gel oleoso, la fase grasa puede representar más de un 90% del peso total de la composición.

30 Ventajosamente para una aplicación capilar, la composición es una solución o suspensión acuosa, alcohólica o hidroalcohólica, y mejor una solución o suspensión agua/etanol. La fracción alcohólica puede representar de un 5% a un 99,9% y mejor de un 8% a un 80%.

35 Para una aplicación en máscara, la composición es una dispersión de cera en agua o de cera en aceite, un aceite gelificado o un gel acuoso, pigmentado o no.

40 La composición a la cual se aplica la invención puede contener igualmente adyuvantes habituales en el campo cosmético o farmacéutico, seleccionados entre los gelificantes o espesantes hidrófilos o lipófilos, los aditivos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes (carotenoides), los solventes, los perfumes, las cargas, los absorbentes de olores, los electrolitos, los neutralizantes, los agentes bloqueantes de U.V., como los filtros solares, los polímeros filmógenos, los principios activos cosméticos y farmacéuticos con acción beneficiosa para la piel o las fibras queratínicas (como las vitaminas) y las materias colorantes, solubles o no en el medio. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en el ámbito cosmético, y por ejemplo del 0,01% al 20%, y mejor del 0,1% al 10%, del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden ser introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las vesículas lipídicas, y especialmente liposomas.

45 Como aceites o ceras utilizables en la invención, se pueden citar los aceites minerales (aceite de vaselina, isoparafina hidrogenada), los aceites vegetales (fracción líquida de la manteca de karité, aceite de girasol, de soja o de germen de trigo), los aceites animales (perhidroescualeno), los aceites de síntesis (aceite de Purcellin, ésteres de ácido graso), los aceites o ceras siliconados (polidimetilsiloxanos lineales o cíclicos -ciclometicona- feniltrimeticona), los aceites fluorados (perfluoropolíéters) y las ceras de abeja, de candelilla, de arroz, de carnauba, de parafina o de polietileno. Se pueden añadir a estos aceites y ceras alcoholes grasos y ácidos grasos (ácido esteárico, linoleico y linolénico).

50 Como emulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar, por ejemplo, el estearato o laurato de glicerol, el estearato u oleato de sorbitol polioxietileno (por ejemplo el polisorbato 60 y la mezcla de PEG-6/PEG-32/estearato de glicol vendida bajo la denominación de Tefose<sup>®</sup> 63 por la sociedad Gattefosse) y los (alquil)dimeticonas copolíoles.

55 Como solventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, especialmente el etanol y el isopropanol, el propilenglicol y ciertos aceites cosméticos ligeros.

60 Como gelificantes hidrófilos utilizables en la invención, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (carbómero), los copolímeros acrílicos, tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliácridamidas, los polisacáridos, tales como la hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas, y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas, como las Bentones, las sales metálicas de ácidos grasos, como los estearatos de aluminio, la sílice tratada hidrofóbica, la etilcelulosa y sus mezclas.

La composición puede contener otros principios activos aparte de los de fórmula (I), que pueden ser hidrófilos, como las proteínas o los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, los polioles, la urea, la alantoína, los azúcares y los

derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles o los extractos vegetales (de Iridáceas o de soja), pudiendo estos extractos entonces contener o no isoflavonas; o lipófilos, como el retinol (vitamina A) y sus derivados, especialmente éster (palmitato), el tocoferol (vitamina E) y sus derivados, especialmente éster (acetato palmitato), los ácidos grasos esenciales, como los ácidos eicosatetraenoico y eicosatrienoico o sus ésteres y amidas, las ceramidas, los aceites esenciales, los ésteres de los hidroxiácidos o los fosfolípidos, como la lecitina; o solubles en solventes alcohólicos, como las lactonas (kawaina); o sus mezclas.

Según la invención, se puede, entre otros, asociar el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales a otros compuestos activos adicionales que favorezcan, en particular, el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o que limiten su caída. Estos compuestos adicionales son especialmente seleccionados entre:

- las hormonas, en particular de origen vegetal, por ejemplo el estriol o sus análogos, la tiroxina y sus sales y la progesterona;
- los agentes antibacterianos, tales como los macrólidos, los piranosidos y las tetraciclinas, y especialmente la eritromicina;
- los agentes antagonistas del calcio, como la cinarizina, el diltiazem, la nimodipina, el verapamilo y la nifedipina;
- los extractos de microorganismos, especialmente los extractos bacterianos;
- los agentes que modulan la diferenciación y/o la proliferación cutánea, tales como el ácido retinoico y sus isómeros, el retinol y sus ésteres, la vitamina D y sus derivados y los estrógenos, tales como el estradiol;
- los agentes que modulan la adhesión bacteriana sobre la piel y/o las mucosas, tales como la miel, especialmente la miel de acacias, y ciertos derivados de azúcares;
- los antiparasitarios, en particular el metronidazol, el crotamitón o los piretrinoides;
- los antifúngicos, en particular los compuestos pertenecientes a la clase de los imidazoles, tales como el econazol, el ketoconazol o el miconazol o sus sales; los ésteres de ácido nicotínico, entre ellos especialmente el nicotinato de tocoferol, el nicotinato de bencilo y los nicotinatos de alquilos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como los nicotinatos de metilo o de hexilo; los compuestos poliénicos, tales como la anfotericina B; los compuestos de la familia de las alilaminas, tales como la terbinafina; o también el octopirox y los derivados del selenio o la antralina;
- los agentes antivíricos, tales como el aciclovir;
- los agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como los corticosteroides, como la hidrocortisona, el valerato de betametasona o el propionato de clobetasol, o los agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como el ibuprofeno y sus sales, el diclofenaco y sus sales, el ácido acetilsalicílico, el acetaminofeno o el ácido glicirretínico y el  $\alpha$ -bisabolol;
- los agentes anestésicos, tales como el clorhidrato de lidocaína y sus derivados;
- los agentes antipruriginosos, como la tenaldina, la trimeprazina o la ciproheptadina;
- los agentes queratolíticos, tales como los ácidos alfa- y beta-hidroxicarboxílicos o beta-cetocarboxílicos, sus sales, amidas o ésteres, y las lactonas y sus sales correspondientes, y más particularmente los hidroxiácidos tales como el ácido glicólico, el ácido láctico, el ácido salicílico, el ácido cítrico y en general los ácidos de frutas y los derivados del ácido salicílico, tales como los portadores de un radical alcanóilo de 2 a 12 átomos de carbono en la posición 5 del anillo bencénico, como el ácido 5-n-octanoilsalicílico;
- los agentes antirradicales libres, tales como el alfa-tocoferol o sus ésteres, las superóxido dismutasas, ciertos quelantes de metales o el ácido ascórbico y sus ésteres;
- los antiseborreicos, tales como la progesterona;
- los anticaspa, como el octopirox o la piritona de zinc;
- los antiacneicos, como el ácido retinoico o el peróxido de benzoílo;
- los vasodilatadores, como los derivados de pirimidina, como el 3-óxido de 2,4-diamino-6-piperidinopirimidina o "minoxidilo" descrito en las patentes EE.UU. 4.139.619 y EE.UU. 4.596.812, y el diazóxido;
- los agentes que disminuyen la caída del cabello, como el aminexil y la 6-O-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoil]hexapiranososa;
- los agentes antiandrogénicos, tales como la oxendolona, la espirolactona, el dietilestilbestrol y la flutamida;
- los inhibidores esteroideos o no esteroideos de las 5- $\alpha$ -reductasas, tales como la finasterida;
- los agonistas potásicos, tales como el cromakalim y el nicorandilo;
- los agonistas del receptor FP (receptor de las prostaglandinas de tipo F), tales como el latanoprost, el bimatoprost, el travoprost y la unoprostona;
- sus mezclas.

La composición según la invención puede además incluir sustancias tales como los antagonistas de la sustancia P, de CGRP o de bradiquinina y los inhibidores de la NO sintasa, compuestos descritos como activos en el tratamiento de las pieles sensibles y como con efectos antiirritantes, en particular frente a compuestos irritantes even-

tualmente presentes en las composiciones.

Ventajosamente, la composición según la invención contiene al menos un principio activo adicional que favorezca el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o limite la caída, seleccionado entre el aminexil, los agonistas del receptor FP y los vasodilatadores, y más especialmente seleccionado entre el aminexil, el minoxidilo, el latanoprost y el travoprost.

También se puede contemplar que la composición que contiene al menos el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales esté en forma de liposomas, tal como se describe especialmente en la solicitud de patente WO 94/22468 depositada el 13 de octubre de 1994 por la sociedad Anti Cancer Inc. Así, el compuesto encapsulado en los liposomas puede liberarse selectivamente a nivel del folículo piloso.

La composición según la invención, en particular cosmética, puede ser aplicada sobre las zonas alopécicas del cuero cabelludo y del cabello de un individuo, y eventualmente ser dejada en contacto varias horas y eventualmente aclarada.

Se puede, por ejemplo, aplicar la composición que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales por la tarde, mantener ésta en contacto toda la noche y eventualmente efectuar un lavado con champú por la mañana. Estas aplicaciones pueden ser renovadas diariamente durante uno o más meses según los individuos.

Así, la presente invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de las fibras queratínicas humanas y/o de la piel de la que emergen dichas fibras, incluyendo el cuero cabelludo, caracterizado por consistir en aplicar sobre las fibras queratínicas y/o la piel de la que emergen dichas fibras una composición cosmética que contiene al menos un derivado de fórmula (I) o una de sus sales, en dejar ésta en contacto con las fibras queratínicas y/o la piel de la que emergen dichas fibras y eventualmente en aclarar las fibras y/o la piel.

Este procedimiento de tratamiento presenta las características de un procedimiento cosmético, en la medida en que permite mejorar la estética de las fibras queratínicas humanas dándoles un mayor vigor y un aspecto mejorado. Además, se puede utilizar diariamente durante varios meses, sin prescripción médica.

Más especialmente, la presente invención tiene por objeto un procedimiento de cuidado cosmético del cabello y/o del cuero cabelludo humanos, con el propósito de mejorar su estado y/o su aspecto, caracterizado por consistir en aplicar sobre el cabello y/o el cuero cabelludo una composición cosmética que contiene al menos un derivado de fórmula (I) o una de sus sales, en dejar ésta en contacto con el cabello y/o con el cuero cabelludo y eventualmente en aclarar el cabello y/o el cuero cabelludo.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de cuidado cosmético y/o de maquillaje de las pestañas humanas con el fin de mejorar su estado y/o su aspecto, caracterizado por consistir en aplicar una composición de rímel que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales y en dejar ésta en contacto con las pestañas. Esta composición de rímel puede ser aplicada sola o como subcapa de un rímel pigmentado clásico y ser eliminada como un rímel pigmentado clásico.

La invención tiene aún por objeto una composición de cuidado o de maquillaje de las fibras queratínicas que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, en particular cosmético, al menos un derivado de fórmula (I) o una de sus sales, tal como se ha definido anteriormente, y al menos un principio activo adicional que favorece el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o limita la caída, seleccionado entre el aminexil, los agonistas del receptor FP y los vasodilatadores, y más especialmente seleccionado entre el aminexil, el minoxidilo, el latanoprost y el travoprost.

Se van a dar ahora a modo de ilustración ejemplos que no sabrían limitar en modo alguno el alcance de la invención.

Estas composiciones son obtenidas por las técnicas habituales comúnmente utilizadas en cosmética o en farmacia.

**EJEMPLO 1: Loción capilar**

- Piridino-2,4-dicarboxilato de dietilo 0,80 g
- Propilenglicol 10,00 g
- Alcohol isopropílico csp 100,00 g

Se aplica 1 ml de esta loción sobre el cuero cabelludo, con una frecuencia de una a dos veces al día, dando un ligero masaje sobre el cuero cabelludo para hacer penetrar el principio activo en la epidermis. Se seca entonces la cabellera al aire libre. Esta loción asegura una disminución de la caída del cabello y mejora el aspecto y el estado del cabello.



**EJEMPLO 2:** Loción capilar

5	- Piridino-2,4-dicarboxilato de dietilo	2 g
	- Propilenglicol	30,00 g
	- Alcohol etílico	40,00 g
	- Agua csp	100,00 g

Se aplica esta loción sobre el cuero cabelludo una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación, dando un ligero masaje sobre el cuero cabelludo. Se seca entonces la cabellera al aire libre.

10

**EJEMPLO 3:** Loción capilar

15	- Piridino-2,4-dicarboxilato de dietilo	2 g
	- Alcohol etílico	40,00 g
	- Agua csp	100,00 g

Se aplica esta loción sobre el cuero cabelludo una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación, dando un ligero masaje sobre el cuero cabelludo. Se seca entonces el cabello al aire libre o con un secador de pelo.

20

**EJEMPLO 4:** Loción capilar

25	- Piridino-2,4-dicarboxilato de diisopropilo	2 g
	- Propilenglicol	30,00 g
	- Alcohol etílico	40,00 g
	- Agua csp	100,00 g

Se aplica 1 ml de esta loción sobre el cuero cabelludo, con una frecuencia de una a dos veces al día, dando un ligero masaje sobre el cuero cabelludo. Se seca entonces el cabello al aire libre o con un secador de pelo.

30

**EJEMPLO 5:** Loción capilar espesa

35	- Piridino-2,4-dicarboxilato de dimetilo	0,50 g
	- Kawaína	2,00 g
	- Klucel G <sup>®*</sup>	3,50 g
	- Alcohol etílico csp	100,00 g

Se aplica esta loción espesa sobre el cuero cabelludo, una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación, dando un ligero masaje sobre el cuero cabelludo. Se seca entonces el cabello al aire libre o con un secador de pelo.

40

**EJEMPLO 6:** Loción capilar

45	- Piridino-2,4-dicarboxilato de dimetilo	1,00 g
	- Dowanol PM <sup>®**</sup>	20,00 g
	- Klucel G <sup>®*</sup>	3,00 g
	- Alcohol etílico	40,00 g
	- Agua csp	100,00 g

Se aplica esta loción espesa sobre el cuero cabelludo, una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación, dando un ligero masaje sobre el cuero cabelludo. Se seca entonces el cabello al aire libre o con un secador de pelo.

50

**EJEMPLO 7:** Loción capilar

55	- Sal de sodio de ácido piridino-2,4-dicarboxílico	5,00 g
	- Alcohol etílico	20,00 g
	- Agua csp	100,00 g

Se aplica esta loción sobre el cuero cabelludo, una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación.

60

**EJEMPLO 8:** Loción capilar

	- Piridino-2,4-dicarboxilato de dietilo	2 g
	- Alcohol etílico	50,00 g
	- Aminexil	1,50 g
	- Agua csp	100,00 g

Se aplica esta loción sobre el cuero cabelludo, una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación, dando un ligero masaje sobre el cuero cabelludo. Se seca entonces el cabello al aire libre o con un secador de pelo.

**EJEMPLO 9:** Loción capilar

5	- Piridino-2,4-dicarboxilato de dietilo	2 g
	- Aminexil	1,5 g
	- Propilenglicol	30,00 g
10	- Alcohol etílico	40,00 g
	- Agua csp	100,00 g

Se aplica esta loción sobre el cuero cabelludo, una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación, dando un ligero masaje sobre el cuero cabelludo. Se seca entonces la cabellera al aire libre.

**EJEMPLO 10:** Composición para vía oral

Se preparan de un modo clásico para el experto en la técnica cápsulas blandas que tienen la composición siguiente:

20	- Aceite de soja hidrogenado	40 mg
	- Aceite de germen de trigo	95 mg
	- Lecitina de soja	20 mg
	- Tocoferoles naturales	5 mg
25	- Ácido ascórbico	30 mg
	- Piridino-2,4-dicarboxilato de dimetilo	10 mg

Se utiliza esta composición una a dos veces al día, a razón de una cápsula por absorción.

\*: Hidroxipropilcelulosa vendida por la sociedad Hercules.

\*\* : Éter monometílico de propilenglicol vendido por la sociedad Dow Chemical.

**EJEMPLO 11:** Loción capilar

30	- Sal de Na del ácido piridino-2,4-dicarboxílico	2 g
	- Aminexil	1,5 g
35	- Alcohol etílico	40 g
	- Agua csp	100,00 g

Se aplica esta loción sobre el cuero cabelludo, una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación, dando un ligero masaje sobre el cuero cabelludo. Se seca entonces la cabellera al aire libre.

**EJEMPLO 12:** Loción capilar

40	- Piridino-2,4-dicarboxilato de dietilo	2 g
	- Latanoprost	0,005 g
45	- Propilenglicol	30 g
	- Alcohol etílico	40 g
	- Agua csp	100,00 g

Se aplica esta loción sobre el cuero cabelludo, una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación, dando un ligero masaje sobre el cuero cabelludo. Se seca entonces la cabellera al aire libre.

**EJEMPLO 13:** Actividad *in vivo*

1<sup>er</sup> estudio:

55 Se estudió el ácido piridino-2,4-dicarboxílico *in vivo* en 25 hombres que presentaban una alopecia androgenogénica de grado III a V según la clasificación de Hamilton.

Se estudió a una concentración del 2%, formulado en una loción ternaria a base de propilenglicol, etanol y agua.

60 Se trató a cada voluntario una vez al día, 5 días por semana, durante 3 meses, recibiendo una zona del cuero cabelludo 30 µl de la loción que contenía el principio activo y recibiendo otra zona el vehículo solo (placebo).

Se realiza la evaluación de la eficacia de los tratamientos por determinación de la densidad pilosa total de cabello por cm<sup>2</sup> (DE) por medio de la técnica del fototricograma. Se realizó este examen antes del tratamiento (M0) y des-

pués de 3 meses de tratamiento (M3).

Se presentan los resultados (media  $\pm$  desviación típica) y las variaciones con respecto a M0 en la tabla siguiente:

	Placebo		Ácido piridino-2,4-dicarboxílico al 2%	
	Nb cabellos/por cm <sup>2</sup> (DE)	Variación DE (%)	Nb cabellos/por cm <sup>2</sup> (DE)	Variación DE (%)
M0	217 $\pm$ 50	/	213 $\pm$ 45	/
M3	218 $\pm$ 57	0%	224 $\pm$ 53	4,4%

5

Los resultados muestran un aumento de la densidad total para las zonas tratadas con el ácido piridino-2,4-dicarboxílico, mientras que las que han recibido el placebo no evolucionan.

2º estudio:

10

Se estudió el ácido piridino-2,4-dicarboxílico en forma de sal doble de Na formulada a una concentración del 5% en una loción hidroalcohólica.

15

Se realizó el estudio frente a placebo en 22 hombres que presentaban una alopecia androgenogenética de grado III a V según la clasificación de Hamilton.

Cada voluntario fue tratado una vez al día, 5 días por semana, durante 3 meses, recibiendo una zona del cuero cabelludo 30  $\mu$ l de la loción que contenía el principio activo y recibiendo otra zona el vehículo solo.

20

Se realiza la evaluación de la eficacia de los tratamientos por determinación de la densidad pilosa total de cabello por cm<sup>2</sup> (DE) por medio de la técnica del fototricograma. Este examen fue realizado antes del tratamiento (M0) y después de 3 meses de tratamiento (M3).

25

Se presentan los resultados (media  $\pm$  desviación típica) y la media de la variación con respecto a M0 en la tabla siguiente:

	Placebo		Disal de Na de ácido piridino-2,4-dicarboxílico al 5%	
	Nb cabellos/por cm <sup>2</sup> (DE)	Variación DE (%)	Nb cabellos/por cm <sup>2</sup> (DE)	Variación DE (%)
M0	247 $\pm$ 52	/	249 $\pm$ 50	/
M3	236 $\pm$ 52	-4,6%	246 $\pm$ 50	-0,97%

30

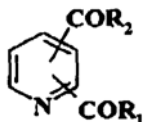
Los resultados muestran una disminución de la densidad total sobre las zonas que han recibido el placebo. Esta pérdida de cabello es 4 veces menos importante para las zonas que han recibido la sal doble de Na del ácido piridino-2,4-dicarboxílico.

35

Los dos estudios realizados *in vivo* en sujetos alopécicos muestran comparativamente con un placebo una actividad del ácido piridino-2,4-dicarboxílico y de su sal doble de Na en favor de un aumento o de un mantenimiento de la densidad del cabello.

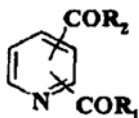
## REIVINDICACIONES

1. Utilización de una cantidad eficaz de al menos un derivado de ácido piridinodicarboxílico de fórmula general (I) o una de sus sales



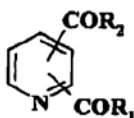
donde  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente uno de otro OH, OR',  $-NH_2$ ,  $-NHR'$  o  $-NR''$  y  $R'$  y  $R''$  representan independientemente uno de otro un radical alquilo  $C_1-C_{18}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un radical arilo, estando este radical alquilo o arilo eventualmente sustituido por al menos un grupo OH, alcoxi, aciloxi, amino o alquilamino, o  $R'$  y  $R''$  representan conjuntamente un heterociclo, en una composición cosmética de cuidado y/o de maquillaje de las fibras queratínicas humanas para inducir y/o estimular el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad.

2. Utilización de una cantidad eficaz de al menos un derivado de ácido piridinodicarboxílico de fórmula general (I) o una de sus sales



donde  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente uno de otro OH, OR',  $-NH_2$ ,  $-NHR'$  o  $-NR''$  y  $R'$  y  $R''$  representan independientemente uno de otro un radical alquilo  $C_1-C_{18}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un radical arilo, estando este radical alquilo o arilo eventualmente sustituido por al menos un grupo OH, alcoxi, aciloxi, amino o alquilamino, o  $R'$  y  $R''$  representan conjuntamente un heterociclo, para la preparación de una composición de cuidado y/o de tratamiento de las fibras queratínicas humanas destinada al inducir y/o estimular el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad.

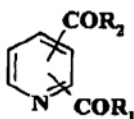
3. Utilización cosmética de al menos un derivado de ácido piridinodicarboxílico de fórmula general (I) o una de sus sales



donde  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente uno de otro OH, OR',  $-NH_2$ ,  $-NHR'$  o  $-NR''$  y  $R'$  y  $R''$  representan independientemente uno de otro un radical alquilo  $C_1-C_{18}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, o un radical arilo, estando este radical alquilo o arilo eventualmente sustituido por al menos un grupo OH, alcoxi, aciloxi, amino o alquilamino, o  $R'$  y  $R''$  representan conjuntamente un heterociclo, en una composición cosmética como agente para inducir y/o estimular el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad.

4. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por** ser las fibras queratínicas el cabello, las cejas, las pestañas, los pelos de la barba y del bigote y el vello púbico.

5. Derivado de ácido piridinodicarboxílico de fórmula general (I) o una de sus sales

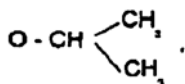


donde  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente uno de otro OH, OR',  $-NH_2$ ,  $-NHR'$  o  $-NR''$  y  $R'$  y  $R''$  representan independientemente uno de otro un radical alquilo  $C_1-C_{18}$ , lineal o ramificado, saturado o insatu-

rado, o un radical arilo, estando este radical alquilo o arilo eventualmente substituido por al menos un grupo OH, alcoxi, aciloxi, amino o alquilamino, o R' y R'' representan conjuntamente un heterociclo, para utilización en un medicamento para tratar la alopecia androgénica.

5 6. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde las fibras queratínicas humanas son las pestañas.

10 7. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** representar R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> independientemente uno de otro: OH, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,



O-CH<sub>2</sub>-O-COCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH o NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

15 8. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** estar R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> respectivamente en posición 2 y 3 ó 2 y 4 del núcleo de piridina.

20 9. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** ser la sal del derivado de fórmula (I) una sal seleccionada entre la sal doble de sodio o de potasio, las sales de zinc (Zn<sup>2+</sup>), de calcio (Ca<sup>2+</sup>), de cobre (Cu<sup>2+</sup>), de hierro (Fe<sup>2+</sup>), de estroncio (Sr<sup>2+</sup>), de magnesio (Mg<sup>2+</sup>) o de manganeso (Mn<sup>2+</sup>), las sales de trietanolamina, monoetanolamina, dietanolamina, hexadecilamina, N,N,N',N'-tetrakis(hidroxiopropil-2)etilendiamina o trishidroximetilaminometano, los hidróxidos, los carbonatos y los cloruros.

25 10. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** seleccionar el derivado de ácido piridinodicarboxílico entre:

- el ácido piridino-2,4-dicarboxílico o su sal de zinc o de sodio,
- el ácido piridino-2,3-dicarboxílico o su sal de zinc o de sodio,
- el piridino-2,4-dicarboxilato de dimetilo,
- el piridino-2,3-dicarboxilato de dimetilo,
- el piridino-2,4-dicarboxilato de dietilo,
- el piridino-2,3-dicarboxilato de dietilo,
- el piridino-2,4-dicarboxilato de diisopropilo,
- la di(n-propilamido)-2,4-piridina,
- el piridino-2,4-dicarboxilato de di(acetiloximetilo),
- el piridino-2,5-dicarboxilato de dietilo,
- el piridino-2,5-dicarboxilato de dimetilo,
- la di(2-hidroxiethylamido)-2,4-piridina y
- la di(3-hidroxiopropilamido)-2,4-piridina.

40 11. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** estar el derivado en forma de éster.

45 12. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** ser el derivado el piridino-2,4-dicarboxilato de dietilo.

50 13. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** utilizar el derivado de fórmula (1) en una cantidad que representa de un 10<sup>-3</sup>% a un 10%, preferentemente de un 10<sup>-2</sup>% a un 5%, con respecto al peso total de la composición.

55 14. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** ser la composición una composición para aplicación tópica.

15. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** presentarse la composición en forma de crema o de loción capilar, de champú o de suavizante capilar o de máscara para las pestañas o el cabello.

16. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** estar la composición en forma de solución o suspensión acuosa, alcohólica o hidroalcohólica.

60 17. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** contener la composición adyuvantes seleccionados entre los gelificantes o espesantes hidrófilos o lipófilos, los aditivos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los solventes, los perfumes, las cargas, los absorbentes de olores, los electrolitos, los

neutralizantes, los agentes bloqueantes de U.V., como los filtros solares, los polímeros filmógenos, los principios activos cosméticos y farmacéuticos con acción beneficiosa para la piel o las fibras queratínicas, las materias colorantes, solubles o no en el medio, los antagonistas de sustancia P, de CGRP o de bradiquinina y los inhibidores de la NO sintasa.

5

18. Utilización según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** incluir la composición un compuesto activo adicional que favorece el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o limita su caída.

10

19. Utilización según la reivindicación 18, **caracterizada por** seleccionar el compuesto activo adicional entre:

15

- las hormonas,
- los agentes antibacterianos,
- los agentes antagonistas del calcio,
- los extractos de microorganismos,
- los agentes que modulan la diferenciación y/o la proliferación cutánea,
- los agentes que modulan la adhesión bacteriana sobre la piel y/o las mucosas,
- los antiparasitarios,
- los antifúngicos,
- los agentes antivíricos,
- los agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos,
- los agentes anestésicos,
- los agentes antipruriginosos,
- los agentes queratolíticos,
- los agentes antirradicales libres,
- los antiseborreicos,
- las anticaspa,
- los antiacneicos,
- los vasodilatadores,
- los agentes que disminuyen la caída del cabello,
- los agentes antiandrógenos,
- los inhibidores esteroideos o no esteroideos de las 5- $\alpha$ -reductasas,
- los agonistas potásicos,
- los agonistas del receptor FP y
- sus mezclas.

25

30

35

20. Utilización según la reivindicación 19, **caracterizada por** seleccionar el principio activo que favorece el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o limita la caída entre el aminexil, el minoxidilo, el latanoprost y el travoprost.

40

21. Composición de cuidado o de maquillaje de las fibras queratínicas que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un derivado de fórmula (I) o una de sus sales conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12 y al menos un principio activo adicional que favorece el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o limita la caída seleccionado entre el aminexil, los agonistas del receptor FP y los vasodilatadores.

45

22. Composición según la reivindicación 21, **caracterizada por** seleccionar el principio activo adicional entre el aminexil, el minoxidilo, el latanoprost y el travoprost.

23. Composición según la reivindicación 21 ó 22, **caracterizada por** ser para aplicación tópica.

50

24. Composición según una de las reivindicaciones 21 a 23, **caracterizada por** presentarse en forma de crema o loción capilar, de champú, de suavizante capilar o de máscara capilar o para pestañas.