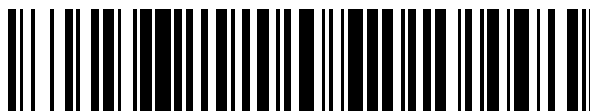


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 879**

51 Int. Cl.:

A61K 31/23 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

A61Q 7/02 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2008 E 08829362 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2185148**

54 Título: **Utilización de travoprost para tratar la caída del cabello**

30 Prioridad:

28.08.2007 FR 0757208

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

17.10.2013

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
LES TEMPLIERS, 2400 ROUTE DES COLLES
06410 BIOT, FR**

72 Inventor/es:

**RETHORE, SANDRINE;
ROSIGNOLI, CARINE;
JOMARD, ANDRÉ y
VOEGEL, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 425 879 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 travoprost para tratar la caída del cabello

La presente invención se refiere a la preparación de composiciones destinadas a inducir o estimular el crecimiento de los tallos pilosos y en particular del cabello y de las pestañas de los humanos

5 En el ser humano, el crecimiento del cabello es cíclico y comprende tres fases sucesivas: la fase anágena, la fase catágena y la fase telógena. Cada folículo de la cabellera se renueva, por lo tanto, en permanencia, de manera cíclica e independiente a los folículos adyacentes. La fase anágena o fase de crecimiento, durante la cual el cabello se alarga, dura varios años. La fase catágena que sucede a la fase anágena es muy corta y sólo dura algunas semanas. Durante esta fase, el cabello sufre una involución, el folículo se atrofia y su implantación dérmica aparece
10 cada vez más alta. La fase telógena, que dura algunos meses, corresponde a un período de descanso del folículo donde el cabello termina por caer. Después de esta fase de reposo se regenera un nuevo folículo, in situ, y comienza un nuevo ciclo.

A cada momento, todo el cabello no está en la misma fase en el mismo momento. Así, sobre los 150,000 cabellos aproximadamente que comprende una cabellera, solo 10% de ellos aproximadamente están en reposo y serán
15 reemplazados, por lo tanto, en unos meses según un reloj biológico propio de cada cabello.

En el ratón y los otros mamíferos de piel, los folículos pilosos poseen también un ciclo de renovación que incluye las tres fases anágena, catágena y telógena, no obstante los ciclos pilosos a menudo "se sincronizan" es decir, en la misma fase del ciclo en el mismo momento en una misma región.

La caída o pérdida natural del cabello se puede considerar, por término medio, de unos cientos cabellos al día para un estado fisiológico normal. Sin embargo, sucede que el ciclo piloso pueda desarreglarse y que la caída del cabello se acelera y conduzca a una pérdida temporal o definitiva del cabello denominada alopecia. Distintas causas pueden ser la causa de una alopecia.

Puede tratarse de una pérdida masiva o de alteraciones del cabello denominadas efluvio telógeno, en la remisión de un embarazo, durante el estado de desnutrición o de desequilibrios alimentarios, o también durante el estado de
25 astenia o de disfunción hormonal tal como esto puede ser el caso durante o en la remisión de la menopausia. Puede también tratarse de caída o de alteraciones del cabello en relación con fenómenos estacionales. En algunas dermatosis del cuero cabelludo de característica inflamatoria, tales como por ejemplo la psoriasis o las dermatitis seborreicas, la caída del cabello se puede acentuarse mucho o implicar ciclos de los folículos muy perturbados.

Se puede también tratar de una alopecia que esencialmente se debe a una perturbación de la renovación capilar que implica, en un primer tiempo, la aceleración de la frecuencia de los ciclos a costa de la calidad del cabello luego de su cantidad. Los ciclos de crecimiento sucesivos consiguen cabello cada vez más fino y cada vez más corto, transformándose poco a poco en un plumón no pigmentado. Se afectan zonas preferentemente, en particular, los
30 golfos temporales o frontales en el hombre, y en las mujeres, se constata una alopecia difusa del vértice.

Se trata más particularmente de la alopecia androgénica. En un gran número importante de casos, la caída precoz del cabello ocurre en sujetos predispuestos genéticamente, se trata entonces de alopecia andro-crono-genética; esta forma de alopecia se refiere, en particular, a los hombres.

Se conoce, por otra parte, que algunos factores tales como un desequilibrio hormonal, un estrés fisiológico o la desnutrición, pueden acentuar el fenómeno.

El término alopecia cubre también a toda una familia de ataques del folículo piloso que tienen como consecuencia final la pérdida definitiva parcial o general del cabello.

Se buscan desde hace muchos años, en la industria cosmética o farmacéutica, composiciones que permiten suprimir o reducir la alopecia, y, en particular, inducir o estimular el crecimiento del cabello o disminuir su caída.

Desde este punto de vista, ya se propuso un gran número de composiciones que comprendían activos muy diversos, tales como, por ejemplo, el 2,4-diamino 6-piperidinopirimidina 3-óxido o "Minoxidil" descrito en las patentes de
45 EE.UU. nº 4.139.619 y 4.596.812 o también sus numerosos derivados tales como los descritos por ejemplo en las solicitudes de patentes europeas nº 0353123, 0356271, 0408442, 0522964, 0420707, 0459890 y 0519819.

Estudios clínicos demostraron que análogos de PGF2 alfa tenían la propiedad de provocar el crecimiento de pelos y de pestañas en el hombre y en el animal (Murray A and Johnstone MD, 1997. Am J. Opht, 124(4), 544-547). En el hombre, ensayos realizados sobre el cuero cabelludo pusieron de manifiesto que un análogo de prostaglandina E2 (el viprostol) tenía la propiedad de aumentar la densidad capilar (Roeningk HH., 1988. Clinica Dermatol, 6(4), 119-121).

La solicitud de patente internacional nº 98/33497 describe composiciones farmacéuticas que contienen prostaglandinas o derivados de prostaglandinas destinados a luchar contra la caída del cabello en el hombre. Se prefieren las prostaglandinas del tipo A2, F2 alfa y E2.

El Travoprost, solo o en combinación, se propuso para estimular el crecimiento del cabello en administración diaria (solicitudes de patentes internacional nº 03/009820, europeas nº 1352629, 1358868 y de EE.UU. nº 2007160562).

5 No obstante, resulta de lo que precede que la mayoría de los productos destinados a luchar contra la caída del cabello y/o a inducir el crecimiento del cabello presentan una posología esclavizante para el paciente ya que la administración debe ser realizada de manera diaria o en dos veces al día. En particular, la posología recomendada para el Minoxidil en la dosis de 2% es una administración de dos veces al día.

Así, un producto de eficacia comparable o superior a la de los productos ya existentes pero administrado menos frecuentemente o sea de manera no diaria o semanal e incluso bimensual presenta una ventaja importante para el paciente en términos de comodidad y seguridad de utilización.

10 Existe, por lo tanto, una verdadera necesidad de identificar un producto con una posología menos esclavizante que no requiere una administración diaria o de dos veces al día para ser también, o incluso más eficaz que los productos de referencia.

15 La firma solicitante ahora se dio cuenta que el Travoprost administrado de manera no diaria permite inducir un crecimiento de los tallos pilosos comparable e incluso superior al obtenido con una administración diaria. En efecto, en los ejemplos presentados, la firma solicitante puso en evidencia de manera sorprendente que el Travoprost administrado en un único tratamiento induce un crecimiento de los folículos pilosos humanos "*in vitro*" comparable al observado después de un tratamiento repetido por el compuesto durante 7 días (véase figuras 1 y 3). Por otra parte, la firma solicitante puso en evidencia también "*in vivo*", de manera sorprendente, que una única administración de Travoprost era más eficaz sobre el crecimiento de los tallos pilosos que administraciones diarias (véase figuras 4 y 5).

20 La invención tiene, por lo tanto, por objeto la utilización de Travoprost en o para la fabricación de una composición; el Travoprost o la composición que se destina por estimular o inducir el crecimiento y/o a disminuir la caída y/o aumentar la densidad y/o a reducir la heterogeneidad del diámetro de los tallos pilosos en el ser humano, destinando dicha composición a ser aplicada según un intervalo de tiempo entre dos aplicaciones superior de 24 horas, tal como se reivindica, e incluye una cantidad de Travoprost comprendida entre 0,005 y 0,01%.

25 Más particularmente, la invención tiene por objeto la utilización del Travoprost para la preparación de un medicamento de aplicación tópico, para estimular o inducir el crecimiento y/o disminuir la caída y/o aumentar la densidad y/o reducir la heterogeneidad del diámetro de los tallos pilosos en el ser humano, caracterizado porque el régimen de administración del medicamento comprende un intervalo de tiempo entre dos aplicaciones superior a 24 horas, tal como se reivindica e incluye una cantidad de Travoprost comprendida entre 0,005 y 0,01%.

30 En el marco de la presente invención los términos posología (de la aplicación de la composición) y régimen de administración son equivalentes.

35 La aplicación se puede efectuar de manera no diaria es decir, cada dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días. Así mismo la presente invención contempla también la aplicación semanal, bisemanal, trisemanal, mensual, bimensual o trimensual.

Los tallos pilosos se eligen preferentemente entre el cabello, los pelos y las pestañas. La composición es un medicamento.

40 Según un primer modo de realización, la composición, más particularmente un medicamento, está destinada a ser aplicada con un intervalo de tiempo entre dos aplicaciones superior a 24 horas tal como se reivindica. En este caso la aplicación tópica ya no se efectúa todos los días (administraciones diarias o de dos veces al día), pero al contrario se efectúa cada dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días y por lo tanto debe ser considerada como que forma parte del campo de la presente invención.

Según otro modo de realización, la composición, más particularmente un medicamento, está destinada a ser aplicada en una aplicación semanal.

45 Según otro modo de realización de la invención, la composición, más particularmente un medicamento, está destinada a ser aplicada dos (bisemanal) o tres veces (trisemanal) por semana.

Según otro modo de realización, la composición, más particularmente un medicamento, está destinada a ser aplicada en una aplicación una vez al mes (mensual).

50 Según otro modo de realización, la composición, más particularmente un medicamento, está destinada a ser aplicada una, dos veces (o bimensual) o tres veces al mes.

En el marco de la presente invención, se puede considerar que se administre la composición, más particularmente un medicamento, varias veces según la escala de tiempo definido (semanal o mensual). El profesional adaptará por lo tanto la duración del tratamiento en función del resultado buscado, pudiendo el tratamiento así extenderse durante

varios meses.

La composición, más particularmente un medicamento, comprende una cantidad de Travoprost, comprendida entre 0,005 y 0,01%.

5 La presente invención se refiere, por lo tanto, a la utilización según Travoprost para la preparación de un medicamento destinado a ser aplicado de manera tópica.

Según un modo de realización preferido, la composición, más particularmente un medicamento, comprende aproximadamente 0,01% de Travoprost y está destinada a ser aplicada en una aplicación tópica.

La composición, más particularmente un medicamento, está preferentemente en forma de una loción, de una crema, de una pomada, de polvo o de un champú o producto para después de champú.

10 Según uno de sus modos de realización, las composiciones están destinadas a prevenir, disminuir o a ralentizar la caída del cabello, en particular, al tratamiento de la alopecia, en particular de la alopecia androgénica.

15 Se revela aquí la utilización cosmética de Travoprost en una composición cosmética de cuidado capilar para el ser humano o para la preparación de una composición capilar para el 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 en el hombre.

Así, se revela aquí un procedimiento cosmético para luchar contra la caída natural del cabello y/o mantener la cabellera en buen estado, que comprende la aplicación tópica del Travoprost, siendo el intervalo de tiempo entre las 2 aplicaciones superior a 24 horas.

20 Otro objeto de la invención es una composición para el tratamiento de la alopecia androgénica, que comprende la aplicación de una composición de cuidado capilar que comprende Travoprost, a un hombre que necesita tal tratamiento, estando dicha composición destinada a ser aplicada con un intervalo de tiempo entre dos aplicaciones superior a 24 horas, tal como se reivindica.

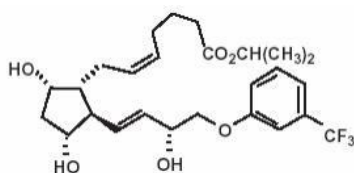
En el marco del tratamiento de la alopecia androgénica, la composición está destinada a ser aplicada cada dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días.

25 Según un modo alternativo de la invención, la composición está destinada a ser aplicada en una aplicación semanal, bisemanal, trisemanal, mensual, bi- o tri-mensual. Dicha composición comprende una cantidad de Travoprost; comprendida entre 0,005 y 0,01%.

30 La presente invención contempla por lo tanto la aplicación no diaria del Travoprost lo que suprime una gran dificultad. La frecuencia de administración es más reducida y así la posología es diferente de lo que habitualmente se describe. Así la aplicación tópica de la composición según la invención se puede efectuar cada dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días. Así mismo la presente invención contempla también la aplicación semanal, bisemanal, trisemanal, mensual, bimensual o trimensual.

35 Pueden también considerarle un tratamiento secuencial en el cual la frecuencia será definida por secuencia de tratamiento. Se puede en este caso prever una primera secuencia de tratamiento con una frecuencia particular (por ejemplo semanal) seguida de una segunda secuencia de tratamiento con una frecuencia diferente (por ejemplo bimensual) tal como, por ejemplo, un tratamiento definido por un profesional a razón de 3 meses con una aplicación de 1 vez por semana, luego 3 meses con una aplicación de una vez al mes. Distintas secuencias son posibles; serán definidas por el profesional caso por caso.

El Travoprost es un análogo de prostaglandina, que responde a la siguiente fórmula:



40 Se trata del 13,14-dihidrofluprostenol isopropil éster conocido también bajo el nombre químico propan-2-il (E)-7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-3,5-dihidroxi-2-[(E)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)-fenoxi]-but-1-enil]-ciclopentil]-hept-5-enoato, conocido también bajo el nombre químico de isopropil (Z)-7-[(1 R, 2 R, 3 R, 5 S)-3,5-dihidroxi-2-[(1 E, 3 R)-3-hidroxi-4-[(α,α,α-trifluoro-m-tolil)-oxi]-1-butenil]-ciclopentil]-5-heptenoato. Los ácidos correspondientes del Travoprost son también utilizables según la invención.

Por "heterogeneidad de los diámetros del cabello" se entiende una gran variación de los diámetros del cabello sobre una misma zona del cuero cabelludo; algún cabello tiene un diámetro fisiológico de 0,05 a 0,1 mm, otros que tienen,

en proximidad inmediata de este cabello, un diámetro disminuido (cabello fino). Así por “reducir la heterogeneidad de los diámetros”, se entiende aumentar el diámetro del cabello fino.

Por “aumentar la densidad pilosa” se propone aumentar el número de tallos pilosos, cabello o pestañas por cm^2 de piel o de cuero cabelludo.

- 5 Por “aplicación tópica”, se entiende una aplicación sobre los fáneros, la piel, en particular, el cuero cabelludo, los pelos y el cabello.

10 Ventajosamente, una composición según la invención comprenderá excipientes adaptados a una administración sobre la zona cutánea o el tallo piloso contemplado, y, en particular, el cuero cabelludo, el cabello, los pelos o las pestañas. El medio en el cual se encontrará el Travoprost según la invención puede ser anhidro o acuoso. La composición comprende por ejemplo un medio fisiológicamente aceptable que puede estar constituido por agua o de al menos un disolvente elegido entre los disolventes orgánicos hidrófilos, los disolventes orgánicos lipófilos, los disolventes orgánicos anfífilos y sus mezclas, en particular, una mezcla de agua y de al menos uno de los disolventes antes citados.

15 Para una aplicación tópica, la composición utilizable según la invención puede estar, en particular, en forma de una solución acuosa, hidroalcohólica o aceitosa o de dispersión del tipo loción o serúm, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida del tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (Ac/Ag) o a la inversa (Ag/Ac) o múltiples, de un polvo libre o compactado a utilizar tal cual o para incorporar en un medio fisiológicamente aceptable, o de suspensiones o emulsiones de consistencia suave del tipo crema o gel acuoso o anhidro, o también de microcápsulas o micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Se puede presentar en forma de ungüento, de tinte, de crema, de pomada, de polvo, de timbre, de tampón impregnado, de solución, de emulsión o de dispersión vesicular, de loción, de gel, de pulverizador, de suspensión, de champú, de aerosol o de espuma. Puede ser anhidro o acuoso. Puede también consistir en preparaciones sólidas que constituyen jabones o pastillas de limpieza. Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.

25 La composición utilizable según la invención puede en particular consistir en una composición para cuidados capilares, y, en particular, un champú o un producto para después de champú en particular de aplicación bi- o tri-semanal o semanal, una loción para el marcado del cabello, una loción de tratamiento, una loción de cuidado capilar por ejemplo de aplicación cada dos días o bisemanal, una crema o un gel fijador para el cabello, lociones restructurantes para el cabello, una mascarilla, etc.

30 La composición cosmética útil en la invención es preferentemente una crema, una loción capilar, un champú o un producto para después de champú, una máscara capilar o para pestañas.

Para una aplicación sobre las pestañas o los pelos, la composición según la invención se puede presentar en forma de una máscara, pigmentada o no pigmentada, a ser aplicada con cepillo o con peine sobre las pestañas, las cejas, el cabello, o también sobre los pelos de la barba o del bigote.

35 Las cantidades de los distintos constituyentes de las composiciones utilizables según la invención son las clásicamente utilizadas en los ámbitos en cuestión.

La fase acuosa contiene agua y eventualmente un ingrediente miscible en cualquier proporción en agua como en los alcoholes inferiores en C1 a C8 tal como el etanol, el isopropanol, los polioles tales como el propilenglicol, el glicerol, el sorbitol o también la acetona o el éter.

40 Cuando la composición utilizable según la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir de 2 a 80%, en particular, de 5% a 80% en peso, y preferentemente de 5% a 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Los aceites, las ceras, los emulsionantes y los co-emulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se eligen entre los clásicamente utilizados en el ámbito cosmético. El emulsionante y el co-emulsionante están presentes, en la composición, en una proporción que va de 0,1% a 30% en peso, en particular, de 0,3% a 30% en peso, preferentemente de 0,5 a 20% en peso, y aún mejor de 1 a 8% con respecto al peso total de la composición. La emulsión puede, además contener vesículas lipídicas y, en particular, liposomas.

45 Cuando la composición utilizable según la invención es una solución o un gel aceitoso, la fase grasa puede representar más de un 90% del peso total de la composición.

50 Ventajosamente, la composición comprende microesferas, nanoesferas, liposomas, oleosomas o nanocápsulas, en los cuales se encapsula el Travoprost. Se describen ejemplos de tales formulaciones, en particular, en las patentes, europeas nº 375520, 447318, 557489, internacional nº 97/12602, europea nº 1151741 o de EE.UU. nº 5.914.126.

A título de ejemplo, los microesferas se podrán preparar según el método descrito en la solicitud de patente europea nº 0375520,

Los nanoesferas se pueden presentar en forma de suspensión acuosa y pueden ser preparadas según los métodos descritos en las solicitudes de patente francesa nº 0015686 y 0101438.

Los oleosomas consisten en una emulsión de aceite en agua formada por glóbulos aceitosos provistos de una capa de cristal líquido laminar dispersado en una fase acuosa (véase las solicitudes de patente europea nº 0641557 y 0705593).

5 El Travoprost se puede también encapsular en nanocápsulas que consisten en una capa laminar obtenida a partir de un tensioactivo de silicona tal como se describe en la solicitud de patente europea nº 0780115; los nanocápsulas se podrán también preparar a base de poliésteres sulfónico hidrodispersibles según por ejemplo la técnica descrita en la solicitud de patente francesa nº 0113337

10 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 mejor de 5% a 99,9% y de 8% a 80%.

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

15 La composición útil en la invención puede contener también adyuvantes habituales en el ámbito cosmético, tales como los gelificantes o espesantes hidrófilos o lipófilos, los aditivos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los absorbentes de olor, los electrólitos, los neutralizantes, los agentes bloqueadores de U.V. tales como los filtros solares, los polímeros filmógenos, los activos cosméticos y farmacéuticos de acción beneficiosa para la piel o los tallos pilosos y las materias colorantes, solubles o no soluble en el medio. Las cantidades de estos distintos adyuvantes son las clásicamente utilizadas en el ámbito cosmético, y, en particular, de 0,01 a 50% del peso total de la composición, por ejemplo de 0,01% a 20%, en particular, inferior o igual a 10% del peso total de la composición, y en particular superior o igual a 0,1%. Estos adyuvantes, según su naturaleza, se pueden introducir en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las esférulas, vesículas o microesferas lipídicas, tales como los liposomas.

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

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

30 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 trigo), los aceites animales (perhidroescualeno), los aceites de síntesis (aceite de Purcellin, ésteres de ácidos grasos), los aceites o ceras de silicona (polidimetilsiloxanos lineales o cíclicos, ciclometicona, feniltrimeticona) y los aceites fluorados (perfluoropolíéteres), las ceras de abeja, de candelilla, carnauba o parafina. Se puede añadir a estos aceites y ceras de alcoholes grasos y ácidos grasos libres (ácido esteárico, linoleico, linoléico).

35 Como emulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar por ejemplo el estearato o laurato de glicerol, los estearatos u oleatos de sorbitol, los alquil dimeticona copoliol (con alquilo ≥ 8) y sus mezclas; el estearato u oleato de sorbitol polioxi-etilénado, por ejemplo el polisorbato 60 y la mezcla de PEG-6/PEG-32/Glicol Estearato vendido bajo la denominación de Tefose TM 63 por la sociedad Gattefosse, el monoestearato o monolaurato de polietilenglicol, los dimeticona copoliol y sus mezclas.

40 Como disolventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, en particular, el etanol y el isopropanol, el propilenglicol.

45 Como gelificantes hidrófilos utilizables en la invención, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (Carbomer), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliácridamidas, los polisacáridos tales como el hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas, y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas tales como las Bentones TM, las sales metálicas de ácidos grasos tales como los estearatos de aluminio y la sílice hidrófoba, etilcelulosa y polietileno.

De aquí en adelante del texto, y excepto indicación contraria, las cantidades de los distintos ingredientes de la composición se dan en porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición.

Una composición preferida útil en la invención es una composición que se debe aplicar sobre el cuero cabelludo.

50 Según un modo de realización ventajoso, estas composiciones comprenden por otro lado al menos un agente beneficioso para el cabello tales como, en particular, las siliconas, los aceites vegetales, animales, minerales o de síntesis, las ceras, las ceramidas, las pseudoceramidas, los polímeros catiónicos, los filtros solares y las vitaminas.

Las siliconas utilizables de acuerdo con la invención son en particular poliorganosiloxanos insolubles en la composición y se pueden presentar en forma de aceites, de ceras, de resinas o de gomas.

Los organopolisiloxanos se definen con más detalle en la obra de Walter NOLL "Chemistry and Technology of Silicones" (1968) Academie Press. Pueden ser volátiles o no volátiles.

5 El Travoprost es preferentemente el único principio activo para favorecer el crecimiento y/o limitar la caída del cabello. Sin embargo se puede también asociar a otros compuestos activos para favorecer el crecimiento y/o limitar la caída del cabello.

10 Estos compuestos se pueden, en particular, elegir entre los inhibidores de lipoxigenasa tales como se describen en la solicitud de patente europea nº 648488, los inhibidores de bradiquinina descritos, en particular, en la solicitud de patente europea nº 845700, las prostaglandinas y sus derivados, en particular, las descritas en las solicitudes de patentes internacionales nº 98/33497, 95/11003 y japonesas nº 97-100091 y 96134242, las agonistas o antagonistas de los receptores de las prostaglandinas, los análogos no prostanoicos de prostaglandinas tales como se describen en las solicitudes de patentes europeas nº 1175891 y 1175890, e internacionales nº 01/74307, 01/74313, 01/74314, 01/74315 y 01/72268.

15 Agentes que favorecen el crecimiento del cabello pudiendo estar presentes en las composiciones según la invención incluyen los vasodilatadores, los antiandrógenos, las ciclosporinas y sus análogos, los antimicrobianos, los antifúngicos, los antiinflamatorios a excepción de los inhibidores selectivos de la prostaglandina H sintasa 1 o COX-1, los trisosterpenos, solos o en mezcla.

20 El vasodilatadores tales como los agonistas de los canales potasio que incluyen el Minoxidil y sus derivados, el aminexil y sus derivados tales como los compuestos descritos en las patentes de EE.UU. nº 3.382.247, 5.756.092, 5.772.990, 5.760.043, 5.466.694, 5.438.058 y 4.973.474, el cromakalim y el diazóxido o el nicorandil pueden así estar presentes en las composiciones.

25 Los antiandrógenos utilizables incluyen, en particular, los inhibidores de 5 alfa reductasa, tal como el finasteride y los compuestos descritos en la patente de EE.UU. nº 5.516.779, el acetato de ciprosterona, el ácido azelaico, sus sales y sus derivados y los compuestos descritos en la patente de EE.UU. nº 5.480.913, el flutamida y los compuestos descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.411.981, 5.565.467 y 4.910.226, de Rusia nº 58841 y el Casodex.

30 Los compuestos antimicrobianos se pueden elegir entre los derivados del selenio, el ketoconazol, el octopirox, el triclocarbán, el triclosán, la piritiona de zinc, el itraconazol, el ácido asiático, el hinokitiol, la mipirocina, y los compuestos descritos en la solicitud de patente europea nº 680745, el clorhidrato de clinicina, el peróxido de benzoilo o benzil y la minociclina. Los antiinflamatorios se podrán elegir entre los inhibidores específicas de Cox-2 tales como, por ejemplo, el NS-398 y el DuP-697 (B. Batistini et al, DN & P 1994; 7(8): 501-511) y/o los inhibidores de los lipoxigenasas, en particular, de 5-lipoxigenasa tales como, por ejemplo, el zileuton (F. J. Alvarez y R. T. Slade, Pharmaceutical Res. 1992; 9(11): 1465-1473).

35 Otros compuestos activos para favorecer el crecimiento y/o limitar la caída del cabello presentes en las composiciones se podrán también elegir en el grupo que incluye el 6-O-[(9Z, 12Z)-octadec-9,12-dienoil] hexapiranosas tales como se describe en las solicitudes de patentes francesas nº 027293 y 0212828, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol, oestradiol y, en particular, el 17- α -oestradiol o el 17- β -oestradiol, maleato de clorfeniramina, los derivados de clorofilina, colesterol, cisteína, metionina, nicotinato de bencilo, mentol, aceite de menta piperita, pantotenato de calcio, pantenol, resorcinol, los inhibidores de la proteína kinasa C, los activadores de la prostaglandina H sintasa 1 o COX-1 tales como se describe en la solicitud de patente francesa nº 2732597 los inhibidores de la glicosidasa, los inhibidores de la glicosaminoglicanasa, los ésteres de ácido piroglutámico, los ácidos hexosacarídicos o acil-hexosacarídico, etilenos aril substituidos, los aminoácidos N-acilados, los flavonoides, los derivados y análogos de la ascomicina, los antagonistas de la histamina, los triterpenos tales como el ácido ursólico y los compuestos descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.529.769, 5.468.888 y 5.631.282, las saponinas, los inhibidores de proteoglicanasa, los agonistas y antagonistas de estrógenos, pseudoterinas, los citokinas y los promotores de factores de crecimiento, los inhibidores de IL-1 o de IL-6, los promotores de IL-10, los inhibidores de TNF, las vitaminas, tales como la vitamina D, los análogos de la vitamina B12 y el pantotenol, los hidroxiácidos, benzofenonas, los ácidos grasos esterificados tales como se describen en las solicitudes de patentes francesas nº 027293 y 0212828 y la hidantoína.

50 Según un modo de realización ventajoso de la invención, el Travoprost se asocia a otro compuesto activo para favorecer el crecimiento y/o limitar la caída del cabello, tal como un compuesto elegido entre las prostaglandinas, en particular, la prostaglandina PGE1, PGE2, sus sales, sus ésteres, sus análogos y sus derivados, en particular, los descritos en las solicitudes de patentes internacionales nº 98/33497, 95/11003, japonesas nº 97-100091 y 96134242, en particular, los agonistas de los receptores de las prostaglandinas. Puede, en particular, contener al menos un compuesto tales como los agonistas (bajo forma ácida o bajo forma de un precursor, en particular, bajo forma éster) del receptor de la prostaglandina F2 alfa (FP-R) al ejemplo del latanoprost, del fluprostenol, del cloprostenol, del bimatoprost, de la unoprostona, los agonistas (y sus precursores, en particular, los ésteres) de los receptores de la prostaglandina E2 (EP1-R, EP2-R, EP3-R, EP4-R) tal como el 17 fenilo PGE2, el viprostol, el butaprost, el misoprostol, la sulprostona, el 16,16 dimetilo PGE2, 11 desoxi-PGE1, el 1 desoxi PGE1, los agonistas y sus precursores, en particular, los ésteres del receptor de la prostaciclina (IP) tal como el cicaprost, el iloprost, la

5 isocarbaciolina, el beraprost, los agonistas y sus precursores, en particular, los ésteres del receptor de la prostaglandina D2 tal como el BW245C ((4S)-(3-[(3R, S)-3-ciclohexil-3-isopropil]-2,5-dioxo)-4-imidazolidina-ácido heptanoico), el BW246C ((4R)-(3-[(3R, S)-3-ciclohexil-3-isopropil]-2,5-dioxo)-4-imidazolidina ácido heptanoico), los agonistas y sus precursores, en particular, los ésteres del receptor a los thromboxanos A2 (TP) tal como el I-BOP ([1S-[1a, 2a (Z), 3b (1E, 3S), 4a]]-7-[3-[3-hidroxi-4-[4-(iodofenoxi)-1-butenil]-7-oxabicyclo-[2.2.1]-hept-2-il]-5-ácido heptanoico).

10 Según otro modo de realización, la composición útil según la invención comprende, además del Travoprost, ventajosamente al menos un inhibidor de la 15-PGDH y/o al menos una prostaglandina o un derivado de prostaglandina tal como, por ejemplo, las prostaglandinas de la serie 2 de los cuales, en particular, PGF 2 alfa y PGE 2 bajo forma salinas o bajo forma de precursores, en particular, de los ésteres (ejemplo los isopropil ésteres), sus derivados tales como el 16,16 dimetil PGE2, el 17 fenil PGE2, el 16,16 dimetilo PGF2 alfa, el 17 fenil PGF2 alfa las prostaglandinas de la serie 1 tal como la 11 desoxi prostaglandina E1, el 1 desoxi prostaglandina E1 bajo forma salinas o ésteres, sus análogos, en particular, el latanoprost, el fluprostenol, la unoprostona, el bimatoprost, el cloprostenol, el viprostol, el butaprost, el misoprostol, sus sales o sus ésteres.

15 De manera preferida, la composición contiene al menos un agonista del receptor FP tal como se describe por ejemplo en la solicitud de patente internacional nº 03/009820 o un agonista prostanoico o no prostanoico de los receptores EP2 y/o EP4, en particular, tal como se describe en la solicitud de patente europea nº 1175892.

20 Las composiciones útiles en la invención pueden también contener agentes aceleradores de penetración. Estos compuestos se conocen por el experto en la técnica y mejoran el paso de los agentes hacia el lugar de acción; estarán clásicamente presentes en las composiciones en concentraciones superiores o iguales a 0,01%, en particular, de 0,1 a 20% y preferentemente de 0,1 a 5% en peso con respecto al peso total de la composición. Compuestos de este tipo utilizables son por ejemplo la urea y los compuestos citados en la solicitud de patente internacional nº 01/74313.

Los ejemplos que siguen están destinados a ilustrar la invención.

25 **Leyendas de las figuras:**

La figura 1 es un gráfico que compara el efecto del Travoprost ácido a 1 µM después de un tratamiento único en el momento del cultivo y después del tratamiento repetido durante 7 días a lo largo del tallo piloso de folículos pilosos humanos en supervivencia (expresada en mm) en función del tiempo.

30 La figura 2 es un gráfico que compara el efecto del Travoprost ácido de 1 µM después de un tratamiento único en el momento del cultivo y después del tratamiento que dura 7 días a lo largo del tallo piloso de folículos pilosos humanos en supervivencia representado por la superficie bajo la curva de J0 a J7.

La figura 3 es un gráfico que muestra el análisis estadístico del experimento descrito en la figura 1. El análisis estadístico se realiza comparando el efecto del Travoprost ácido de 1 µM en el DMSO después del tratamiento único y repetido con respecto al grupo vehículo tratado por el DMSO a 0,1%.

35 $P > 0,05 = \text{NS}; 0,01 < p < 0,05 = *; 0,001 < p < 0,01 = **; p < 0,001 = ***$

La figura 4 es un gráfico que compara el efecto sobre la evolución del crecimiento del pelo en el ratón C57BL/6 del vehículo etanol en administración repetida diaria durante 21 días, de Minoxidil a 2,5% en administración repetida diaria durante 21 días, de Travoprost 0,01% en administración repetida diaria durante 5 días consecutivos y de Travoprost 0,01% en única administración.

40 La figura 5 es un gráfico que compara el efecto sobre la evolución del crecimiento del pelo en el ratón C57BL/6 expresado por la superficie bajo la curva del vehículo etanol en administración repetida diaria durante 21 días, de Minoxidil a 2,5% en administración repetida diaria durante 21 días, de Travoprost 0,01% en administración repetida diaria durante 5 días consecutivos y de Travoprost 0,01% en una única administración.

$P > 0,05 = \text{NS}; 0,01 < p < 0,05 = *; 0,001 < p < 0,01 = **; p < 0,001 = ***.$

45 **EJEMPLOS:**

Ejemplo 1: Folículos pilosos humanos en supervivencia

1.- MÉTODOS:

50 Los folículos pilosos humanos se disecan conservando el bulbo y las vainas conjuntivas y epiteliales intactos con el fin de cultivarlos en un medio conveniente que permite garantizar el crecimiento del folículo "ex vivo" conservando al mismo tiempo la integridad de su estructura en fase de crecimiento o anágena (Stenn, Ann N Y Acad SCI. 1991 Dec 26; 642: xi-xiii). El crecimiento de los folículos pilosos "in vitro" se evalúa entonces con la ayuda de la medida del alargamiento de la vaina interna.

A°/ Organocultivo:

5 Los folículos pilosos humanos de tipo "terminal" se aíslan a partir de una extracción de piel procedente de cirugía facial (lifting). Para eso, la piel se corta en trozos de 5x5 mm aproximadamente. El hypoderma se separa del corión utilizando una cuchilla de escalpelo. Los folículos pilosos se aíslan de la parte hipodérmica bajo lupa binocular con la ayuda de pinzas finas. Sólo los folículos pilosos en fase de crecimiento con un bulbo y vainas conjuntivas y epiteliales intactas se conservan para el estudio.

10 Se incuban los folículos pilosos así aislados a 37°C en una atmósfera húmeda (5% de CO₂ y 95% de aire) y se cultivan de manera individual en suspensión durante 7 días en el medio de William's E y se suplementan con 2 mM de L-Glutamina, 10 µg/ml de insulina, 10 ng/ml de hidrocortisona y 1% de antibióticos/antimitóticos. El medio de cultivo se renueva cada 2 ó 3 días.

B°/ Tratamiento:

Se conserva el Travoprost bajo su forma ácida se recoge en el DMSO a la concentración de 10⁻² M y se conserva a - 20°C hasta su utilización.

15 Los folículos pilosos en supervivencia son tratados por el vehículo DMSO a la concentración final de 0,1% o por el Travoprost ácido en la concentración de 1 µM en el DMSO (concentración final de DMSO también a 0,1%). Para cada condición, se tratan 22 folículos pilosos individualmente a raíz del cultivo a J0, En el caso de un tratamiento repetido, el Travoprost ácido a 1 µM en el DMSO se renueva en el momento del cambio de medio y esto durante 7 días. En el caso de un único tratamiento, el Travoprost ácido a 1 µM en el DMSO se añade en el medio de cultivo una sola vez al cultivo.

20 C°/ Medida del crecimiento de los folículos pilosos "in vitro":

El crecimiento de los folículos pilosos viene determinado por la medida del alargamiento del tallo piloso del día J0 al día J7. El alargamiento del tallo piloso se analiza utilizando el programa informático de análisis de imagen Tina. Las medidas se realizan sobre los folículos pilosos aislados a los días J0, J3, J5 y J7.

D°/ Análisis estadístico

25 Para un folículo piloso:

- Se considera la longitud media post J0 (por definición: la media de las longitudes medidas en los días que siguientes a J0)
- La longitud media post J0 es una función:
 - De la longitud inicial a J0
 - Del grupo de tratamiento
 - Otros factores vinculados a la variabilidad tecnológica o biológica
- Se quiere estimar el efecto del tratamiento y asociarle una significatividad - probabilidad que el nivel estimado de efecto pueda ser el fruto de la casualidad, es decir, en la hipótesis (denominada "nula") donde no hay efecto real.

35 A. Filtrado preliminar: los folículos pilosos que presentan una morfología "sospechosa" al final del estudio se excluyen del análisis. En este ejemplo de estudio, se retiraron 15 folículos (todos los grupos confundidos) pilosos de cada 66 puestos en cultivo.

B. Modelo estadístico: se supone que la longitud media post J0 es la suma de cuatro componentes:

- El efecto "natural" del tiempo sobre el alargamiento del tallo piloso en presencia de DMSO.
- El efecto complementario en presencia del producto (que puede ser positivo o negativo).
- Un efecto proporcional a la longitud inicial (longitud a J0). El coeficiente de proporcionalidad puede ser dependiente del grupo.
- Un efecto aleatorio vinculado a la variabilidad tecnológica o biológica.

C. Ensayo de Anova robusto

45 Algunas medidas denominadas "aberrantes" pueden perturbar mucho la estimación de los efectos del modelo. Se aplica un método de ANOVA robusto frente a estas medidas: "LTS" (acrónimo de la expresión inglesa Least

Trimmed Squares). El principio del método LTS es el siguiente:

1. Se define al principio una proporción fija p_0 de observaciones que se desea ignorar en la estimación de los efectos ($p_0 = 10\%$) entre todas las observaciones presentes independientemente del tratamiento (observaciones del estudio entero). Se anota n_0 el número de observaciones correspondiente.
- 5 2. Se selecciona aleatoriamente n_0 puntos que se excluyen del proceso de estimación.
3. Se estiman los parámetros (efectos) del modelo.
4. Entre las observaciones, excluidas y no excluidas, se identifican las n_0 observaciones que son los menos predichas por el modelo.
- 10 5. Las n_0 observaciones menos predichas encontradas en la etapa 4, se excluyen a su vez del proceso de estimación.
6. Volviendo de nuevo a la etapa 3 (estimación) hasta que las observaciones excluidas en la etapa 5 no experimenten cambios ("convergencia").

Hay que tener en cuenta que el método de exclusión es completamente independiente de la cuestión planteada (efecto significativo del tratamiento).

- 15 Habida cuenta de la selección aleatoria efectuada en la etapa 2 del proceso LTS, la solución (en términos de puntos excluidos después de la convergencia) no es generalmente única. En consecuencia, la estimación de los efectos del modelo depende de la selección aleatoria inicial.

20 Se repite un gran número de veces (200) el proceso LTS partiendo de selecciones aleatorias diferentes. Entre los 200 modelos encontrados, se elige el que minimiza la diferencia entre los coeficientes de proporcionalidad asociados a cada uno de los grupos que une la longitud inicial con la longitud media post J0 (optimización del paralelismo). Este proceso de optimización del paralelismo garantiza que el efecto aditivo del tratamiento es idéntico cualquiera que sea la longitud inicial del folículo (no hay interacción significativa entre tratamiento y pendiente de la línea recta.)

Este proceso permitió la exclusión de 6 folículos sobre un total de 51 folículos utilizados en el análisis estadístico.

D. Ensayos inferenciales

- 25
- Para cada uno de los grupos tratados, se ensaya la significatividad del efecto complementario del producto con respecto al grupo control (construcción de los contrastes: Efecto (Tratado i) - Efecto (Control) para cada grupo tratado i).
 - La significatividad es ajustada por el número de ensayos efectuados (= número de grupos tratados).

2.- RESULTADOS:

30 Para cada tratamiento, el alargamiento se expresa en mm acumulados desde el día J0 [media +/- SEM (n = 22 a J0)]. La superficie bajo la curva (la suma de las longitudes totales de cada folículo piloso) se calcula también del día J0 a J7 para cada condición [media +/- SEM (n = 22 a J0)].

35 Los resultados presentados en las figuras 1 y 2 y resumidos en la tabla siguiente ponen de manifiesto que tal como se describe en la literatura, el alargamiento de los folículos pilosos después del tratamiento por el vehículo DMSO es próximo a 0,15 mm al día. Un único tratamiento por el Travoprost ácido en la concentración de 1 μM en el DMSO induce un alargamiento del tallo piloso de los folículos pilosos humanos en supervivencia superior al obtenido con el vehículo DMSO. Este efecto aparece a partir del tercer día de tratamiento. La cinética y la amplitud de respuesta observada después de un único tratamiento en el momento del cultivo por el Travoprost ácido a 1 μM en el DMSO es comparable a la obtenida después de un tratamiento repetido durante los 7 días de cultivo.

40 Los resultados del análisis estadístico presentado en la figura 3 ponen de manifiesto que el efecto inductivo del Travoprost después de tratamiento único o repetido es significativamente diferente del observado con el vehículo DMSO.

Tratamiento	Alargamiento a J7 (mm)	AUC (J0-J7)	Significatividad
DMSO	0,82	4,60	
Travoprost a 1 μM en tratamiento repetido	1,23	5,82	*
Travoprost a 1 μM en un único tratamiento	1,27	5,83	**

3.- CONCLUSIÓN:

5 Este ejemplo demuestra que el Travoprost en tratamiento repetido induce de manera significativa el crecimiento de los folículos pilosos humanos "in vitro". De manera sorprendente, este ejemplo pone de manifiesto también que el Travoprost en tratamiento único induce el crecimiento de los folículos pilosos de manera similar, en términos de cinética y amplitud de respuesta, que el Travoprost en tratamiento repetido.

Este resultado indica que un tratamiento repetido en el Hombre, es decir, diario, no sería indispensable para estimular o inducir el crecimiento de los folículos pilosos.

El efecto del Travoprost se evaluó por lo tanto en el modelo de crecimiento del pelo en el ratón C57BL/6 con el fin de validar estos resultados "in vivo".

10 **Ejemplo 2: Modelo de crecimiento del pelo en el ratón C57BL/6:**

1.- MÉTODOS:

Los ratones C57BL/6 representan un modelo especialmente útil para el estudio del crecimiento piloso:

15 En los ratones C57BL/6 el pelaje es negro. A nivel del tronco de los animales, los melanocitos están presentes exclusivamente en los folículos pilosos y se correlaciona estrictamente la producción de pigmento a la fase anágena del ciclo piloso (Slominski A y Paus R., J. Invest. Dermatol. 10: 90S-97S, 1993).

En los ratones jóvenes, los ciclos pilosos no están en fase sobre todos los cuerpos sino se sincronizan a nivel de una región según una onda rostrocaudal (Hale P. A. and Ebling F. J., J. Exp. Zool., 191: 49-62). En 42 días, los folículos pilosos de la región dorsal entran en fase telógena. (Chase HB. Physiol Rev 34: 113-126, 195).

20 Así por lo tanto, después de esquilado y afeitado de la espalda de los ratones C57BL/6 maduros de 42 días, el crecimiento se puede visualizar fácilmente antes de que los tallos pilosos aparezcan en la superficie por el aspecto gris que la piel toma. El tiempo que tarda la aparición del color gris de la piel y el tiempo que tarda la aparición de los tallos pilosos después de esquilado y el afeitado representan criterios que dan cuenta de la velocidad de entrada del folículo piloso en fase anágena y de la velocidad de crecimiento del tallo piloso. Estos dos criterios se utilizarán por lo tanto para evaluar la actividad de los compuestos ensayados sobre el crecimiento piloso.

25 A°/ Modelo:

Los ratones, C57BL/6, machos son maduros con una edad de 42 días al principio del estudio. Se forman los grupos por 10 animales.

30 En el día J0, la espalda de los animales se esquila con una maquinilla de esquilar "minicut" provista de un cabezal (conservación de 4 mm de tallo piloso) y afeitado con una maquinilla de afeitado Braun. Veinticuatro horas después del esquilado y el afeitado, al día J1 del estudio, se efectúa una observación clínica y sólo se selecciona para la puesta en estudio a los ratones que presentan una piel uniformemente rosada, e indemne de lesiones cutáneas.

El estudio se efectúa en 21 días.

Día de los estudio	Acciones
J-5	Recepción de los animales y su puesta en aclimatación
J0	Anestesia, esquilado y afeitado de los animales
J1	Selección, randomización y puesta en estudio de los animales
J1 a J21	Tratamiento en la zona esquilada y afeitada
J1 a J22	Observaciones clínicas
J1 a J21	Evaluación del crecimiento piloso
J22	eutanasia de los animales

El crecimiento piloso se evalúa según los criterios definidos en:

Resultados	Aspecto clínico
0	Piel uniformemente rosada
1	Aparición de manchas de color gris sobre la superficie esquilada y afeitada

- 2 Aparición de los primeros tallos pilosos sobre la superficie esquilada y depilada
- 3 Color gris sobre el conjunto de la superficie esquilada y depilada
- 4 Presencia de tallos pilosos sobre el conjunto de la superficie esquilada y depilada
- 5 Crecimiento uniforme de los pelos entre la superficie esquilada/depilada y la superficie no depilada

B°/ Tratamiento:

El Minoxidil en solución en el etanol a 2,5% se utiliza como control positivo del crecimiento del pelo.

El Travoprost bajo su forma isopropil éster se utiliza a 0,01% en solución en el etanol.

5 El Travoprost, el Minoxidil y el vehículo se administran por vía tópica con la ayuda de una pipeta, a razón de 50 µl por aplicación.

El Minoxidil y el vehículo se administran de manera diaria repetida del día 1 al día 21 del estudio. Se efectúan dos tratamientos diferentes con el Travoprost: un primer grupo que recibe una única administración al día 1 del estudio, un segundo grupo que recibe cinco administraciones repetidas diarias y consecutivas del día 1 al día 5 del estudio.

C°/ Evaluación del crecimiento y Análisis estadístico:

10 Los cálculos siguientes se efectúan:

- Media ± esm de los resultados al día para cada grupo tratado.
- Superficies bajo la curva (AUC) de los resultados de crecimiento por animal de J1 a J22.
- Media ± esm de las AUC por grupo de tratamiento.
- Porcentaje de aumento de las AUC para cada grupo tratado versus el grupo vehículo.

15 La AUC se obtiene efectuando la suma de las superficies de los rectángulos entre el primero y el último día del estudio. Se comparan los diferentes grupos de tratamientos con el grupo vehículo sobre este parámetro por medio de un ensayo t de Student.

2.- RESULTADOS:

20 Los resultados presentados en las figuras 4 y 5 y en la tabla de resultados siguiente ponen de manifiesto que el Minoxidil en administración diaria repetida durante 21 en la dosis de 2,5% acelera el crecimiento del pelo con respecto al vehículo etanol. De manera sorprendente, una administración única de Travoprost a 0,01%, acelera significativamente el crecimiento del pelo con respecto al vehículo con una amplitud de respuesta (31%) idéntica a la obtenida después de tratamiento diario repetido por Minoxidil a 2,5% (30%).

25 Contra todo lo esperado, administraciones repetidas diarias y consecutivas durante 5 días de Travoprost a 0,01% no aceleran el crecimiento de los pelos.

Tratamiento	Crecimiento del pelo versus etanol ΔAUC (J1-J22)	p Valor (ensayo T de Student)	Significatividad
Minoxidil a 2,5% administraciones diarias repetidas (21 días)	+ 34%	0,035	*
Travoprost a 0,01% administraciones repetidas diarias (5 días)	+ 7%	0,506	NS
Travoprost a 0,01% administración única	+ 31%	0,011	**

3.- CONCLUSIÓN:

Este segundo ejemplo demuestra, de manera sorprendente, que el Travoprost después de una administración única acelera significativamente el crecimiento del pelo en el ratón "in vivo". Este efecto es comparable al observado con el

compuesto de referencia Minoxidil utilizado en administración diaria repetida. No obstante, contra todo lo esperado, el Travoprost utilizado en administraciones repetidas diarias consecutivas durante 5 días, es menos eficaz sobre el crecimiento del pelo "*in vivo*". Una única administración de Travoprost "*in vivo*" es por lo tanto más eficaz sobre la inducción del crecimiento de los folículos pilosos que una administración repetida diariamente.

5 Los ejemplos 1 y 2 ponen de manifiesto por lo tanto que el Travoprost induce el crecimiento del folículo piloso "*in vitro*" e "*in vivo*" de manera comparable o incluso más eficaz después de la administración única que la diaria repetida.

10 El conjunto de estos trabajos permite apoyar la utilización de Travoprost en el Hombre siguiendo una posología adaptada, a saber una aplicación no diaria según la presente invención, que permite una eficacia máxima del compuesto para obtener un estímulo o inducción del crecimiento de los folículos pilosos.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Utilización del Travoprost para la preparación de un medicamento para estimular o inducir el crecimiento y/o disminuir la caída y/o aumentar la densidad y/o reducir la heterogeneidad del diámetro del cabello y/o de los pelos en el ser humano, caracterizado porque el régimen de administración del medicamento comprende un intervalo de tiempo entre dos aplicaciones superior a 24 horas, y se elige entre una aplicación cada dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días, una aplicación semanal, una aplicación bi- o tri-semanal, una aplicación mensual, o una aplicación bi- o tri-mensual, y porque el medicamento comprende una cantidad de Travoprost comprendida entre 0,005 y 0,01%.
- 2.- Utilización según la reivindicación 1, en la cual el medicamento está destinado a ser aplicado de manera tópica.
- 10 3.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la cual el medicamento está en forma de una loción, de una crema, de una emulsión, de una pomada, de una máscara, de un polvo o de un champú o de un producto para después del champú.
- 15 4.- Travoprost para utilización en un método de tratamiento de la alopecia androgénica, caracterizado porque una composición de cuidado capilar que comprende Travoprost, se aplica a un hombre que necesita tal tratamiento, estando dicha composición destinada a ser aplicada con un intervalo de tiempo entre dos aplicaciones superior a 24 horas, y elegido entre una aplicación cada dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días, una aplicación semanal, bisemanal, trisemanal, mensual, bi- o tri-mensual, y comprende una cantidad de Travoprost comprendida entre 0,005 y 0,01%.

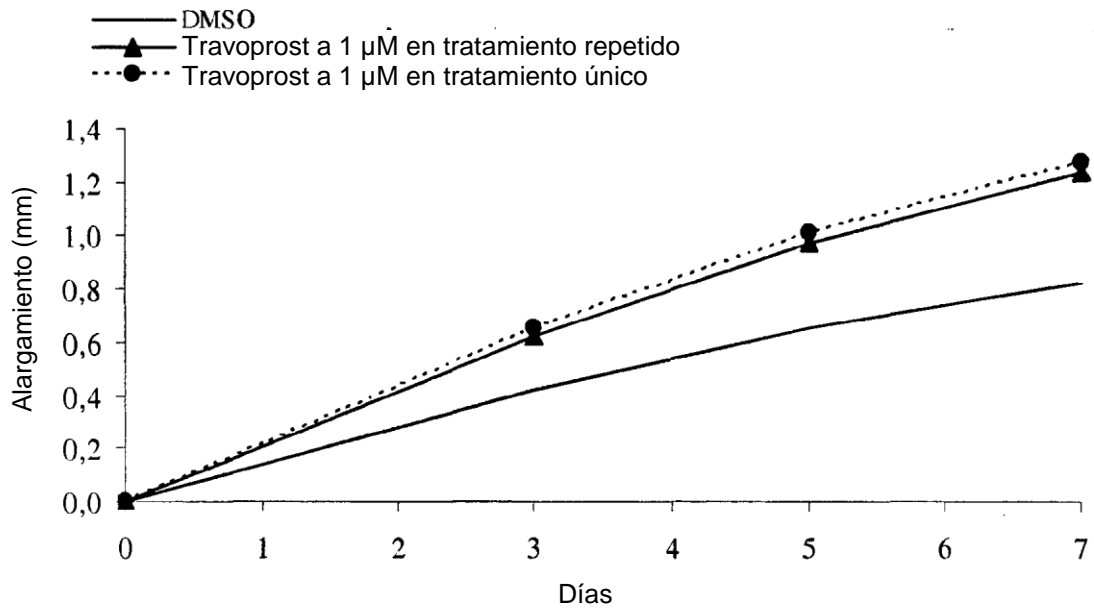


Figura 1

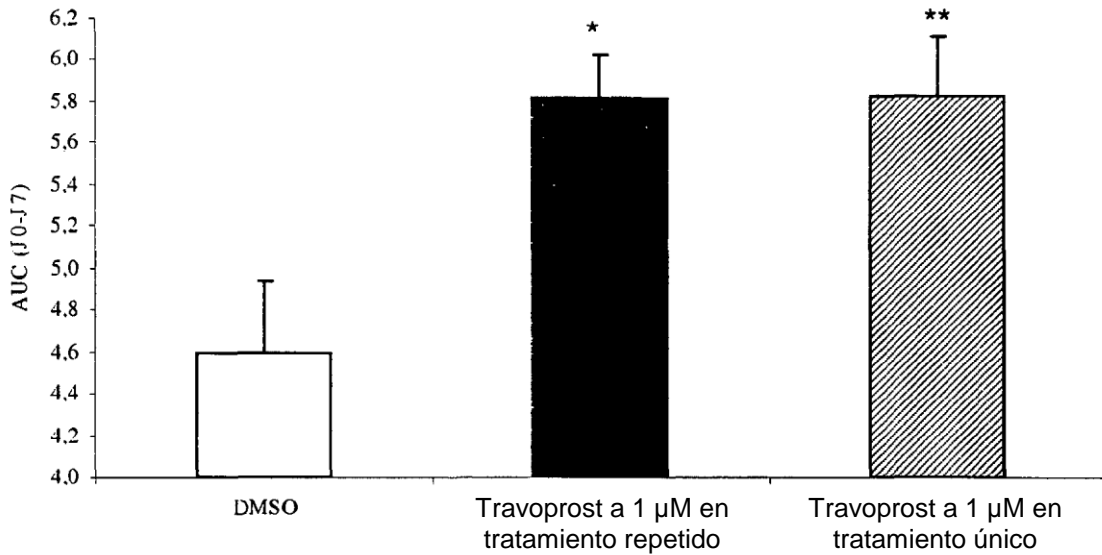
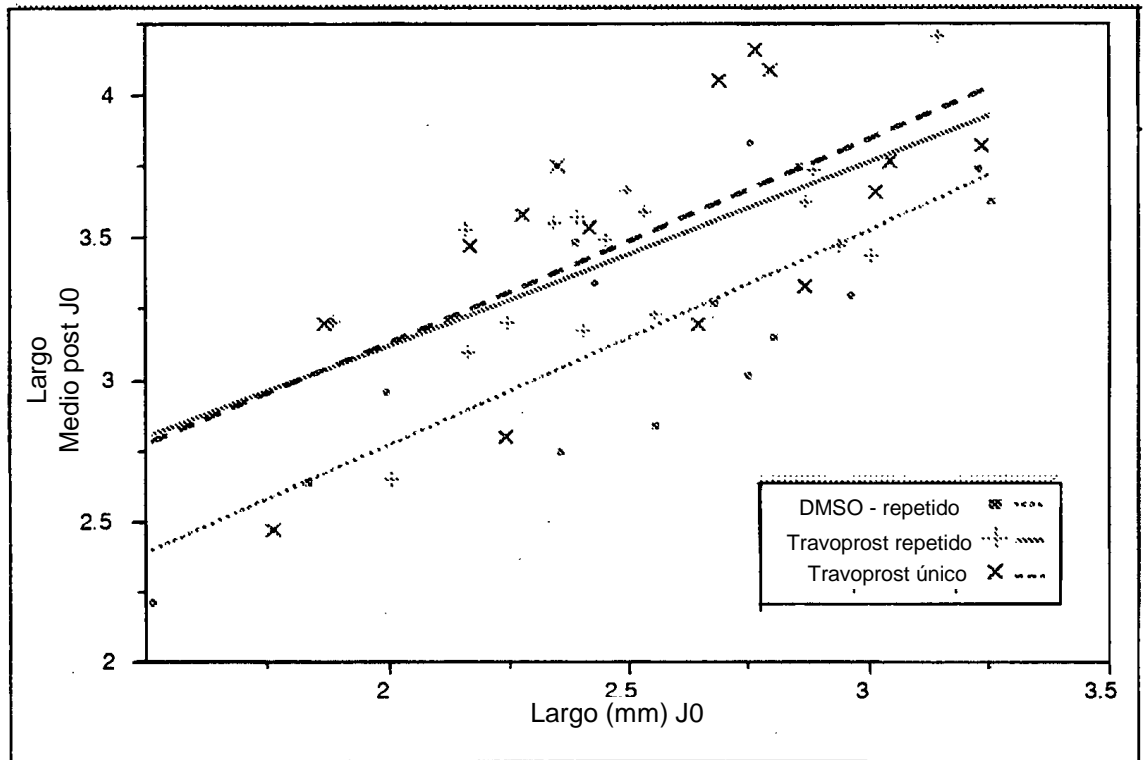


Figura 2



Resultados ensayo Anova	p valor	significatividad
Travoprost a 1 μ M en tratamiento repetido	0,02	*
Travoprost a 1 μ M en tratamiento único	0,007	**

Figura 3

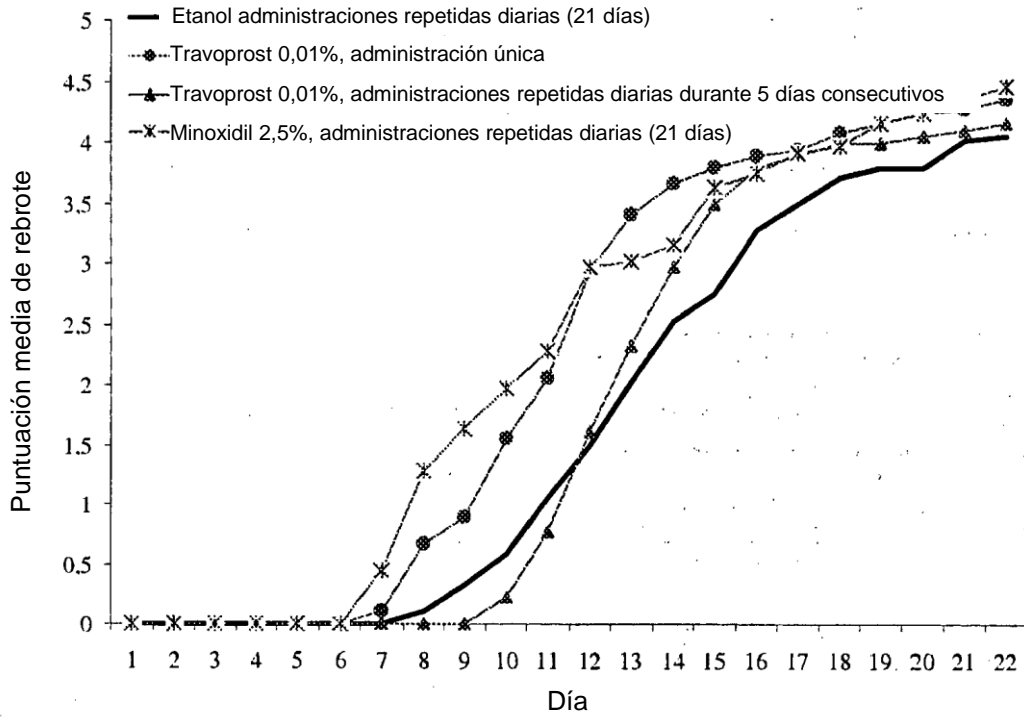


Figura 4

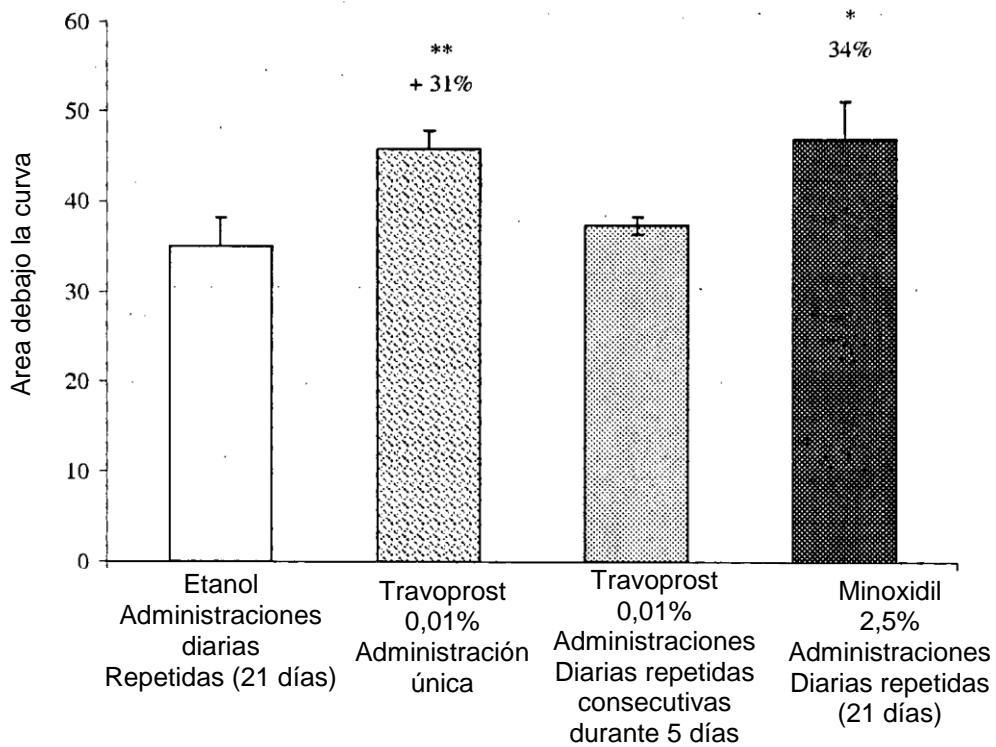


Figura 5