

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 169**

51 Int. Cl.:

A61K 8/44 (2006.01)

A61K 8/19 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2004 E 04747362 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 1743621**

54 Título: **Restaurador capilar**

30 Prioridad:

28.04.2004 JP 2004134709

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

30.05.2014

73 Titular/es:

**COSMO OIL CO., LTD. (100.0%)
1-1, SHIBAURA 1-CHOME
MINATO-KU, TOKYO 105-8528, JP**

72 Inventor/es:

ITO, YOSHIYASU

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 464 169 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

Restaurador capilar

Campo técnico

5

[0001] La presente invención se refiere a la restauración capilar y en particular, a la mejora de un método de restauración capilar usando ácidos 5-aminolevulínicos como componentes activos, donde los ácidos 5-aminolevulínicos y un compuesto de hierro se usan en combinación.

10 Estado de la técnica

[0002] De forma convencional, se han desarrollado cosméticos capilares centrados en la prevención y la mejora de la alopecia. Puesto que los casos de alopecia de patrón masculino suponen un alto porcentaje de todos los casos de alopecia, se ha examinado particularmente la aplicación de componentes con una acción antiandrógena, y aquellos que competitivamente inhiben la unión de dihidrotestosterona, que es una testosterona activada, para receptores, y se han descrito los que inhiben testosterona 5 α -reductasa, que es una enzima que cataliza la conversión de testosterona en dihidrotestosterona. Un ejemplo de lo anterior incluye acetato de ciproterona, y ejemplos del último incluyen derivados de androstanona, derivados de bicicloheptenona, derivados de fenoxibutano, tocoferilquinona, derivados de tropolona, ubiquinona, y también, extractos de muchas plantas incluyendo labiatae y asteraceae (por ejemplo, ver la solicitud de patente abierta japonesa nº 5-339133 y 7-330555, y el Tokushima Journal of Experimental Medicine, 9, 37-59 (1962)), y extractos de hongos (por ejemplo, ver la solicitud de patente abierta japonesa nº 11-193220).

[0003] Además, se ha examinado la aplicación de los siguientes: aquellas que tienen un efecto estimulador en la circulación en el cuero cabelludo, como 6-(1-piperidinil)-2,4-pirimidinediamina-3-óxido (minoxidil) (por ejemplo, ver la especificación de la patente norteamericana nº 4, 139,619), cefarantina, derivados de vitamina E, cloruro carpronio, y urea (por ejemplo, ver solicitud de patente abierta japonesa nº 7-267830); y aquellas que tienen un efecto activante en los folículos pilosos incluyendo células de matriz capilar, tales como trifosfato de adenosina, urogastona, baicaleína, panteteína-S-sulfonato, y derivados de ácido graso de cadena impar. Además, se conocen las preparaciones externas para la cabeza donde los ácidos 5-aminolevulínicos, que ya se conocen como herbicidas, reguladores de planta, etc., se contienen como componentes activos, (por ejemplo, ver solicitud de patente abierta japonesa nº 11-116446).

[0004] No obstante, además de la alopecia de patrón masculino dependiente de la testosterona, la alopecia se desencadena por varias causas tales como el envejecimiento, la desnutrición y el estrés, que es particularmente popular en la sociedad moderna. Para la alopecia aparte de la alopecia de patrón masculino así descrita, no se puede prever el efecto de los componentes con una acción antiandrógena, y además, entre los componentes con la acción antiandrógena mencionados anteriormente, hay muchos componentes que pueden tener un efecto secundario, que muestran una estabilidad pobre en una base cosmética o que muestran un efecto de acción insuficiente. Además, en cuanto a los componentes derivados de productos naturales tales como extractos de planta, hay muchos componentes que son difíciles de obtenerse con una calidad determinada, y que tienen colores y olores indeseables para mezclar en cosméticos. Asimismo, entre aquellos que se ha divulgado que tienen un efecto estimulador en la circulación en el cuero cabelludo y que tienen un efecto activante en los folículos pilosos, no hay muchos componentes con los cuales se pueden obtener un efecto de acción suficiente en una concentración baja, y algunos componentes tienen problemas de estabilidad y seguridad.

[0005] Las preparaciones externas conocidas de forma convencional para la cabeza (restauradores capilares) que contienen ácidos 5-aminolevulínicos como componentes activos no se pueden usar de forma estable debido a las siguientes razones; causan daños en el cabello cuando no se usan de acuerdo con las indicaciones de dosificación y uso, dando como resultado problemas tales como puntas abiertas y reducción del número de cabello, y además, la protección contra la luz en el momento de uso es un requisito absoluto. El objetivo de la presente invención es resolver los problemas en el uso de preparaciones externas para la cabeza que contengan ácidos 5-aminolevulínicos como componentes activos, y proporcionar un restaurador capilar con mayor estabilidad y seguridad, cuyo uso es simple, y que muestra un efecto estimulador excelente en la restauración capilar contra la pérdida del cabello, debilitamiento capilar, puntas abiertas, encanecimiento, etc.

[0006] Para resolver los problemas mencionados anteriormente provocados por usar ácidos 5-aminolevulínicos, el presente inventor ha llevado a cabo un estudio agudo mediante experimentos de conducción con gran cantidad de compuestos y ha estudiado intensivamente en la suposición de que el uso de ácidos 5-aminolevulínicos en combinación con otros varios compuestos llevarían a un simple uso, y la exposición de un efecto restaurador del cabello seguro y estable. Como resultado, el presente inventor ha encontrado que los problemas que ocurren cuando el ácido 5-aminolevulínico se usa solo, tales como la pérdida del cabello y condición de protección contra la luz en el momento de uso, se pueden evitar usando en combinación ácidos 5-aminolevulínicos y compuestos de hierro, y así la presente

invención se ha completado.

Divulgación de la invención

5 [0007] La presente invención se refiere a métodos no terapéuticos y usos tal y como se define en las reivindicaciones.

Breve descripción de las imágenes

[0008]

10 La Fig. 1 es una serie de fotografías que muestran un ejemplo de análisis clínico del restaurador capilar de la presente invención. Las fotografías de arriba a la izquierda, abajo a la izquierda, arriba a la derecha y abajo a la derecha fueron tomados al principio de la aplicación, 4 semanas más tarde, 5 semanas más tarde y 7 semanas más tarde (el 12 de julio), respectivamente.

15 La Fig. 2 es una serie de fotografías que muestran un ejemplo de análisis clínico del restaurador capilar de la presente invención. Las fotografías de la izquierda y de la derecha se tomaron al principio de la aplicación y 4 semanas más tarde, respectivamente.

20 La Fig. 3 es una serie de fotografías que muestran un ejemplo de análisis clínico del restaurador capilar de la presente invención. Las fotografías de la izquierda y de la derecha se tomaron al principio de la aplicación y 4 semanas más tarde, respectivamente.

25 La Fig. 4 es una serie de fotografías que muestran el crecimiento del cabello del ratón 20 días después de la aplicación de la composición restauradora del cabello de la presente invención. Las fotografías de arriba a la izquierda, arriba a la derecha y abajo a la izquierda muestran un ratón sin tratamiento, un ratón tratado con 5% de minoxidil, y un ratón tratado con la composición nº 14 de la presente invención, respectivamente.

Mejor modo de realización de la invención

30 [0009] El restaurador capilar para ser usado conforme a la presente invención no está particularmente limitado en tanto que este contiene uno o más compuestos seleccionados de ácido 5-aminolevulínico o su sal o ésteres de ácidos 5-aminolevulínicos, y un compuesto de hierro, como componentes activos. Además, el método para restaurar el cabello de la presente invención no está particularmente limitado en tanto que es un método donde un restaurador capilar que contiene uno o varios compuestos seleccionados de ácido 5-aminolevulínico o su sal o ésteres de ácidos 5-aminolevulínicos, y un compuesto de hierro, como componentes activos se administra por vía transdérmica en la cabeza. El ácido 5-aminolevulínico mencionado anteriormente es también referido como ácido δ -aminolevulínico, y es uno de los aminoácidos y se muestra por la fórmula $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-(\text{CO})-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ (de ahora en adelante, también referido como 5-ALA). Este ácido 5-aminolevulínico distribuye ampliamente en varios organismos, y es generalmente biosintetizado por ácido 5-aminolevulínico sintetasa desde succinil coA y glicina. Este ácido 5-aminolevulínico es también conocido como un intermedio de biosíntesis de porfirina.

40 [0010] Los ejemplos de sales del ácido 5-aminolevulínico de la presente invención incluyen sales de adición de ácido tales como hidrocloreuro, fosfato, nitrato, sulfato, acetato, propionato, butilato, valerato, citrato, fumarato, maleato, y malato; y sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, y sal cálcica. Es preferible que estas sales se usen como soluciones acuosas, suspensiones o polvos, y tienen el mismo efecto que el de el ácido 5-aminolevulínico.

45 [0011] Como una forma de realización del éster de ácido 5-aminolevulínico, por ejemplo, se ejemplifica lo siguiente: éster alquílico cíclico o lineal opcionalmente sustituido ramificado con 1 a 24 átomos de carbono, preferiblemente, por ejemplo, éster de ácido 5-aminolevulínico cuyo residuo de éster es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo de isopropilo, un grupo n-hexilo, un grupo de ciclohexilo, un grupo de n-heptilo, un grupo n-octilo, un grupo de n-nonilo, un grupo n-dodecilo, un grupo n-hexadecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo hidroxietilo o un grupo de etoxietilo. Además, los siguientes se ejemplifican como un sustituyente de estos grupos alquilo: un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo hidroximetilo.

50 [0012] El éster de ácido 5-aminolevulínico se puede producir por métodos químicos de síntesis públicamente conocidos tales como métodos descritos en la solicitud de patente abierta japonesa nº 4-9360, por ejemplo. Además de síntesis química, se pueden producir por métodos de producción bien por microorganismos o por enzimas. Asimismo, un producto poco purificado con un objeto obtenido en el proceso de producción también puede usarse sin separación y purificación puesto que el producto poco purificado no contiene una sustancia tóxica. El ácido 5-aminolevulínico, su sal, y los ésteres de ácidos 5-aminolevulínicos se pueden usar solos o por mezcla de dos o varios de estos.

60 [0013] El compuesto de hierro de la presente invención no está particularmente limitado en tanto que es un compuesto con hierro en la molécula. Los ejemplos del compuesto de hierro incluyen citrato ferrosos, citrato sódico de hierro, citrato

ES 2 464 169 T3

de amonio de hierro, acetato de hierro, oxalato de hierro, succinato ferroso, citrato de succinato de sodio de hierro, pirofosfato ferroso, pirofosfato férrico, hemo de hierro, dextrano de hierro, lactato de hierro, gluconato ferroso, sodio de hierro dietilentriaminopentaacetato, hierro amonio dietilentriaminopentaacetato, sodio de hierro etilendiaminotetraacetato, amonio de hierro etilendiaminotetraacetato, hierro trietilenetetramina, sodio de hierro dicarboximetilglutamato, amonio de hierro dicarboximetilglutamato, citrato de colina de hierro, formiato ferroso, formiato férrico, oxalato de potasio de amonio férrico, sulfato ferroso, sulfato férrico, sulfato amónico de hierro, carbonato férrico, cloruro ferroso cloruro férrico pirofosfato férrico y óxido de hierro. Entre éstos son preferibles el sodio de hierro dietilentriaminopentaacetato y el amonio de hierro dietilentriaminopentaacetato.

5 [0014] Tal y como el restaurador capilar para usarse conforme a la presente invención, son preferibles aquellos otros que contienen urea como un componente activo. La urea es un cristal incoloro a blanco o polvo cristalino, y es fácilmente soluble en el agua, soluble en el etanol y se pueden formar en muchos tipos de formas de dosificación tales como lociones y cremas, como preparaciones externas. Además, la urea tiene una afinidad alta con piel, y por lo tanto, tiene una propiedad adecuada como componente de restauradores capilares. Aunque depende de un material de base y otros componentes usados simultáneamente, es posible mezclar la urea en el restaurador capilar de la presente invención en una proporción de 0,01 a 40 (p/p%; proporción en peso), preferiblemente 0,1 a 10%. Como urea para su uso, la urea disponible comercialmente se puede usar directamente.

10 [0015] En la presente invención, los componentes usados normalmente en restauradores capilares se pueden mezclar en la medida en que no dañen el efecto de la presente invención. Los ejemplos de tales componentes incluyen: excipientes, agentes de vasodilatación (cloruro carpronio, nicotinato de bencilo, extracto de camelia japonesa de swertia, extracto de panax schin-seng Nees, acetato de vitamina E, tintura de pimienta, etc.), antihistaminas (difenhidramina clorhidrato, isotipendil clorhidrato, etc.), agentes antiinflamatorios (ácido glicirretínico, guaiazuleno, etc.), bactericidas (gluconato de clorhexidina, isopropilmetilfenol, sal amónica cuaternaria, hinokitiol, piroctolamina, etc.), agentes de hidratación (hialuronato de sodio, sulfato de condroitina, etc.), extractos de varios animales y planta (*Taxus cuspidata*, Moutan córtex, *Glycyrrhiza glabra*, *Hipérico erectum*, *Aconitum*, *Eriobotrya japónica*, *Artemisia capillaris*, *Simfium officinale*, *Angelica keiskei*, *Crocus sativus*, *Gardeniae Fructus*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *Saussurea costus*, Raíz de *saussurea*, *Humulus lupulus*, *placenta*, etc.), vitaminas (acetato retinal, piridoxina clorhidrato, ácido ascórbico, nitrato de tiamina, cianocobalamina, biotina, etc.), agua, alcoholes inferiores (metanol, etanol, etanol desnaturalizado, alcohol isopropílico, etc.), antioxidantes (dibutilhidroxitolueno, piro-sulfito de sodio, tocoferol, edetato de sodio, ácido ascórbico, galato de isopropilo, etc.), solubilizantes auxiliares (adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo, polietilenglicol, triglicérido de cadena media, ésteres de ácido graso, varios aceites vegetales, varios aceites animales, éster de ácido graso de polialcohol, éter de glicerina de alquilo, hidrocarburos, ácido láctico, hidróxido sódico, etc.), agentes de activación del metabolismo (pantenolo; etc.), agentes activos de superficie (éster de ácido graso de sorbitan, éster de ácido graso de glicerina, éster de ácido graso de poliglicerina, éster de ácido graso de propilenoglicol, éster de ácido graso de sorbitan de polioxietileno, éster de ácido graso de sorbit de polioxietileno, éster de ácido graso de glicerina de polioxietileno, éster de ácido graso de polietilenglicol, éter de alquilo de polioxietileno, éter de alquilo de polioxipropileno de polioxietileno, éter de alquilfenilo de polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino de polioxietileno, derivados de cera de abejas de polioxietileno, derivados de lanolina de polioxietileno, alquilamida de polioxietileno, alquilamino de polioxietileno, derivados de lecitina, emulsionantes poliméricos, etc.), estabilizadores de emulsión (alcoholes superiores, etc.), agentes gelificantes (polímeros hidrosolubles, etc.), adhesivos, fragancias, refrescantes (mentol, aceite de menta, alcánfor, etc.), y colorantes.

15 [0016] Como se ha mencionado anteriormente, el restaurador capilar para usarse conforme a la presente invención se caracteriza por el hecho de que contiene ácido 5-aminolevulínico o su sal o ésteres de ácidos 5-aminolevulínicos y un compuesto de hierro, y en cuanto a su forma de dosificación, se puede emplear cualquiera entre polvos, líquidos y pomadas. Se puede preparar en formas de dosificación tales como lociones, emulsiones, cremas (pomadas), geles y aerosoles, según los métodos usados normalmente (por ejemplo, los métodos prescritos en *The Japanese Pharmacopoeia* edición 12). También es posible aplicar el ácido 5-aminolevulínico o su sal o un derivado de estos y un compuesto de hierro en la misma área afectada en diferentes formas de dosificación.

20 [0017] Cuando se prepara como soluciones acuosas tales como lociones o cremas (pomadas), para prevenir la degradación del ácido 5-aminolevulínico o su sal o un derivado de estos, es preferible preparar el restaurador capilar prestando atención para no causar alcalinización. En el caso donde tiene lugar la degradación se puede evitar eliminando el oxígeno. Al prestar atención a este punto, esto se puede usar en combinación con componentes de líquidos o pomadas usados normalmente.

25 [0018] En el método para restaurar el cabello de la presente invención, es preferible que el restaurador capilar de la presente invención mencionado anteriormente se administre por vía transdérmica a una área afectada por métodos tales como pulverización, aplicación, y poniendo un cataplasma, no obstante, también puede ser por vía transdérmica administrado en todo el cuero cabelludo apropiadamente. En general, cuando se aplica en todo el cuero cabelludo de un

adulto, es preferible administrar el ácido 5-aminolevulínico o su sal y derivados, que son ingredientes activos, en una cantidad de entre 10 µg a 10 mg, preferiblemente entre 100 µg a 5 mg, más preferiblemente entre 1 mg a 5 mg, en ácido 5-aminolevulínico clorhidrato equivalente. La dosis de compuestos de hierro para combinarse con el ácido 5-aminolevulínico, etc., es de entre 50 µg a 50 mg, preferiblemente entre 500 µg a 25 mg, más preferiblemente entre 5 mg a 25 mg, en el hierro equivalente bajo las mismas condiciones.

[0019] Como una forma de administración del restaurador capilar para usarse conforme a la presente invención, el siguiente método se ejemplifica preferiblemente pero no está limitado a ello: el restaurador capilar de la presente invención se administra por vía transdérmica del crepúsculo a la noche por métodos tales como la aplicación, y se enjuaga esa misma noche.

[0020] Una característica del método para restaurar el cabello de la presente invención reside en la característica de que no es necesario un tratamiento de protección contra la luz estricto, que es necesario en el caso de administración única (aplicación; etc.) de ácido 5-aminolevulínico. No obstante, es preferible evitar exponerse a la luz fuerte, por ejemplo, estar bajo un sol abrasador. El método de administración de la presente invención se lleva a cabo durante 3 meses como 1 curso, y en muchos casos, los efectos restauradores del cabello como la reducción de pérdida capilar y la aparición de cabello nuevo se ven a partir del tercer día. Aunque esto podría usarse continuamente, en el caso donde el efecto alcanza un estancamiento, el efecto se puede recuperar de nuevo parando la administración de una vez y reanudando la administración tres meses más tarde.

[0021] La presente invención se describe más específicamente con referencia a los ejemplos, pero el alcance técnico de la presente invención no está limitada a estas ejemplificaciones.

(Ejemplo 1)

[0022] En 20 ml de agua purificada donde se disolvieron el 4% de glicol de butileno 1,3 y el 0,15% de metilparabeno, 1,5 g de ácido 5-aminolevulínico clorhidrato, 3 g de urea y 1 g de citrato ferroso se mezclaron bien. Esta mezcla, 3 ml en total, se aplicó cada noche en la parte superior de la cabeza de un humano con debilitamiento capilar y zonas con calvicie. Después de la aplicación, la cabeza se dejó durante 2 horas, y la mezcla se enjuagó y el pelo se lavó esa misma noche. Las condiciones convencionales y estrictas de protección contra la luz aplicadas cuando se usan solo los ácidos 5-aminolevulínicos no se realizaron, y no se observó la pérdida del cabello ocurrida cuando la dosificación es parcialmente demasiada. Se observó que la cantidad de cabello caído fijado a la funda de la almohada se reduce 3 días después del inicio de la aplicación. Dos semanas más tarde, el crecimiento de cabello velloso comenzó a ser notable. Las fotografías se tomaron al principio de la aplicación, 4 semanas más tarde, 5 semanas más tarde (el 28 de junio), y 7 semanas más tarde (el 2 de julio). El conjunto de fotografías tomadas de esta forma se muestra en la Fig. 1 (fotografías). Como se muestra en la Fig. 1, 7 semanas más tarde, el crecimiento de pelo terminal se observó claramente en comparación con el inicio de la aplicación, y se observó un incremento de cabello visualmente obvio.

(Ejemplo 2)

[0023] Un restaurador capilar se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la cantidad de ácido 5-aminolevulínico clorhidrato del ejemplo 1 se cambió por 3 g, y se obtuvo un efecto sustancialmente igual al del ejemplo 1.

(Ejemplo 3)

[0024] Un restaurador capilar se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la cantidad de citrato ferroso en el ejemplo 1 se cambió por 2 g, y se obtuvo un efecto sustancialmente igual al del ejemplo 1.

(Ejemplo 4)

[0025] Un restaurar el cabello se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que 1 g de citrato ferroso del ejemplo 1 se cambió por 4 g de amonio de hierro dietilene-triamine-pentaacetato, y se obtuvo un efecto sustancialmente igual o más fuerte que el del ejemplo 1.

(Ejemplo 5)

[0026] Un restaurador capilar se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la urea del ejemplo 1 no se mezcló, y se obtuvo un efecto sustancialmente igual al del ejemplo 1, excepto que el efecto de crecimiento del cabello bajó ligeramente.

(Ejemplo 6)

[0027] Se mezclaron y disolvieron 45 partes en peso de alcohol etílico, 2 partes en peso de ácido 5-aminolevulínico clorhidrato y 5,6 partes en peso de amonio de hierro dietilentriaminopentaacetato, y se dispersaron 0,7 partes en peso de polímero de vinilo carboxi en esta mezcla, y posteriormente se añadieron 46,6 partes en peso de agua purificada para la disolución. Para esta solución, se añadieron 0,7 partes en peso de diisopropanolamina, y la mezcla resultante se removió y mezcló para preparar un restaurador de pelo tipo gel. Con respecto a este restaurador capilar, las condiciones convencionales y estrictas de protección contra la luz aplicadas cuando se usan solo ácidos 5-aminolevulínicos no se realizaron, y no se observó la pérdida del cabello ocurrida cuando la dosificación es parcialmente demasiada. Se observó que la cantidad de cabello caído fijado a la funda de la almohada se reduce 3 días después del inicio de la aplicación. Dos semanas más tarde, el crecimiento de cabello veloso comenzó a ser notable. Las fotografías se tomaron al principio de la aplicación y 4 semanas más tarde. El conjunto de fotografías tomadas de esta forma se muestra en la Fig. 2 (fotografías). Como se muestra en la Fig. 2, 4 semanas más tarde, el crecimiento de pelo terminal se observó claramente en comparación con el inicio de la aplicación, y se observó un incremento de cabello visualmente obvio.

(Ejemplo 7)

[0028] Un restaurador de pelo tipo gel se preparó de la misma manera que en el ejemplo 6, excepto que el ácido 5-aminolevulínico clorhidrato del ejemplo 6 se cambió por éster metílico de ácido 5-aminolevulínico, y se obtuvo un efecto comparable al del ejemplo 6.

(Ejemplo 8)

[0029] Un restaurador de pelo tipo gel se preparó de la misma manera que en el ejemplo 6, excepto que el amonio de hierro dietilentriaminopentaacetato del ejemplo 6 se cambió por sodio de hierro dietilentriaminopentaacetato, y se obtuvo un efecto sustancialmente igual o más fuerte que el del ejemplo 6. Con respecto a este restaurador capilar, las condiciones convencionales y estrictas de protección contra la luz aplicadas cuando se usan solo ácidos 5-aminolevulínicos ácidos no se realizaron, y no se observó la pérdida del cabello ocurrida cuando la dosificación es parcialmente demasiada. Se observó que la cantidad de cabello caído fijado a la funda de la almohada se reduce 3 días después del inicio de la aplicación. Dos semanas más tarde, el crecimiento de cabello veloso comenzó a ser notable. Las fotografías se tomaron al principio de la aplicación y 4 semanas más tarde. El conjunto de fotografías tomadas de esta forma se muestra en la Fig. 3 (fotografías). Como se muestra en la Fig. 3, 4 semanas más tarde, el crecimiento de pelo terminal se observó claramente en comparación con el inicio de la aplicación, y se observó un incremento de cabello visualmente obvio.

(Ejemplo 9)

[0030] Un restaurador de pelo tipo gel se preparó de la misma manera que en el ejemplo 6, excepto que el ácido 5-aminolevulínico clorhidrato del ejemplo 6 se cambió por éster fenetilo de ácido 5-aminolevulínico, y se obtuvo un efecto comparable al del ejemplo 6.

(Ejemplo 10)

[0031] Se agitaron y disolvieron mediante calor 5 partes en peso de monoestearato de glicerilo, 2 partes en peso de miristato de isopropilo, 5 partes en peso de parafina líquida, 4 partes en peso de polioxietileno (20) monoestearato de sorbitan, 4 partes en peso de propilenoglicol monoisostearato, 2 partes en peso de alcohol cetílico, 2 partes en peso de alcohol estearilo, 0,2 partes en peso de acetato de vitamina E, 0,1 partes en peso de hinokitiol, 0,2 partes en peso de ácido glicirretínico y 5 partes en peso de lactato de hierro. Separadamente, se añadieron, agitaron y disolvieron mediante calor 2 partes en peso de ácido 5-aminolevulínico, 7 partes en peso de propilenoglicol, 0,1 partes en peso de parahidroxibenzoato etilo y agua purificada en una cantidad para hacer las partes en peso de la mezcla 100 en total. Este líquido se añadió a la solución mencionada arriba, y la mezcla resultante se agitó y se mezcló para preparar un restaurador capilar tipo crema. Con respecto a este restaurador capilar, las condiciones convencionales estrictas de protección contra la luz aplicadas cuando se usan solo ácidos 5-aminolevulínicos no se realizaron, y no se observó la pérdida del cabello ocurrida cuando la dosificación es parcialmente demasiada. Además, el efecto restaurador del cabello fue igual o más fuerte que en el caso donde se usaron solo ácidos 5-aminolevulínicos.

(Ejemplo 11)

[0032] Un restaurador capilar tipo crema se preparó de la misma manera que en el ejemplo 10, excepto que las 5 partes en peso de lactato de hierro del ejemplo 10 se cambiaron por 1 parte en peso de gluconato ferroso, y se obtuvo un efecto comparable al del ejemplo 10.

(Ejemplo 12)

5 [0033] Se agitaron y disolvieron 1 parte en peso de éster metílico de ácido 5-aminolevulínico, 5 partes en peso de succinato ferroso, 0,0008 partes en peso de β -estradiol, 0,2 partes en peso de hinokitol, 0,2 partes en peso de ácido glicirretínico, 0,1 partes en peso de acetato de vitamina E, 55 partes en peso de alcohol etílico, 4005 partes en peso de polietilenglicol, 5 partes en peso de glicerilo monoisostearato y 0,3 partes en peso de 1-mentol. Se agitaron y disolvieron de antemano 4 partes en peso de polioxietileno (20) polioxipropileno (6) éter de deciltetradecilo y 24,7 partes en peso de agua purificada. Este líquido se añadió a la solución mencionada arriba, y la mezcla resultante se agitó y se mezcló para preparar un restaurador capilar tipo loción. Con respecto a este restaurador capilar, las condiciones convencionales estrictas de protección contra la luz aplicadas cuando se usan solo ácidos 5-aminolevulínicos no se realizaron, y no se observó la pérdida del cabello ocurrida cuando la dosificación es parcialmente demasiada. Además, el efecto restaurador del cabello fue igual o más fuerte que en el caso donde se usaron solo ácidos 5-aminolevulínicos.

(Ejemplo 13)

15 [0034] Se mezclaron, se disolvieron y se agitaron 3 partes en peso de polioxietileno (20) monooleato de sorbitan, 5 partes en peso de propilenoglicol, 15 partes en peso de alcohol etílico, 1 parte en peso de ácido 5-aminolevulínico, sodio de hierro etilendiaminotetraacetato, y agua purificada en una cantidad para hacer las partes en peso de mezcla 100 en total. Esta mezcla se puso en un bote de aerosol, y se prensaron 4 partes en peso de gas licuado de petróleo y se rellenaron en el bote para preparar un restaurador capilar tipo aerosol. Con respecto a este restaurador capilar, las condiciones convencionales estrictas de protección contra la luz aplicadas cuando se usan solo ácidos 5-aminolevulínicos no se realizaron, y no se obtuvo la pérdida del cabello ocurrida cuando la dosificación es parcialmente demasiada. Además, el efecto restaurador de cabello fue igual o más fuerte que en el caso donde se usaron solo ácidos 5-aminolevulínicos.

(Ejemplo 14)

25 [0035] Un restaurador capilar tipo aerosol se preparó de la misma manera que en el ejemplo 13, excepto que la 1 parte en peso de ácido 5-aminolevulínico del ejemplo 13 se cambió por 1 parte en peso de éster metílico de ácido 5-aminolevulínico, se obtuvo el efecto comparable al del ejemplo 13.

(Ejemplo 15)

35 [0036] Se añadieron para 70 partes en peso de alcohol etílico, 5 partes en peso de propilenoglicol, 0,5 partes en peso de ácido 5-aminolevulínico, 2 partes en peso de hierro trietilenetetramina, y agua purificada en una cantidad para hacer las partes en peso de mezcla 100 en total, y la mezcla resultante se agitó y se disolvió para preparar un restaurador capilar tipo loción. Con respecto a este restaurador capilar, las condiciones convencionales y estrictas de protección contra la luz aplicadas cuando se usan solo ácidos 5-aminolevulínicos no se realizaron, y no se observó la pérdida del cabello ocurrida cuando la dosificación es parcialmente demasiada. Además, el efecto restaurador de cabello fue igual o más fuerte que en el caso donde solo se usaron ácidos 5-aminolevulínicos.

(Ejemplo 16)

45 [0037] Se añadieron 45 partes en peso de alcohol etílico, 1 parte en peso de ácido 5-aminolevulínico, y 2 partes en peso de acetato de hierro, 5 partes en peso de butandiol 1,3 y agua purificada en una cantidad para hacer las partes en peso de mezcla 100 en total, y se disolvió y agitó la mezcla resultante, y se dispersaron 0,7 partes en peso de polímero de vinilo carboxi en esta mezcla. Para esta solución, se añadieron posteriormente 0,7 partes en peso de diisopropanaolamina, y la mezcla resultante se agitó y se mezcló para preparar un restaurador capilar tipo gel. Con respecto a este restaurador capilar, las condiciones convencionales y estrictas de protección contra la luz aplicadas cuando solo se usan ácidos 5-aminolevulínicos no se realizaron, y no se observó la pérdida del cabello ocurrida cuando la dosificación es parcialmente demasiada. Además, el efecto restaurador de pelo fue igual o más fuerte que en el caso donde solo se usaron ácidos 5-aminolevulínicos.

(Ejemplo 17)

55 [0038] Un restaurador capilar tipo gel se preparó de la misma manera que en el ejemplo 16, excepto que se usó oxalato de hierro en vez del acetato de hierro del ejemplo 16, y se obtuvo un efecto comparable al del ejemplo 16.

(Ejemplo 18)

60 [prueba de crecimiento del cabello]

ES 2 464 169 T3

5 [0039] En la tabla 1, el ácido 5-aminolevulínico (a veces abreviado como ALA) de la presente invención y los compuestos de hierro, y las composiciones de mezcla de estos y urea se muestran en % en peso. Para 1 g de ALA, 0,4 g de citrato ferroso, 2,81 g de lactato de hierro, 5,7 g de sodio de hierro dietilentriaminopentaacetato, 5,6 g de amonio de hierro dietilentriaminopentaacetato, y 0,36 g de gluconato ferroso se mezclaron respectivamente. El pelo del cuerpo en la espalda de los ratones C3H/HeNcrJ (n = 3 en cada grupo), que estaban en la fase telogen del ciclo de crecimiento del cabello, se cortó con una máquina esquiladora de pelo, y cada suspensión mostrada en la tabla 1 se aplicó en la espalda una vez al día, en una cantidad de 0,2 ml, pulverizando uniformemente. Dos semanas más tarde, el pelo del cuerpo en la espalda de cada ratón se depiló, y la longitud de pelo se midió con un microscopio. Los resultados se muestran en la tabla 1.

10

(Tabla 1)

Muestra nº	Composiciones			Longitud del pelo después de 2 semanas (mm)
	ALA	Compuesto de hierro	Urea	
1	2% de solución	Citrato ferroso	0%	1,12
2	Ídem	Ídem	10%	1,48
3	Ídem	Lactato de hierro	0%	1,00
4	Ídem	Ídem	10%	1,20
5	Ídem	Sodio de hierro dietilentriaminopentaacetato	0%	1,82
6	Ídem	Ídem	10%	2,96
7	Ídem	Amonio de hierro diethylenetriaminopentaacetato	0%	1,68
8	Ídem	Ídem	10%	2,14
9	Ídem	Gluconato ferroso	0%	1,48
10	Ídem	Ídem	10%	1,46
Control	Ídem	Nulo	0%	1,08
Control	0,1% Aceite de crotón			1,90
Control		5% de minoxidil		1,70
Control		Agua destilada		1,22

15 [0040] Además, las fotografías de la espalda de los ratones donde se aplicó respectivamente la muestra nº 8 de la presente invención, 5% de minoxidil (control positivo) y agua destilada (control negativo) se tomaron 20 días después de la aplicación. Los resultados se muestran en la Fig. 2 (fotografías). Como se muestra en la Fig. 4, hay diferencias destacables en la cantidad, longitud y brillo del pelo, entre el pelo de ratones tratado con la muestra de la presente invención y con agua destilada (control negativo), lo que indica que la muestra es excelente en el efecto restaurador de

20 cabello. Además, incluso en comparación con el caso que usa minoxidil que es usado de forma convencional, la muestra de la presente invención expone efectos comparables en la cantidad, longitud y brillo del pelo, lo cual indica su excelencia.

25 Aplicabilidad Industrial

[0041] La presente invención que usa ácidos 5-aminolevulínicos y un compuesto de hierro, en particular, sodio de hierro dietilentriaminopentaacetato o amonio de hierro dietilentriaminopentaacetato en la combinación, hace posible proporcionar un restaurador capilar que no presenta problemas tales como la pérdida capilar, el debilitamiento capilar, puntas abiertas y encanecimiento, para el cual la protección contra la luz en el momento de uso no es un requisito

30 absoluto, cuyo uso es simple, y que muestra un efecto restaurador capilar destacable igual o más fuerte que en el caso donde se usan solo ácidos 5-aminolevulínicos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método no terapéutico para restaurar el cabello, que incluye la administración transdérmica en la cabeza de un restaurador capilar que contiene uno o varios compuestos seleccionados entre ácido 5-aminolevulínico, ésteres de ácido 5-aminolevulínico y sales del ácido 5-aminolevulínico, y un compuesto de hierro, como componentes activos.
2. Método no terapéutico según la reivindicación 1, donde el restaurador capilar además contiene urea como un componente activo.
- 10 3. Método no terapéutico según la reivindicación 1 o 2, donde uno o varios compuestos seleccionados entre citrato ferroso, citrato sódico de hierro, citrato de amonio de hierro, acetato de hierro, oxalato de hierro, succinato ferroso, citrato de succinato de sodio de hierro, pirofosfato ferroso, pirofosfato férrico, hemo de hierro, dextrano de hierro, lactato de hierro, gluconato ferroso, sodio de hierro dietilentriaminopentaacetato, amonio de hierro dietilentriaminopentaacetato, sodio de hierro etilendiaminotetraacetato, amonio de hierro etilendiaminotetraacetato, hierro trietilenetetramina, sodio de hierro dicarboximetilglutamato, y amonio de hierro dicarboximetilglutamato, se usan como el compuesto de hierro.
- 15 4. Método no terapéutico según la reivindicación 3, donde el compuesto de hierro es sodio de hierro dietilentriaminopentaacetato o amonio de hierro dietilentriaminopentaacetato.
- 20 5. Uso no terapéutico de una composición que comprende uno o varios compuestos seleccionados entre ácido 5-aminolevulínico, ésteres de ácido 5-aminolevulínico y sales del ácido 5-aminolevulínico, y un compuesto de hierro, como un restaurador capilar.
- 25 6. Uso no terapéutico según la reivindicación 5, donde el restaurador capilar además contiene urea como un componente activo.
- 30 7. Uso no terapéutico según la reivindicación 5 o 6, donde uno o varios compuestos seleccionados entre citrato ferroso, citrato sódico de hierro, citrato de amonio de hierro, acetato de hierro, oxalato de hierro, succinato ferroso, citrato de succinato de sodio de hierro, pirofosfato ferroso, pirofosfato férrico, hemo de hierro, dextrano de hierro, lactato de hierro, gluconato ferroso, sodio de hierro dietilentriaminopentaacetato, amonio de hierro dietilentriaminopentaacetato, sodio de hierro etilendiaminotetraacetato, amonio de hierro etilendiaminotetraacetato, hierro trietilenetetramina, sodio de hierro dicarboximetilglutamato, y amonio de hierro dicarboximetilglutamato, se usan como el compuesto de hierro.
- 35 8. Uso no terapéutico según la reivindicación 7, donde el compuesto de hierro es sodio de hierro dietilentriaminopentaacetato o amonio de hierro dietilentriaminopentaacetato.

Fig. 1

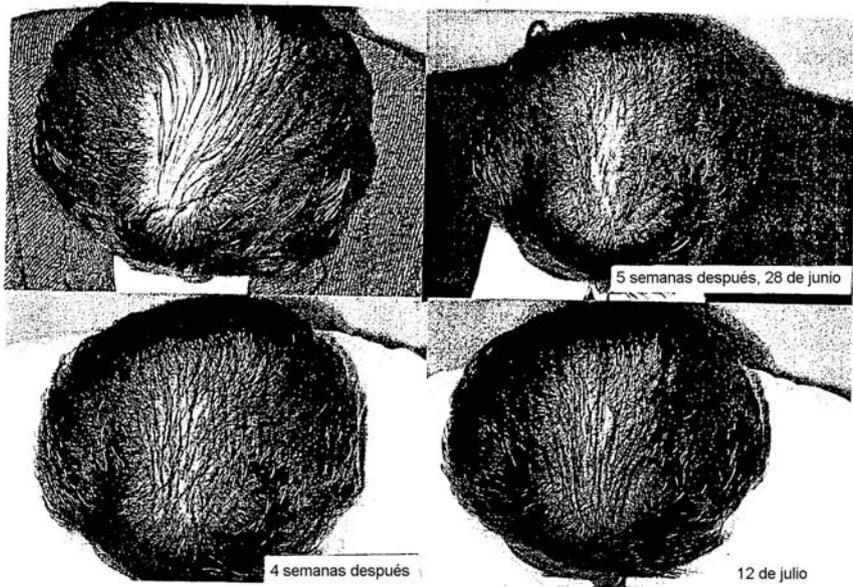


Fig. 2

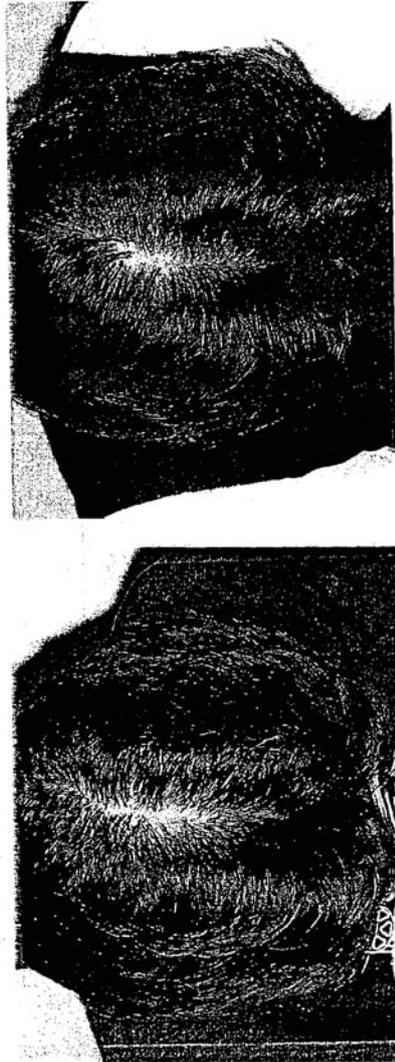


Fig. 3



Fig. 4

