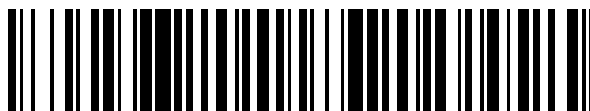


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 392**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 8/42 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2012 E 12179384 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2695611**

54 Título: **Eprotiroma para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos capilares y composiciones de la misma**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2015

73 Titular/es:

DR. AUGUST WOLFF GMBH & CO. KG
ARZNEIMITTEL (100.0%)
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, DE

72 Inventor/es:

SOEBERDT, MICHAEL;
KNIE, ULRICH y
ABELS, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 528 392 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

Eprotiroma para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos capilares y composiciones de la misma.

- 5 **[0001]** La presente invención proporciona procedimientos para prevenir y/o tratar trastornos capilares, en particular para prevenir y/o tratar la aparición de canas y/o la pérdida del cabello, incluyendo detener y/o invertir la pérdida del cabello y promover el crecimiento del cabello, en un mamífero. Además, la presente invención se refiere a la eprotiroma, así como composiciones farmacéuticas que contienen eprotiroma y excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos capilares.

10

Antecedentes de la Invención

- 15 **[0002]** La pérdida del cabello es un problema común no sólo en los hombres, sino también en las mujeres. La pérdida del cabello se produce, por ejemplo, debido a procesos fisiológicos o patológicos o es promovida por fármacos, por ejemplo, retinoides, agentes quimioterapéuticos, agentes reductores del colesterol, etc., usados en indicaciones tales como el cáncer. En muchos casos los pacientes no sólo padecen pérdida del cabello, sino también hay una falta de nuevo crecimiento del pelo. Ambos defectos pueden conducir a una calvicie parcial o total.

- 20 **[0003]** Se sabe bien que el pelo crece en ciclos que incluyen diferentes fases. Las principales fases son la fase de crecimiento (anágena), la fase de involución o regresión (catágena) y la fase de descanso o reposo (telógena). Durante la fase anágena la raíz del pelo se divide rápidamente, conduciendo a la elongación del tallo piloso. La fase catágena más bien corta es una fase de transición en la que se señala el final del crecimiento activo de un cabello. Finalmente, la fase telógena es la fase de reposo en la que se cae el pelo.

- 25 **[0004]** Agentes terapéuticos usados comercialmente para el tratamiento de la pérdida del cabello son minoxidilo (Rogain®), un abridor del canal de potasio, y finasterida (Propecia®), un inhibidor de la 5 α -reductasa. Sin embargo, estos agentes son únicamente de eficacia limitada.

- 30 **[0005]** Por otra parte, se ha demostrado en la bibliografía que los agonistas de los receptores de hormonas tiroideas están vinculados con el crecimiento del cabello. Se conocen dos hormonas tiroideas naturales, concretamente tiroxina o 3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina (T4) y tironina o 3,5,3'-triyodo-L-tironina (T3). T3 es la forma biológica más activa. Difiere de T4 en la ausencia del 5' yodo. Puede producirse directamente desde la glándula tiroidea o puede obtenerse por desyodación de T4 con la ayuda de dos enzimas desyodinasas.

- 35 **[0006]** El uso de T3 o T4 para estimular o mejorar el crecimiento del cabello se ha reivindicado en el documento WO96/25943. La deficiencia tiroidea relacionada con anomalías del cabello se ha conocido durante mucho tiempo (Messenger, Br. J. Dermatol. 2000, 142: 633-634). Se han localizado receptores nucleares de hormonas tiroideas (TR) en los folículos pilosos humanos. Se detectaron TR inmunorreactivos en los núcleos de las células de la vaina externa de la raíz, células de la papila dérmica, y células de la vaina fibrosa de los folículos pilosos. El
40 tratamiento de estos tipos celulares con T3 estimulaba la proliferación y/o el metabolismo de todos estos tipos de células significativamente (Ahsan y col., J. Med. Invest., 1998, 44: 179-184). Un estudio posterior reveló que principalmente el receptor de la hormona tiroidea β 1 (TR β 1) se expresa en los folículos pilosos humanos (Billoni y col., Br. J. Dermatol., 2000, 142: 645-652) y que un nivel fisiológico de la T3 libre mejoraba significativamente la supervivencia del cabello humano *in vitro* en un modelo de cultivo del folículo piloso. *In vivo*, se demostró que la T3
45 tópica estimulaba considerablemente la proliferación epidérmica, el engrosamiento dérmico, y el crecimiento del pelo en ratones SKH-1 y ratas CD, ofreciendo una nueva estrategia para el tratamiento de la piel y los trastornos capilares (Safer y col., Thyroid, 2001, 11: 717-724). En un estudio más reciente, se demostró que tanto T3 como T4 prolongan la duración de la fase anágena en un modelo de cultivo del órgano del cabello humano (van Beek y col., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008, 93: 4381-4388). Este hallazgo histomorfométrico, sin embargo, no se tradujo en una
50 elongación del tallo piloso significativamente alterada *in vitro*. Como se muestra con la tinción de Ki-67/TUNEL, T4 estimulaba la proliferación de queratinocitos de la matriz del pelo, mientras que tanto T3 como T4 inhibían la apoptosis de estas células. Además, T3 y T4 eran capaces de estimular la síntesis de melanina en los folículos pilosos humanos.

- 55 **[0007]** Se reivindican compuestos tiromiméticos de sulfonilo para el tratamiento de la pérdida del cabello en el documento WO 00/72810. El documento WO 00/72811 desvela procedimientos para el tratamiento de la pérdida del cabello usando ciertos compuestos, tales como ácidos fenoxibenzoicos sustituidos, descritos en el mismo. Se desvelan procedimientos para el tratamiento de la pérdida del cabello usando ciertos derivados de difeniléter en el documento WO 00/72812. El documento WO 00/72813 desvela procedimientos para el tratamiento de la pérdida del
60 cabello usando ciertos derivados de difenilmetano. Se desvelan compuestos y composiciones de biaril éter sustituido para tratar la pérdida del cabello en el documento WO 00/72920. El documento WO 00/73292 desvela compuestos y composiciones de biarilo para tratar la pérdida del cabello.

- [0008]** Se describen ácidos indol carboxílicos como ligandos de los receptores tiroideos en el documento EP 65 1297833. Los compuestos se reivindican como útiles en el tratamiento de la pérdida del cabello. El documento EP 1262177 desvela el uso médico de compuestos tiromiméticos para tratar la pérdida del cabello y composiciones. El

- documento WO 01/072692 describe la preparación de derivados del ácido N-fenilmalonámico con actividad del ligando de los receptores tiroideos. Los compuestos se reivindican como útiles para el tratamiento de la alopecia entre otros. El documento WO 03/064369 describe la preparación de derivados de indano como ligandos de los receptores de hormonas tiroideas. El documento WO 08/001959 desvela la preparación de derivados 6-5 bicíclicos heterocíclicos como ligandos de los receptores de hormonas tiroideas. Los compuestos del título sirven, entre otros, para el tratamiento de la alopecia. El documento JP 2009155261 describe compuestos indol y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos para el tratamiento de enfermedades a través del control mediado por los receptores de hormonas tiroideas de las funciones celulares.
- 10 **[0009]** El uso de agonistas TR cardiomodadores para el tratamiento de la pérdida del cabello se ha reivindicado en el documento EP 1262177 B1. De acuerdo con la patente, los compuestos tiromiméticos reivindicados pueden usarse en una formulación tópica para el tratamiento de la pérdida del cabello, en particular calvicie de patrón masculino y femenino. Una de las sustancias reivindicadas (PF277343) se ha ensayado en modelos de crecimiento capilar de ratones y monos y se descubrió que era eficaz en ambas especies (Li y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 15 2010, 20: 306-308).
- [0010]** El documento WO 01/060784 reivindica ligandos derivados de anilina para el receptor tiroideo. Se reivindica el uso de los compuestos para el tratamiento de la obesidad, hipercolesterolemia, aterosclerosis, depresión, osteoporosis, hipotiroidismo, bocio, cáncer tiroideo, glaucoma, arritmia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, o un trastorno o enfermedad de la piel. El trastorno o enfermedad de la piel es atrofia dérmica, moretones postquirúrgicos causados por reafirmación láser, queloides, estrías, celulitis, piel áspera, daño en la piel actínica, liquen plano, ictiosis, acné, psoriasis, enfermedad de Dernier, eczema, dermatitis atópica, cloracné, pitiriasis y piel con cicatrización.
- 25 **[0011]** El documento WO 03/039456 reivindica un proceso para la preparación de ligandos de los receptores tiroideos derivados de anilina con una mejor seguridad y rentabilidad. El documento WO 07/11025 reivindica un material cristalino mejorado. El documento WO 07/11026 reivindica una composición farmacéutica oral estable que contiene agonistas de los receptores de hormonas tiroideas. El documento WO 07/110225 describe composiciones farmacéuticas que contienen formas cristalinas novedosas de ácido 3-[[3,5-dibromo-4-[4-hidroxi-3-(1-metiletil)-fenoxi]-fenil]-amino]-3-oxopropanoico. El documento WO 09/077147 desvela composiciones farmacéuticas de compuestos de unión al receptor de hormona tiroidea. El documento WO 09/080835 reivindica compuestos tiromiméticos en el tratamiento de una enfermedad asociada a la señalización del erizo sónico.
- 35 **[0012]** Por lo tanto, algunas hormonas tiroideas y los agonistas TR que se han mencionado anteriormente se reivindican como eficaces en el tratamiento de la pérdida del cabello. Sin embargo, cada uno de estos agentes terapéuticos ha demostrado que causa efectos secundarios graves o no es eficaz para un tratamiento complejo de la pérdida del cabello.
- 40 **[0013]** Para tratar la pérdida del cabello, la administración sistémica de T3 y/o T4 no puede practicarse ya que se sabe que estas hormonas tiroideas provocan reacciones adversas, tales como inducir una cardiotoxicidad significativa o afectar de forma adversa a la densidad mineral ósea y el descenso del peso corporal. Muy recientemente, se publicaron los resultados de un estudio de eficacia clínica piloto aleatorizado de doble ciego con T3 tópica (Nasiri y col., JEADV, 2011, DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04088.x). En este primer estudio clínico con T3 tópica en alopecia areata se descubrió que el compuesto era seguro pero no más eficaz que el placebo.
- 45 Adicionalmente, tampoco se ha demostrado que el uso de agonistas TR dé como resultado una eficiencia terapéutica suficiente al mismo tiempo que se aplica de forma segura.
- [0014]** Por lo tanto, hay una fuerte demanda de un tratamiento eficaz y seguro a largo plazo para inducir el crecimiento del cabello o evitar la pérdida del cabello. En particular, son necesarios nuevos agentes terapéuticos, 50 que sean tanto altamente eficaces en el tratamiento y/o prevención de la pérdida del cabello como que no muestren los efectos secundarios que se han mencionado anteriormente, tales como cardiotoxicidad, defectos óseos o la pérdida de peso corporal.
- 55 **[0015]** En vista de las deficiencias no resultas en el tratamiento de la pérdida del cabello como se ha analizado anteriormente, es un objeto de la presente invención proporcionar un tratamiento eficaz y seguro a largo plazo para inducir el crecimiento del cabello o evitar la pérdida del cabello que no muestre los efectos secundarios que se han mencionado anteriormente.
- 60 **[0016]** Los problemas que se han mencionado anteriormente se han resuelto de forma sorprendente por los inventores de la presente invención que descubrieron que la eprotiroma (KB2115, ácido 3-[[3,5-dibromo-4-[4-hidroxi-3-(1-metiletil)fenoxi]fenil]amino]-3-oxo-propanoico) es capaz de promover el crecimiento del cabello y mostrar efectos estimuladores de la pigmentación al mismo tiempo que no provoca efectos secundarios, tales como inducir una cardiotoxicidad significativa o afectar de forma adversa a la densidad mineral ósea y la pérdida de peso corporal.
- 65 **[0017]** En particular, los inventores de la presente invención descubrieron que la eprotiroma prolonga claramente la fase anágena como se observa en la histomorfometría de la estadificación del cabello tras el ensayo *in vitro* en un

cultivo de órganos de folículos pilosos humanos y confirmado por una proliferación aumentada de queratinocitos de la matriz del cabello y una expresión reducida significativa de TGFβ2. Además, la regulación ascendente de la actividad de la tirosinasa y el aumento del contenido de melanina en los folículos pilosos tratados reflejan efectos estimuladores de la pigmentación.

5

Resumen de la Invención

[0018] Por lo tanto, la materia objeto de la presente invención de acuerdo con la reivindicación 1 es eprotiroma para su uso en la prevención y/o tratamiento de la pérdida del cabello en un mamífero.

10

[0019] Adicionalmente, la materia objeto de la presente invención es también una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de la pérdida del cabello en un mamífero que comprende:

(a) eprotiroma como principio activo, y

15 (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

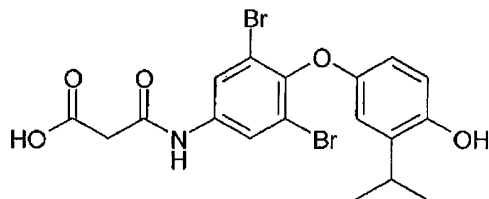
[0020] En consecuencia, la presente invención se refiere a eprotiroma y a una composición farmacéutica que comprende eprotiroma como principio activo y excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención y/o tratamiento de la pérdida del cabello, incluyendo detención y/o inversión de la pérdida del cabello y fomento del crecimiento del cabello.

20

[0021] Finalmente, la presente invención se refiere al uso no terapéutico de eprotiroma como se define en la reivindicación 14.

25 Descripción detallada de la invención

[0022] El nombre químico de la eprotiroma, también conocida como KB2115, es ácido 3-[[3,5-dibromo-4-[4-hidroxi-3-(1-metiletil)fenoxi]fenil]amino]-3-oxo-propanoico. La estructura química de la eprotiroma se ilustra a continuación:



30

[0023] Hasta ahora, se ha descubierto que la eprotiroma es eficaz en los niveles de colesterol en pacientes que padecen sobrepeso. En un ensayo clínico en seres humanos, se descubrió que la eprotiroma tiromimética selectiva TR-β era segura y bien tolerada y no provocaba efectos detectables en el corazón mientras que los niveles de colesterol total y LDL en sujetos con sobrepeso moderado e hipercolesterolemia se redujeron hasta el 40% (Berkenstam y col., PNAS, 2008, 105: 663-667).

35

[0024] TRβ y TRα se expresan ampliamente y tienen distintos patrones de expresión (Forrest y col., EMBO J. 1996, 15: 3006-3015). En los seres humanos, se encuentra una expresión especialmente alta de TRα1 en los músculos cardiacos (Blange y col., C. Bol. Pharm. Bull., 1997, 20: 1123) y esqueléticos. TR-β1 se expresa predominantemente en el cerebro, el hígado y el riñón.

40

[0025] La presente invención se refiere a eprotiroma para su uso en la prevención y/o tratamiento de la pérdida del cabello en un mamífero.

45

[0026] En la presente invención, el término eprotiroma se entiende en el sentido de todas las formas activas de eprotiroma, incluyendo, por ejemplo, la forma libre de la misma, por ejemplo, la forma de ácido libre, y además, polimorfos, hidratos, solvatos, tautómeros y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a menos que se indique específicamente otra cosa. Se entiende adicionalmente que los metabolitos activos adecuados de eprotiroma, en cualquier forma adecuada, también se incluyen por el término eprotiroma.

50

[0027] De acuerdo con la invención, la eprotiroma puede estar presente en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, litio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-

55

dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

5

[0028] La eprotiroma útil en los procedimientos de la presente invención es cardiomodadora. El término "cardiomoderador" como se usa en el presente documento significa que, a las dosis requeridas para promover el crecimiento del cabello y para prevenir las canas, la eprotiroma, útil en los procedimientos de la presente invención no produce ninguna cardiotoxicidad observable en los mamíferos que se están tratando.

10

[0029] Como tal, se espera que la eprotiroma tenga un efecto más fuerte sobre el crecimiento del pelo que sobre los parámetros cardíacos y otros parámetros no deseables.

[0030] En la presente invención, se usa preferiblemente una cantidad eficaz de eprotiroma para la prevención y/o tratamiento de trastornos capilares en un mamífero.

[0031] Como se usa en el presente documento, "cantidad eficaz de eprotiroma" se refiere a una cantidad que es eficaz para mostrar actividad biológica, preferiblemente en la que la actividad biológica detiene y/o invierte la pérdida del cabello o promueve el crecimiento del cabello y/o previene las anas, en el sitio, o sitios, de actividad en un sujeto mamífero, sin demasiados efectos secundarios (tales como toxicidad excesiva, irritación o respuesta alérgica), en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable cuando se usa en la forma de la presente invención.

[0032] La "cantidad eficaz de eprotiroma" es típicamente de aproximadamente 0,01 mg a 1000 mg, más preferiblemente de 0,05 mg a 100 mg, mucho más preferiblemente de 0,1 a 10 mg de eprotiroma administrada por día.

[0033] De acuerdo con la presente invención, se entenderá que un mamífero es un miembro de la clase Mammalia, animales vertebrados que respiran aire caracterizados por la posesión de endotermia, pelo, tres huesos del oído medio, y glándulas mamarias funcionales en madres con crías. Un mamífero preferido es un ser humano.

30

[0034] En la presente invención, de acuerdo con la reivindicación 1, el trastorno del cabello es pérdida del cabello, incluyendo detención y/o inversión de la pérdida del cabello y fomento del crecimiento del cabello.

[0035] En particular, la pérdida del cabello se selecciona preferiblemente entre alopecia areata, alopecia androgenética, incluyendo calvicie de patrón masculino y calvicie de patrón femenino, y pérdida del cabello inducida por quimioterapia.

[0036] Se entenderá que la eprotiroma puede usarse en el tratamiento de afecciones tales como el tratamiento de la pérdida del cabello en mamíferos, incluyendo detención y/o inversión de la pérdida del cabello y fomento del crecimiento del pelo. Dichas afecciones pueden manifestarse en, por ejemplo, efluvio telógeno, efluvio tras la pubertad, efluvio senil, alopecia areata y alopecia androgenética, incluyendo calvicie de patrón masculino y calvicie de patrón femenino, efluvio distrófico y alopecia areolaris específica.

[0037] También puede usarse eprotiroma para acelerar el nuevo crecimiento del cabello tras alopecia mecánica y episodio de efluvio telógeno inducido por pérdida sanguínea grave, enfermedades infecciosas agudas graves, choques inducidos por cirugías y choques traumáticos, brotes agudos de enfermedades sistémicas como colagenosis y medicamentos que incluyen la pérdida del cabello inducida por quimioterapia. Además, la eprotiroma puede tener efectos pigmentarios, incluyendo la prevención o inversión de las canas.

[0038] Una realización alternativa de la presente invención de acuerdo con la reivindicación 14 se refiere al uso no terapéutico (cosmético) de eprotiroma en el tratamiento y/o prevención de la pérdida del cabello en mamíferos y/o en la prevención de las afecciones del cabello, preferiblemente en la prevención y/o inversión del encanecimiento del cabello.

[0039] En general, de acuerdo con la presente invención, la eprotiroma puede administrarse por vía tópica, enteral o parenteral. Preferiblemente, la eprotiroma se administra por vía tópica.

[0040] Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de la pérdida del cabello que comprende:

60

- (a) eprotiroma de acuerdo con la presente invención como principio activo, y
- (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0041] Preferiblemente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene eprotiroma como principio activo para su uso en el tratamiento y/o prevención de la pérdida del cabello, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

65

[0042] Además, la presente invención se refiere al uso no terapéutico de una composición cosmética que comprende:

- 5 (a) eprotiroma de acuerdo con la presente invención como principio activo para su uso en el tratamiento y/o prevención de la pérdida del cabello en mamíferos y/o en la prevención de las afecciones del cabello, preferiblemente en la prevención y/o inversión del envejecimiento del cabello.
 (b) un excipiente cosméticamente aceptable.

- 10 **[0043]** En la presente invención, la composición es preferiblemente una composición dermatológica adecuada para aplicarse por vía tópica sobre la piel de un mamífero. La forma de la composición no se limita particularmente; En realizaciones preferidas, las composiciones están en forma de lociones, cremas, geles, pulverizadores, polvos, pomadas, ceras, jabones, champúes, soluciones hidroalcohólicas, emulsiones, suspensiones, soluciones, espumas, almohadillas saturadas, agentes acondicionadores de la piel o el pelo. Las formas más preferidas son emulsiones,
 15 suspensiones y soluciones.

[0044] Particularmente, la eprotiroma se incorpora en preparaciones farmacéuticas o cosméticas mezclándola con excipientes farmacéuticamente/dermatológicamente aceptables.

- 20 **[0045]** Las composiciones útiles de acuerdo con la presente invención pueden contener excipientes cosmética y farmacéuticamente/dermatológicamente aceptables conocidos por el experto en la técnica. Estos incluye, por ejemplo, disolventes tales como disolventes orgánicos, agentes gelificantes, tampones, detergentes, aceites, alcoholes, emulsionantes, solubilizantes, humectantes, cargas, bioadhesivos, emolientes, conservantes, bactericidas, tensioactivos, perfumes, espesantes, agentes suavizantes, agentes hidratantes, aceites, grasas, ceras,
 25 agua, alcoholes, polioles, polímeros, estabilizadores de espuma, agentes de formación de espuma, agentes antiespumantes, agentes de cobertura del pelo u otros componentes adecuados de una preparación farmacéutica o cosmética.

- [0046]** Los tensioactivos pueden seleccionarse entre el grupo de tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfóteros. Los tensioactivos aniónicos son, por ejemplo, sulfatos de éter alquílico, sulfatos de alquilo, alquil-sulfosuccinatos, ácidos éter carboxílicos y ácidos éster carboxílicos, alquilsacosinatos, -glutamatos, - glicinatos y -tauratos, alquilfosfatos y alquilsulfonatos. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros son betainas cocoamidopropilo, anfoacetatos o anfodiacetatos como por ejemplo, cocoanfodiacetato, Cocamida MEA o DEA. Los tensioactivos no
 30 iónicos son, por ejemplo, alquilglucósidos y alcoxiglucósidos.

- [0047]** Ejemplos de bactericidas son ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido sórbico y ácido benzoico. Además, pueden usarse ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, agentes de liberación de formaldehído como DMDM hidantoína, imidazolidinilurea o metil cloroisotiazolinona, metilisotiazolinona, dibromodicianobutano, butilcarbamato de yodopropinilo, fenoxietanol o benzal alcohol como bactericidas.
 40

[0048] Los excipientes farmacéuticamente/dermatológicamente aceptables útiles adicionales pueden ser sustancias inorgánicas u orgánicas para su administración tópica.

- [0049]** Los excipientes farmacéuticamente/dermatológicamente aceptables preferidos se seleccionan entre el
 45 grupo que consiste en disolventes, agentes gelificantes, tampones, tensioactivos, detergentes, aceites, alcoholes, emulsionantes, solubilizantes, humectantes, cargas y bioadhesivos.

- [0050]** Los ejemplos de excipientes particularmente preferidos son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alcoholes de polietileno/glicoles, gelatina, soja, carbohidratos (tales como lactosa o almidón), lecitina, triacetato de glicerol y otros glicéridos de ácidos grasos, talco y celulosa. Los ejemplos de agentes gelificantes como excipientes adecuados son agentes gelificantes naturales, tales como pectina, agarosa, gelatina y caseína, o agentes gelificantes naturales modificados, tales como metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroximetilpropil celulosa y carboximetil celulosa o agentes gelificantes completamente sintéticos, tales como polivinilalcoholes, poli(met)acrilácidos, poliacrilamida, polivinilpirrolidona polipropilenglicol y polietilenglicol.
 50

[0051] El valor del pH de la formulación puede estabilizarse usando sistemas de tampones que consisten en poliácidos y sus sales. Los ejemplos de dichos poliácidos son ácido cítrico, ácido tartárico y ácido málico.

- [0052]** Puede añadirse preferiblemente cualquier excipiente farmacéutico adicional conocido por el experto, tal
 60 como colorantes.

- [0053]** Las composiciones farmacéuticas que comprenden eprotiroma como se usa de acuerdo con la presente invención, pueden formularse en cualquiera de una diversidad de formas adecuadas, por ejemplo, para administración oral, tópica o parenteral. De estas, se prefiere la administración tópica.
 65

[0054] Si la eprotiroma se administra por vía sistémica (administración parenteral), la cantidad está en un intervalo

de 0,01 a 3000 mg, más preferiblemente de 0,05 mg a 1000 mg, más preferiblemente de 0,1 a 100 mg por día.

[0055] Si la eprotiroma se administra por vía tópica, la cantidad está en un intervalo de 0,01 mg a 1000 mg, más preferiblemente de 0,05 mg a 100 mg, más preferiblemente de 0,1 mg a 10 mg por día.

5

[0056] La composición contiene preferiblemente de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 10% (p/v), más preferiblemente de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5% (p/v), mucho más preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1% (p/v) de eprotiroma, en base a la composición total. Si la cantidad está por debajo de los valores anteriores, el tratamiento y/o prevención es ineficaz.

10 Por otro lado, si la cantidad está por encima de los valores mencionados, puede observarse irritación en la piel.

[0057] Preferiblemente, la eprotiroma para su uso de acuerdo con la presente invención, así como la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención, puede administrarse conjuntamente con una sustancia terapéuticamente activa adicional. Preferiblemente, estas sustancias terapéuticamente activas adicionales se seleccionan entre una amplia diversidad de moléculas que pueden funcionar de diferentes maneras para mejorar los efectos de crecimiento del pelo de la eprotiroma (véase, por ejemplo, www.regrowth.com para un listado de tratamientos de crecimiento del cabello). Las clases particulares de potenciadores de la actividad adecuados para la administración conjunta con eprotiroma, así como con composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención, incluyen estimulantes del crecimiento del cabello. Los ejemplos no limitantes de agentes que estimulan el crecimiento del cabello y/o detienen la pérdida del cabello que pueden usarse adicionalmente en las composiciones descritas en el presente documento, incluyendo tanto composiciones sistémicas como tópicas, comprenden, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, fenol, estradiol, clorhidrato de difenidramina, cafeína, maleato de clorfeniramina, derivados de clorofilina, colesterol, ácido salicílico, arginina, cisteína, ácidos grasos, metionina, tintura de pimiento rojo, nicotinato de bencilo, D,L-mentol, aceite de hierbabuena, pantotenato cálcico, pantenol, aceite de ricino, hinoquitol, prednisolona, resorcinol, monosacáridos y monosacáridos esterificados, activadores químicos de enzimas de proteína cinasa C, inhibidores de la captación celular de la cadena glucosaminoglucano, inhibidores de la actividad glucosidasa, inhibidores de glucosaminoglucanasa, ésteres de ácido piroglutámico, ácidos hexosacáricos o ácidos hexosacáricos acilados, etilenos aril-sustituídos, aminoácidos N-acilados, tretinoína, ciclosporinas, tales como ciclosporina A, bloqueadores del canal de potasio, tal como minoxidilo, inhibidores de la 5- α -reductasa, tales como finasterida o dutasterida, y agonistas del receptor de andrógenos, tales como acetato de ciproterona y quetoconazol.

[0058] Las sustancias terapéuticamente activas adicionales preferidas (estimulantes del crecimiento del cabello) que se van a añadir a las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención son, por ejemplo, cafeína, minoxidilo, acetato de ciproterona y finasterida, siendo mucho más preferido minoxidilo.

[0059] Preferiblemente, la eprotiroma de la presente invención, así como la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención que comprende eprotiroma, pueden administrarse conjuntamente con un potenciador anti-canas. Tal potenciador mejora la función anti-canas.

40

[0060] El potenciador anti-canas para su uso de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse entre las clases de sustancias que estimulan el proceso de pigmentación natural y la melanización.

[0061] Preferiblemente, el potenciador anti-canas puede obtenerse a partir de plantas del género Echinacea. De acuerdo con la presente invención, la planta ha de entenderse como la propia planta, sus partes vegetales, extractos y el jugo exprimido de las plantas de equinácea.

[0062] En particular, las plantas de equinácea pueden seleccionarse entre Echinacea angustifolia DC, Echinacea paradoxa (Norton), Echinacea simulata, E. atrorubens, E. tennesiense, Echinacea strigosa (MCGREGOR), Echinacea laevigata, Echinacea purpurea (L.) Moench y Echinacea pallida (Nutt), y se obtienen a partir de estos extractos y jugos exprimidos.

[0063] Particularmente preferidos como potenciadores anti-canas son los extractos de Echinacea, más preferiblemente extractos de Echinacea purpurea.

55

[0064] Además, la eprotiroma para su uso de acuerdo con la presente invención, así como la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención que comprende eprotiroma, preferiblemente pueden administrarse conjuntamente con un potenciador de la penetración.

[0065] Preferiblemente, el potenciador de la penetración se selecciona entre el grupo que consiste en alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, amidas y aminas, disolventes, lecitina, bisabolol, 1,8 cineol, dimetil isosorbida, mentol, terpenos, N-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de decilmétilo, dimetil sulfóxido, 1-dodecil azabicicloheptano-2-ona, y N-dodecil-2-pirrolidona.

[0066] Los potenciadores de la penetración preferidos son alcohol oleico, sebacato de diisopropilo, miristato de isopropilo, oleil oleato, ácido oleico, ethomeen S12, dimetil acetamida, propilenglicol, lecitina, bisabolol, 1,8 cineol,

65

dimetil isosorbida, mentol, terpenos, N-metil-2-pirrolidona, decilmetil sulfóxido, dimetil sulfóxido, 1-dodecil azabicycloheptano-2-ona, y N-dodecil-2-pirrolidona, se prefieren particularmente miristato de isopropilo, propilenglicol y dimetil isosorbida.

5 **[0067]** Preferiblemente, estos potenciadores de la penetración se usan en una concentración del 0,0001% al 10% (p/v), más preferiblemente de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 5% (p/v), mucho más preferiblemente de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 2% (p/v), en base a la composición total.

10 **[0068]** La combinación de eprotiroma y potenciadores de la penetración da como resultado un aumento de la concentración de eprotiroma en los folículos pilosos. Por lo tanto, puede administrarse una menor cantidad de eprotiroma en el tratamiento de los trastornos capilares que se han mencionado anteriormente con el fin conseguir una eficacia farmacológica similar. Esto da como resultado un descenso del efecto sistémico de la eprotiroma que conduce a una reducción del riesgo de aparición de efectos secundarios en el paciente.

15 **[0069]** Una composición farmacéutica preferida útil de acuerdo con la presente invención para administración tópica incluye

- a) del 0,1% al 1% (p/v) de eprotiroma
- b) del 30% al 70% (p/v) de alcohol, por ejemplo etanol
- 20 c) del 10% al 30% (p/v) de agente gelificante sintético, por ejemplo ácido poliacrílico
- d) del 10 al 30% (p/v) de potenciador de la penetración, por ejemplo miristato de isopropilo
- e) c.s. de agua,
en base a la composición total.

25 **[0070]** Una composición farmacéutica preferida adicional útil de acuerdo con la presente invención para administración tópica incluye

- a) del 0,1% al 1% (p/v) de eprotiroma
- b) del 5 al 40% (p/v) de un tensioactivo, por ejemplo, lauril sulfato de amonio y lauret sulfato de amonio
- 30 c) del 0,5 al 5% (p/v) de un agente formador de espuma, por ejemplo cocamida MEA
- d) del 0,5 al 5% (p/v) de un agente de perlado, por ejemplo diestearato de etilenglicol
- e) del 0,5 al 5% (p/v) de un agente espesante, por ejemplo alcohol cetílico
- f) del 0,1 al 3% (p/v) de un acondicionador del cabello, por ejemplo policuaturnio-4
- g) del 0,1 al 3% de un agente hidratante, por ejemplo glicerina
- 35 h) del 10 al 30% (p/v) de potenciador de la penetración, por ejemplo dimetil isosorbida
- i) opcionalmente del 5 al 10% (p/v) de ingredientes adicionales
- j) c.s. de agua,
en base a la composición total.

40 **[0071]** Preferiblemente, la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la presente invención puede usarse en pacientes cuyos trastornos capilares han fallado en respuesta a otros tratamientos usados actualmente.

Breve descripción de los dibujos

45 Tratamiento con eprotiroma:

[0072]

50 La figura 1 es un diagrama que muestra la elongación del tallo piloso en los folículos pilosos obtenidos de una mujer de 49 años de edad.

La figura 2 es un diagrama que muestra la estadificación del ciclo del cabello (macroscópico) en folículos pilosos obtenidos de una mujer 49 años de edad.

55 La figura 3 es un diagrama que muestra la estadificación del ciclo del cabello (microscópico) en folículos pilosos obtenidos de una mujer 49 años de edad.

La figura 4 muestra la pigmentación del pelo de todos los folículos pilosos tratados de una donante de 49 años de edad.

60

La figura 5 muestra la pigmentación del pelo de todos los folículos pilosos tratados en la fase anágena de una donante de 49 años de edad.

65 La figura 6 muestra la regulación ascendente de la actividad de tirosinasa de los folículos pilosos (todos los FP) de una donante de 49 años de edad.

La figura 7 muestra la regulación ascendente de la actividad de tirosinasa de los folículos pilosos (únicamente FP de fase anágena) de una donante de 49 años de edad.

La figura 8 muestra la tinción Ki-67 y TUNEL de los folículos pilosos tratados de una donante de 49 años de edad.

5

La figura 9 muestra la expresión de MTCO1 en los folículos pilosos (todos los FP) de una donante de 49 años de edad.

La figura 10 muestra la expresión de MTCO1 en los folículos pilosos (únicamente FP anágenos) de una donante de 10 49 años de edad.

La figura 11 muestra la expresión reducida de TGFβ2 en los folículos pilosos tratados de una donante de 49 años de edad.

15 La figura 12 es un diagrama que muestra elongación del tallo piloso en los folículos pilosos obtenidos de una mujer 47 años de edad.

La figura 13 muestra folículos pilosos en cultivo obtenidos de una mujer de 47 años de edad.

20 La figura 14 es un diagrama que muestra la estadificación del ciclo del cabello (macroscópico) en los folículos pilosos obtenidos de una mujer 47 años de edad.

La figura 15 es un diagrama que muestra la estadificación del ciclo del cabello (microscópico) en los folículos pilosos obtenidos de una mujer 47 años de edad.

25

La figura 16 muestra la pigmentación del cabello de todos los folículos pilosos tratados de una donante de 47 años de edad.

La figura 17 muestra la pigmentación de todos los folículos pilosos tratados en la fase anágena de una donante de 30 47 años de edad.

La figura 18 muestra la regulación ascendente de la actividad de tirosinasa de los folículos pilosos (todos los FP) de una donante de 47 años de edad.

35 La figura 19 muestra la regulación ascendente de la actividad de tirosinasa de los folículos pilosos (únicamente FP anágenos) de una donante de 47 años de edad.

La figura 20 muestra la tinción Ki-67 y TUNEL de los folículos pilosos tratados de una donante de 47 años de edad.

40 La figura 21 muestra la regulación ascendente de MTCO1 en los folículos pilosos tratados de una donante de 47 años de edad.

La figura 22 muestra la expresión reducida de TGFβ2 en los folículos pilosos tratados de una donante de 47 años de edad.

45

Tratamiento con TRIAC:

La figura 23 es un diagrama que muestra elongación del tallo piloso en los folículos pilosos obtenidos de una mujer 49 años de edad.

50

La figura 24 muestra folículos pilosos en cultivo obtenidos de una mujer de 49 años de edad.

La figura 25 es un diagrama que muestra la estadificación del ciclo del cabello (macroscópico) en los folículos pilosos obtenidos de una mujer 49 años de edad.

55

La figura 26 es un diagrama que muestra la estadificación del ciclo del cabello (microscópico) en los folículos pilosos obtenidos de una mujer 49 años de edad.

La figura 27 muestra la pigmentación del pelo de todos los folículos pilosos tratados de una donante de 49 años de 60 edad.

La figura 28 muestra la regulación descendente de la actividad de tirosinasa de los folículos pilosos (todos los FP) de una donante de 49 años de edad.

65 La figura 29 muestra la tinción Ki-67 y TUNEL de los folículos pilosos tratados de una donante de 49 años de edad.

La figura 30 muestra la expresión de MTCO1 en los folículos pilosos (todos los FP) de una donante de 49 años de edad.

La figura 31 muestra la expresión reducida de TGFβ2 en los folículos pilosos tratados de una donante de 49 años de edad.

Tratamiento con PF-277343:

La figura 32 es un diagrama que muestra elongación del tallo piloso en los folículos pilosos obtenidos de una mujer 58 años de edad.

La figura 33 muestra los folículos pilosos en cultivo obtenidos de una mujer de 58 años de edad.

La figura 34 es un diagrama que muestra la estadificación del ciclo del cabello (macroscópico) en los folículos pilosos obtenidos de una mujer 58 años de edad.

La figura 35 es un diagrama que muestra la estadificación del ciclo del cabello (microscópico) en los folículos pilosos obtenidos de una mujer 58 años de edad.

La figura 36 muestra la pigmentación del cabello de todos los folículos pilosos tratados de una donante de 58 años de edad.

La figura 37 muestra la pigmentación del cabello de todos los folículos pilosos tratados en la fase anágena de una donante de 58 años de edad.

La figura 38 muestra la regulación ascendente de la actividad de tirosinasa de los folículos pilosos (todos los FP) de una donante de 58 años de edad.

La figura 39 muestra la regulación ascendente de la actividad de tirosinasa de los folículos pilosos (únicamente FP anágenos) de una donante de 58 años de edad.

La figura 40 muestra la tinción Ki-67 y TUNEL de los folículos pilosos tratados de una donante de 58 años de edad.

La figura 41 muestra la expresión de MTCO1 en los folículos pilosos tratados de una donante de 58 años de edad.

La figura 42 muestra la expresión reducida de TGFβ2 en los folículos pilosos tratados de una donante de 58 años de edad.

EJEMPLOS

Ensayo *in vitro* de los agonistas de los receptores de hormonas tiroideas en un cultivo de órgano de folículos pilosos humanos

A) Procedimientos Experimentales

Especimen tisular:

[0073] Se obtuvo piel del cuero cabelludo humano normal de mujeres que se sometieron a una cirugía de estiramiento facial rutinaria después de su consentimiento informado.

Cultivo del órgano de folículos pilosos humanos:

[0074] Sistema de ensayo: Modelo Philpott (Philpott y col., J. Cell. Mol. Life Sci., 1990, 97: 463-471)

[0075] Se cultivaron folículos pilosos microdisecionados en la fase anágena VI en 3 ó 4 grupos (3 FP/pocillo) en 6 días en una placa de 24 pocillos con 500 µl de medio Williams E (Biochrom) complementado con 100 IU/ml de penicilina, 10 µg/ml de estreptomina (Gibco), 10 µg/ml de insulina (Sigma), 10 ng/ml de hidrocortisona (Sigma) y 2 mmol/l de L-glutamina (Invitrogen).

[0076] Se administraron eprotiroma, TRIAC, PF-277343 (1 pM, 100 pM) o vehículo una vez para cada cambio de medio (es decir, cada 48 h).

[0077] Los FP anágenos y los FP se embebieron inmediatamente en Shandon Cryomatrix y se congelaron en nitrógeno líquido. Se procesaron seis secciones longitudinales de FP para tinciones inmunohistológicas.

Elongación del tallo piloso:

[0078] Las mediciones de la longitud del tallo piloso de los FP se realizaron cada dos días en FP individuales usando un microscopio binocular invertido Zeiss con una cuadrícula de medición ocular.

5 Estadificación del ciclo del FP:

[0079] La estadificación del ciclo del FP se realizó de acuerdo con los criterios morfológicos definidos, y se determinó el porcentaje de FP en la fase anágena y catágena temprana, media o tardía.

10 Pigmentación del cabello:

[0080] Para la visualización histoquímica de la melanina, se realizó una tinción Masson-Fontana sobre secciones congeladas. La melanina se tiñó en forma de puntos de color pardo y el grado de pigmentación se evaluó mediante Masson-Fontana cuantitativo como se describe (Ito y col., Br. J. Dermatol., 2005, 152: 623-631). Este procedimiento es un indicador muy sensible y fiable de los cambios en la síntesis de melanina, como se muestra por la expresión de la tirosinasa convencionales y los ensayos de la actividad enzimática (Kausser y col., FASEB J. 2006, 20:882-95). La intensidad de la tinción se analizó en una región de referencia definida de la unidad pigmentaria del FP y, usando el software ImageJ (National Institute of Health).

20 Mediciones de la proliferación y la apoptosis:

[0081] Para evaluar las células apoptóticas en una co-ubicación con un marcador de proliferación Ki-67, se usó un procedimiento de doble tinción de Ki-67/marcado del extremo libre por dUTP (TUNEL). Las secciones criostáticas se fijaron en paraformaldehído y etanol-ácido acético (2:1) y se marcaron con un digoxigenina-desoxi-UTP (kit de detección de la apoptosis *in situ* con fluoresceína ApopTag; Intergen, Purchase, NY) en presencia de desoxinucleotidil transferasa terminal, seguido de incubación con un antisuero anti-Ki-67 de ratón (1:20 en PBS durante una noche a 4 °C; Dako, Glostrup, Dinamarca). Se visualizaron células positivas a TUNEL mediante un anticuerpo conjugado con isotiocianato de antidigoxigenin fluoresceína (kit ApopTag), mientras que Ki-67 se detectó mediante un anticuerpo anti-ratón de cabra marcado con rodamina (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA). Se realizaron controles negativos omitiendo la desoxinucleotidil transferasa terminal y el anticuerpo Ki-67. Se realizó una contratinción con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) (Roche Molecular Biochemicals GmbH, Mannheim, Alemania). Se realizó una inmunohistomorfometría cuantitativa; se contaron células positivas a Ki-67, TUNEL o DAPI en una región de referencia definida previamente de la matriz de los FP y la epidermis, y se determinó el porcentaje de células positivas a Ki-67/TUNEL.

35 Análisis estadístico:

[0082] Se realizaron análisis estadísticos usando una prueba t de Student de dos grupos para muestras no correspondientes.

40 **Ejemplo 1: Folículos pilosos del cuero cabelludo occipital de mujer de 49 años de edad tratada con eprotiroma (KB2115).**

[0083] El tratamiento con eprotiroma no afectó de forma significativa a la elongación del tallo piloso.

45 La eprotiroma aumentó significativamente el número de anágenos y disminuyó el número de FP catágenos después de 6 días, macroscópica y microscópicamente.

[0084] Se observó un ligero aumento de la melanización para la concentración de 100 pM en ambos grupos analizados (FP anágenos y todos los FP).

50 **[0085]** La actividad de la tirosinasa se sobreguló ligeramente por la eprotiroma 100 pM (FP anágenos y todos los FP). En línea con el efecto de prolongación anágeno, la proliferación (Ki-67) de queratinocitos de la matriz del cabello se sobregula progresivamente mientras que la apoptosis (TUNEL) no revela ningún cambio en el grupo tratado.

55 **[0086]** No hubo ningún cambio significativo en la expresión de la proteína MTCO1. La eprotiroma redujo significativamente la inmunorreactividad de TGFβ2 en el grupo de concentración 1 pM.

60 **Ejemplo 2: Folículos pilosos del cuero cabelludo occipital de mujer de 47 años de edad tratada con eprotiroma (KB2115).**

[0087] La eprotiroma en dos dosis estimuló ligeramente la elongación del tallo piloso. De forma macroscópica, la eprotiroma no tuvo ningún efecto importante sobre la duración de la fase anágena. Sin embargo, la histomorfometría del ciclo del cabello revela un efecto de prolongación de la fase anágena de la eprotiroma.

65 **[0088]** De forma progresiva, la eprotiroma 100 pM aumentó ligeramente el contenido de melanina (FP anágenos y

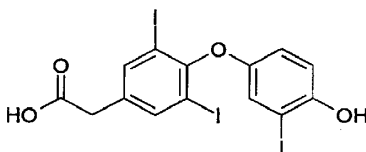
todos los FP). Progresivamente, la eprotiroma 100 pM aumentó ligeramente el contenido de melanina (todos los FP). Si se analizaban únicamente los FP anágenos, el efecto era significativo. La eprotiroma (100 pM) aumentó ligeramente el contenido de melanina (FP anágenos y todos los FP).

- 5 **[0089]** La actividad de la tirosinasa se sobrerreguló en el grupo 100 pM (significante, si se analizaban todos los FP). El tratamiento de eprotiroma (100 pM) de dosis elevada causó un aumento de la proliferación de los queratinocitos de la matriz del cabello (Ki-67). La eprotiroma sobrerregula significativamente la inmunorreactividad de MTCO1. La eprotiroma redujo significativamente la inmunorreactividad de TGFβ2. El mayor efecto se observó con la concentración de 100 pM.

10

Ejemplo comparativo 1: Folículos pilosos del cuero cabelludo occipital de mujer de 49 años de edad tratada con TRIAC (ácido triyodotiroacético, Tiratricol).

[0090]



15

- [0091]** El tratamiento con TRIAC muestra una ligera inhibición de la elongación del tallo piloso. Se observó un efecto significativo para la concentración de 1 pM. TRIAC prolongó la fase anágena e inhibió el desarrollo de la fase catágena en los FP después de 6 días, macroscópica y microscópicamente. No se observó ningún efecto significativo sobre el contenido de melanina de los folículos pilosos (todos los FP).

20

[0092] La actividad de la tirosinasa se subreguló por TRIAC (todos los FP). El efecto fue significativo para los grupos 0,1 pM y 1 pM.

- 25 **[0093]** En línea con el efecto de prolongación de la fase anágena, la proliferación (Ki-67) de queratinocitos de la matriz del cabello se sobrerreguló ligeramente (no significativo) y la apoptosis (TUNEL) se inhibió (no significativo).

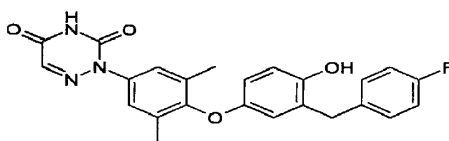
[0094] No hubo ningún cambio significativo en la expresión de la proteína MTCO1. TRIAC redujo la inmunorreactividad de TGFβ2 en todas las concentraciones. Se observó un efecto significativo para los grupos de concentración de 1 pM y 100 pM. Sin embargo, TRIAC mostró baja estabilidad y una penetración inferior en la piel humana.

30

Ejemplo comparativo 2: Folículos pilosos del cuero cabelludo occipital de mujer de 58 años de edad tratada con PF-277343.

35

[0095]



- 40 **[0096]** El tratamiento con 1 pM mostró una ligera tendencia (no significativa) hacia la inhibición de la elongación del tallo piloso.

[0097] La evaluación macroscópica de los FP sugiere que la dosis 1 pM de PF-277343 induce de forma prematura la fase catágena. En línea con la estadificación macroscópica, una histomorfometría del ciclo del cabello cuantitativa confirmó que PF-277343 promovía el desarrollo catágeno prematuro en 1 pM y 100 pM.

45

[0098] Se observó un descenso significativo de la melanización para la concentración de 1 pM y 100 pM cuando se analizaron todos los FP. Cuando únicamente se analizaron los FP anágenos, se observó una fuerte reducción de la producción de melanina para el grupo de 100 pM (significativo). La reducción de la melanización confirma independientemente el efecto promotor de la fase catágena.

50

[0099] La actividad de la tirosinasa se sobrerreguló ligeramente por PF-277343 100 pM (FP anágenos y todos los FP). Este efecto fue significativo, si se analizaron únicamente FP anágenos.

55 **[0100]** PF-277343 no mostró efectos sobre la proliferación (Ki-67) de queratinocitos de la matriz del cabello. En la concentración de 100 pM, la apoptosis (TUNEL) se inhibe ligeramente (no significativamente). No hubo ningún cambio significativo en la expresión de la proteína MTCO1.

[0101] PF-277343 redujo significativamente la inmunorreactividad de TGFβ2 en el grupo de concentración 100 pM.

[0102] Aunque la eprotiroma, TRIAC y PF-277343 pertenecen a la misma clase de compuestos, concretamente, agonistas de los receptores de hormonas tiroideas, los tres compuestos muestran sorprendentemente un patrón de respuesta diferente cuando se aplican en los folículos pilosos del cuero cabelludo humano.

[0103] Un análisis macroscópico y microscópico de la estadificación del ciclo del cabello reveló que únicamente la eprotiroma y TRIAC eran capaces de prolongar la fase anágena y inhibir el desarrollo catágeno. Por el contrario, el tratamiento con PF-277343 hizo que los folículos pilosos entraran en la fase catágena de forma prematura, un efecto que no se desea para agentes que detienen la pérdida del cabello o promueven el crecimiento del pelo. En línea con este hallazgo se encuentra el hecho de que hubo una tendencia de una ligera inhibición de la elongación del tallo piloso observada para PF-277343.

[0104] De forma sorprendente, la eprotiroma también mostró efectos positivos sobre la pigmentación de los folículos pilosos como se muestra por la regulación ascendente de la actividad de la tirosinasa y el aumento del contenido de melanina de los folículos pilosos tratados. Por el contrario, no se observó ningún efecto sobre el contenido de melanina para los folículos pilosos tratados con TRIAC y se observaron efectos negativos, es decir, un descenso del contenido de melanina, para los folículos pilosos tratados con PF-277343. Esta reducción de la melanización podía conducir a efectos secundarios, tal como canas.

[0105] Por lo tanto, el perfil general de la eprotiroma es favorable, puesto que tiene un efecto positivo sobre la estadificación del ciclo del cabello y la melanización.

Ejemplos para composiciones/formulaciones útiles de acuerdo con la presente invención

[0106] Composición para administración tópica: (en % (p/v) en base a la composición total)

Eprotiroma	1%
Etanol	61%
Propilenglicol	19%
Dimetil isosorbida	19%

Champú 1: (en % (p/v) en base a la composición total)

[0107]

Eprotiroma	0,2%
Lauril sulfato de amonio	11,5%
Lauret sulfato de amonio	4%
Cocamida MEA	2%
Diestearato de etilenglicol	2%
Alcohol cetílico	2%
Alcohol estearílico	1,2%
Glicerina	1%
Policuaturnio 10	0,5%
Cloruro sódico	0,1%
Poliésteres de sacarosa de ácidos grasos de cottonate	3%
Poliésteres de sacarosa de ácidos grasos de behenato	2%
Óxido de lauril dimetil amina	1,5%
DMDM hidantoína	0,15%
Fenoxietanol	0,5%
Fragrancia	0,5%
Agua	c.s.

Champú 2: (en % (p/v) en base a la composición total)

[0108]

Eprotiroma	0,3%
Lauret sulfato sódico	10%
Cocoanfoacetato	2%
Glicerina	2%
Pantenol	0,5%
Colágeno hidrolizado	1,0%
Polifosfato sódico	0,1%
Fragrancia	0,3%

ES 2 528 392 T3

Cloruro sódico	0,3%
Piroctona olamina	0,5%
Ácido fórmico	0,2%
Agua	c.s.

Champú 3: (en % (p/v) en base a la composición total)

[0109]

5

Eprotiroma	0,5%
Lauril sulfato sódico	4%
Lauret sulfato sódico	5%
Hidroxipropiltrimonio-proteína de trigo hidrolizada	1%
Lauret sulfosuccinato disódico	1%
Biotina	0,02%
Acetato de tocoferilo	0,3%
Ácido cítrico	0,2%
Fragrancia	0,3%
Sorbato potásico	0,2%
DMDM hidantoína	0,1%
Agua	c.s.

REIVINDICACIONES

1. Eprotiroma para su uso en la prevención y/o tratamiento de pérdida del cabello en un mamífero.
- 5 2. Eprotiroma para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la pérdida del cabello se selecciona entre alopecia areata, alopecia androgenética incluyendo calvicie de patrón masculino y calvicie de patrón femenino y pérdida del cabello inducida por quimioterapia.
3. Eprotiroma para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el
10 mamífero es un ser humano.
4. Eprotiroma para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la eprotiroma se aplica por vía tópica sobre la piel de un mamífero.
- 15 5. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o tratamiento de pérdida del cabello que comprende:
(a) eprotiroma como principio activo, y
(b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
20
6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la pérdida del cabello se selecciona entre alopecia areata, alopecia androgenética, incluyendo calvicie de patrón masculino y calvicie de patrón femenino y pérdida del cabello inducida por quimioterapia.
- 25 7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 y/o 6, que comprende adicionalmente (c) a potenciador de la penetración, preferiblemente seleccionado entre el grupo de miristato de isopropilo, propilenglicol y dimetil isosorbida.
8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7,
30 que comprende del 0,0001 a aproximadamente el 10% en peso de eprotiroma, en base al peso total de la composición farmacéutica.
9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8,
35 en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en disolventes, agentes gelificantes, tampones, tensioactivos, detergentes, aceites, alcoholes, emulsionantes, solubilizantes, humectantes, cargas y bioadhesivos.
10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9,
40 que comprende adicionalmente una sustancia terapéuticamente activa adicional.
11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la sustancia terapéuticamente activa adicional se selecciona entre cafeína, finasterida, minoxidilo, acetato de ciproterona.
12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a
45 11, que comprende adicionalmente un potenciador anti-canás.
13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el potenciador anti-canás es un extracto de equinácea.
- 50 14. Uso no terapéutico de eprotiroma en el tratamiento y/o prevención de la pérdida del cabello en mamíferos y/o en la prevención de las afecciones del cabello, preferiblemente en la prevención y/o inversión del encanecimiento del cabello.

Tratamiento con eprotiroma

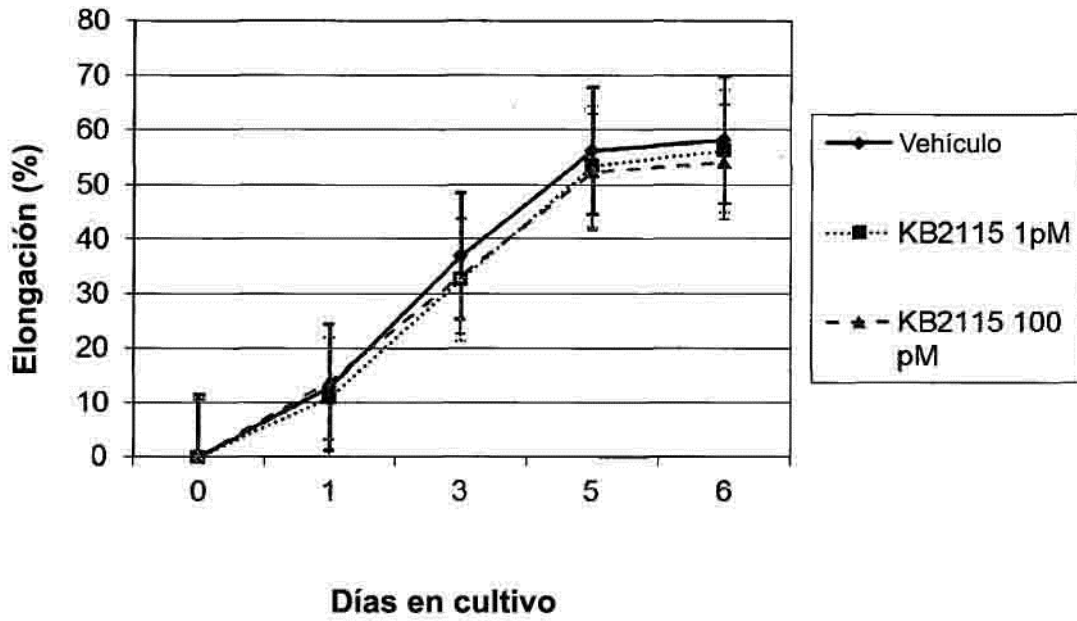


Figura 1: Elongación del tallo piloso, mujer de 49 años

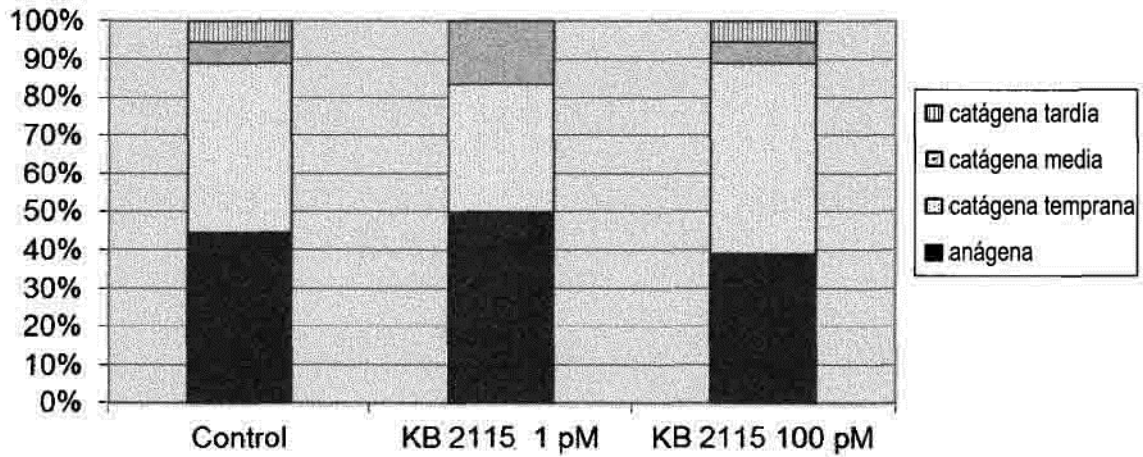


Figura 2: Estadificación del ciclo del cabello (macroscópico), mujer de 49 años

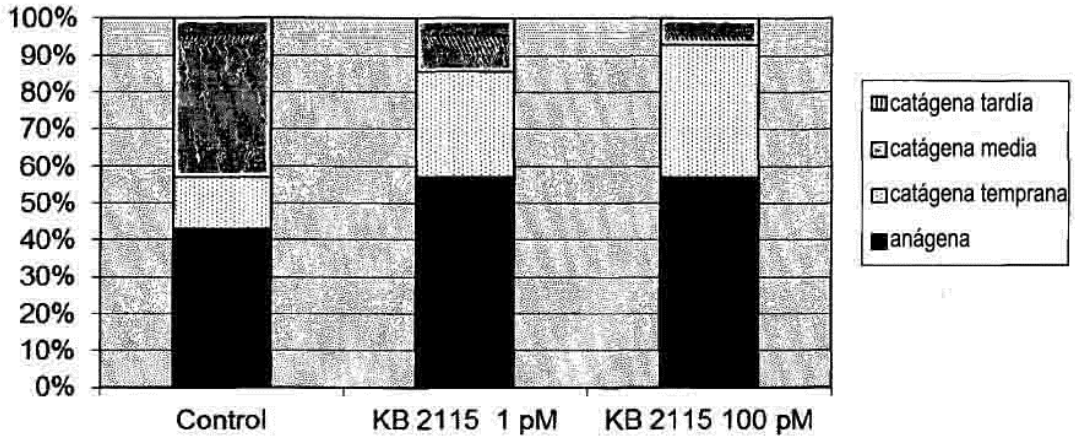


Figura 3: Estadificación del ciclo del cabello (microscópico), mujer de 49 años

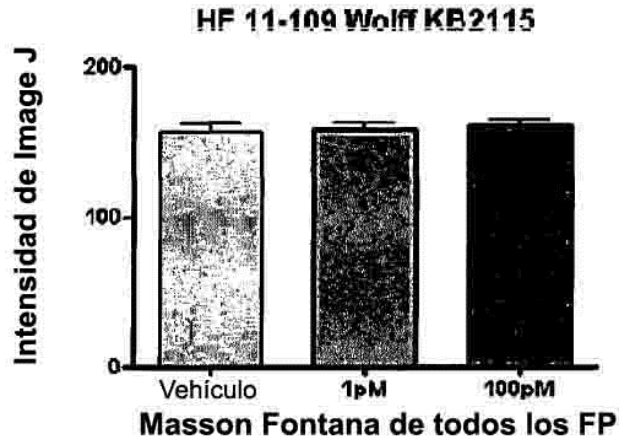


Figura 4: Pigmentación del cabello (todos los FP), mujer de 49 años

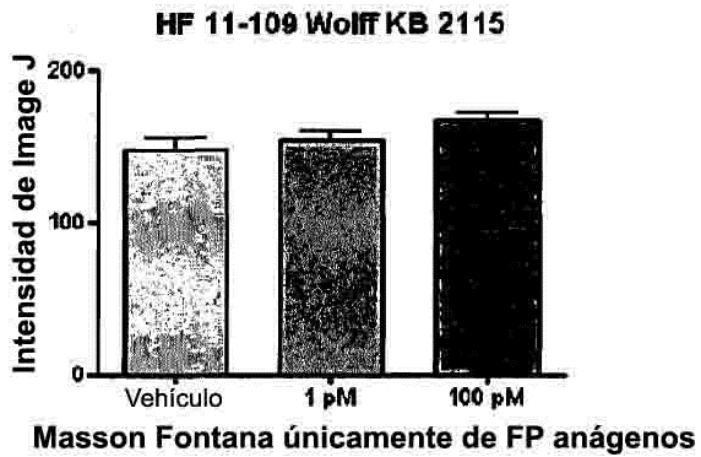


Figura 5: Pigmentación del cabello (únicamente FP anágenos), mujer de 49 años

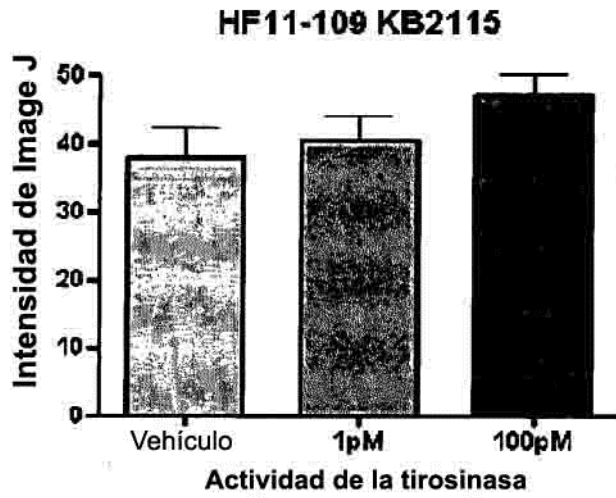


Figura 6: Actividad de la tirosinasa (todos los FP), mujer de 49 años

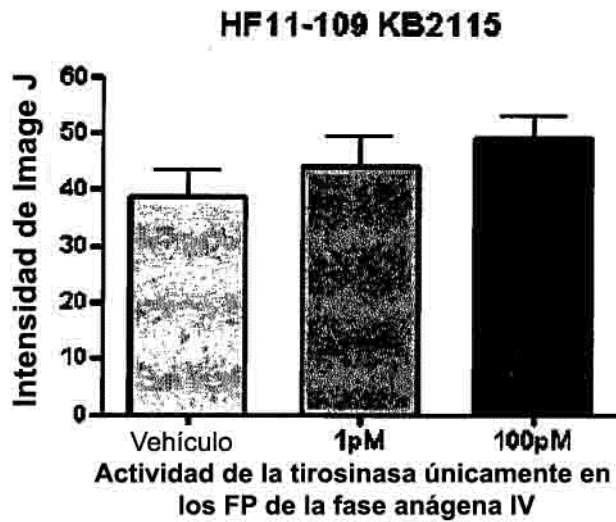


Figura 7: Actividad de la tirosinasa (únicamente FP anágenos), mujer de 49 años

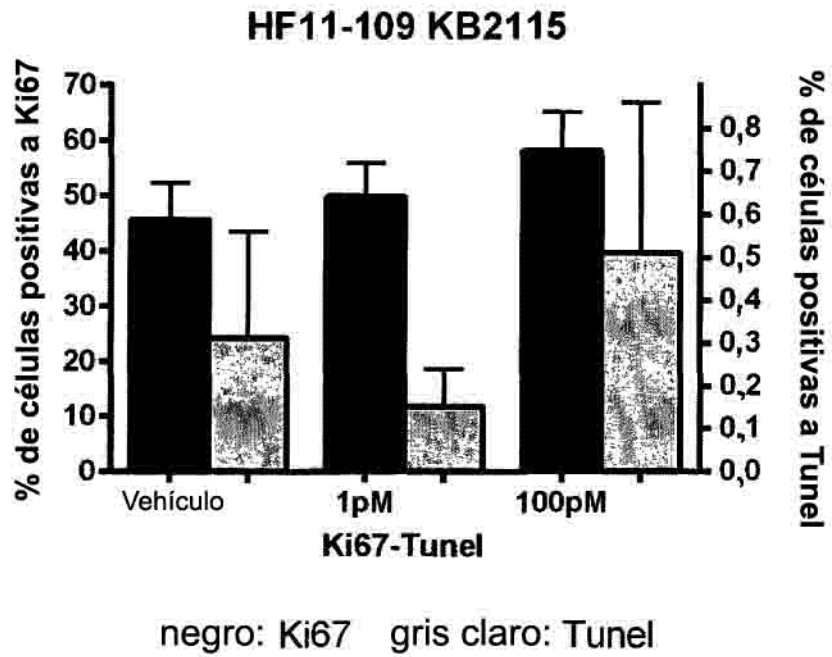


Figura 8: Inmunohistomorfometría de Ki67-TUNEL, mujer de 49 años

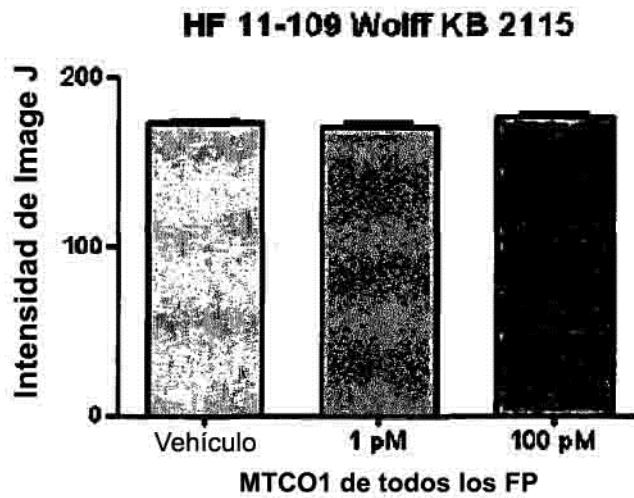


Figura 9: Expresión de MTCO1 (todos los FP), mujer de 49 años

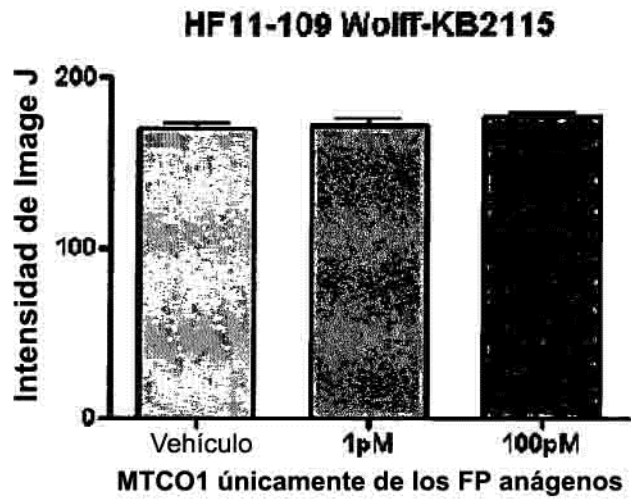


Figura 10: Expresión de MTCO1 (únicamente de los FP anágenos), mujer de 49 años

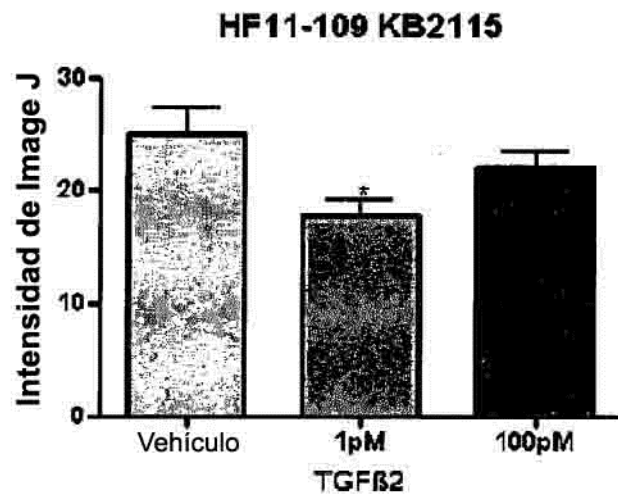


Figura 11: Expresión de TGFβ2, mujer de 49 años

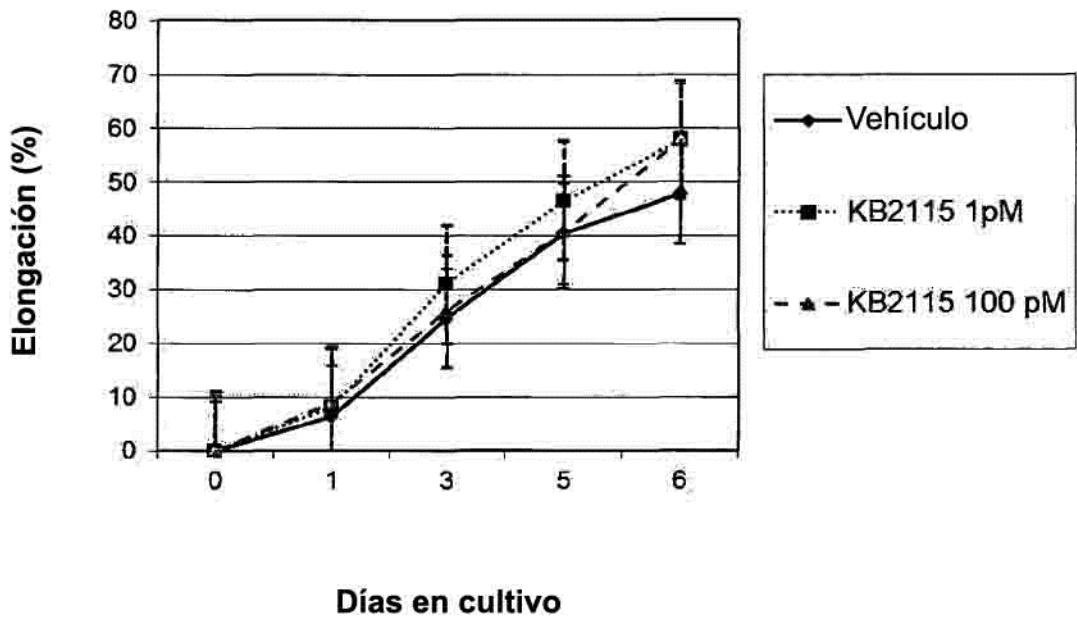


Figura 12: Elongación del tallo piloso, mujer de 47 años

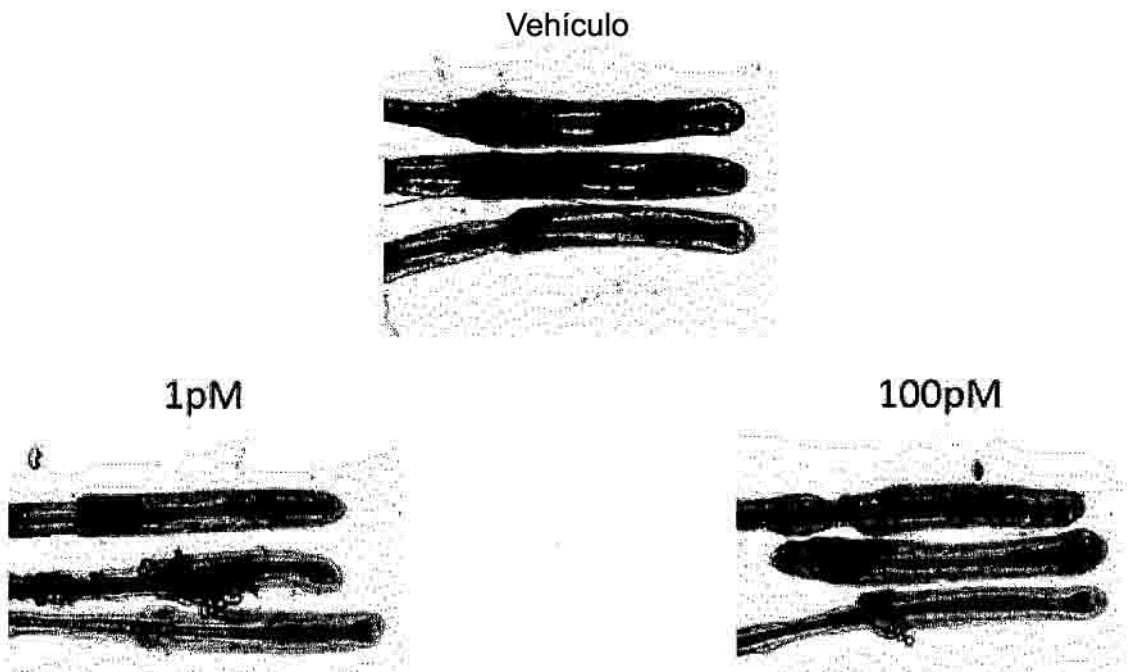


Figura 13: Folículos pilosos en cultivo, mujer de 47 años

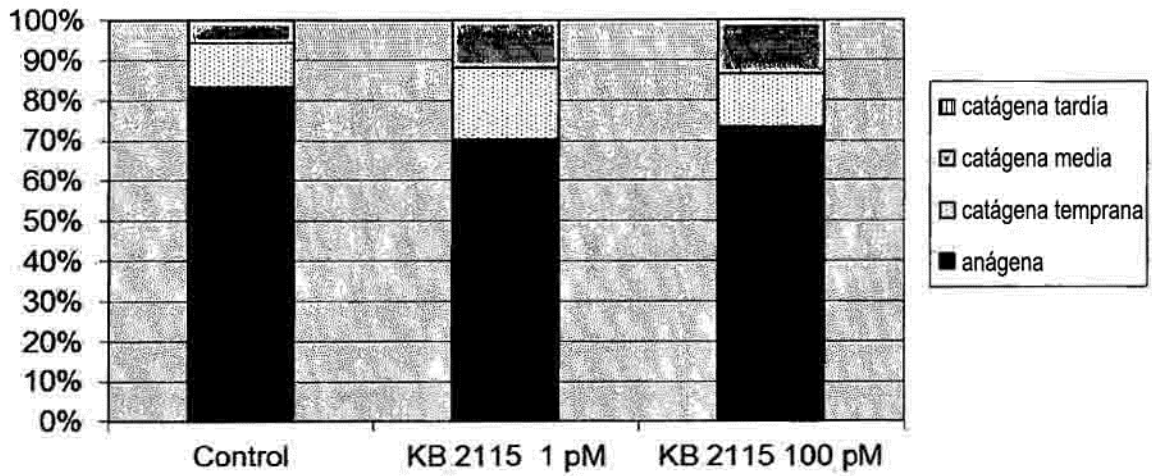


Figura 14: Estadificación del ciclo del cabello (macroscópico), mujer de 47 años

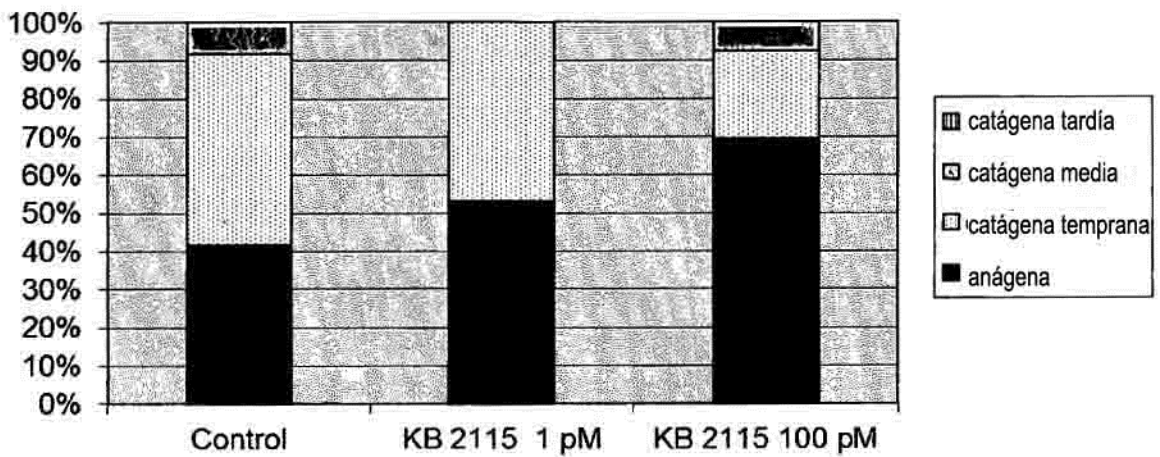


Figura 15: Estadificación del ciclo del cabello (microscópico), mujer de 47 años

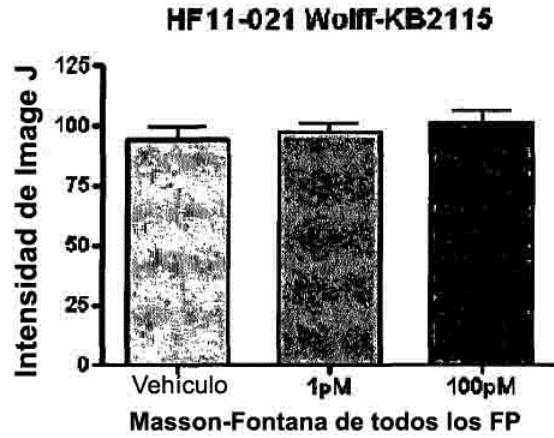


Figura 16: Pigmentación del cabello (todos los FP), mujer de 47 años

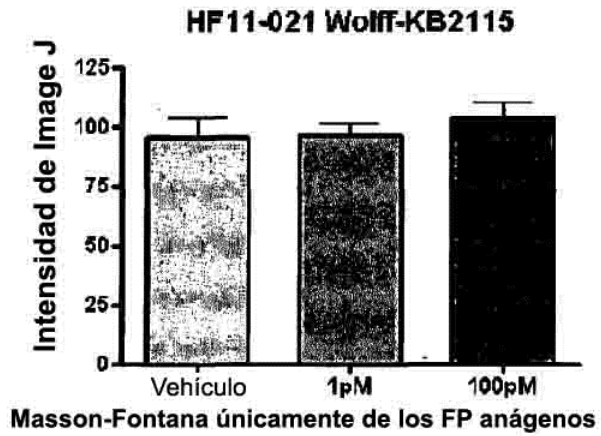


Figura 17: Pigmentación del cabello (únicamente FP anágenos), mujer de 47 años

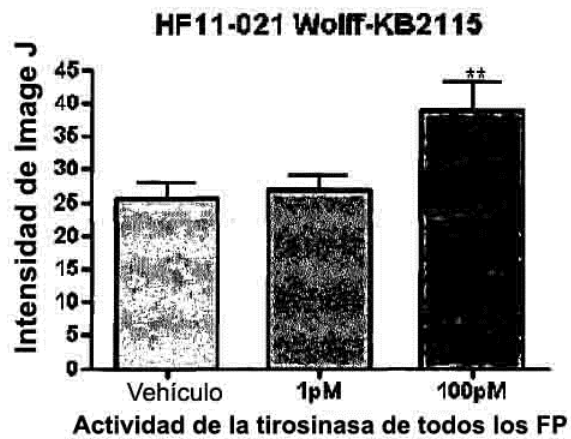


Figura 18: Actividad de la tirosinasa (todos los FP), mujer de 47 años

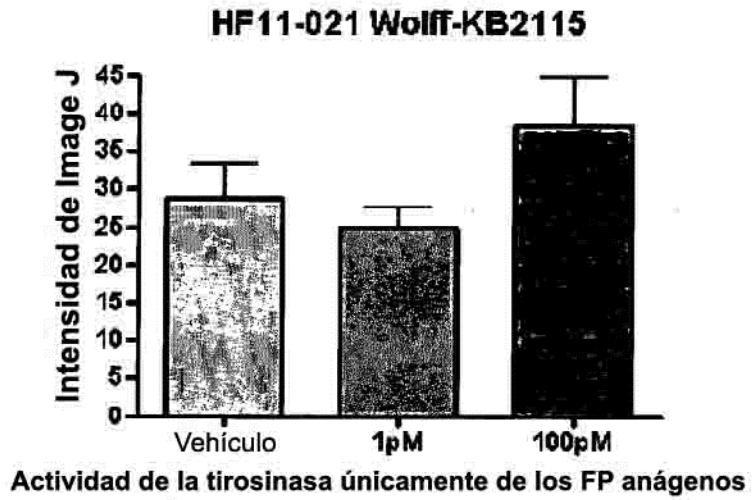
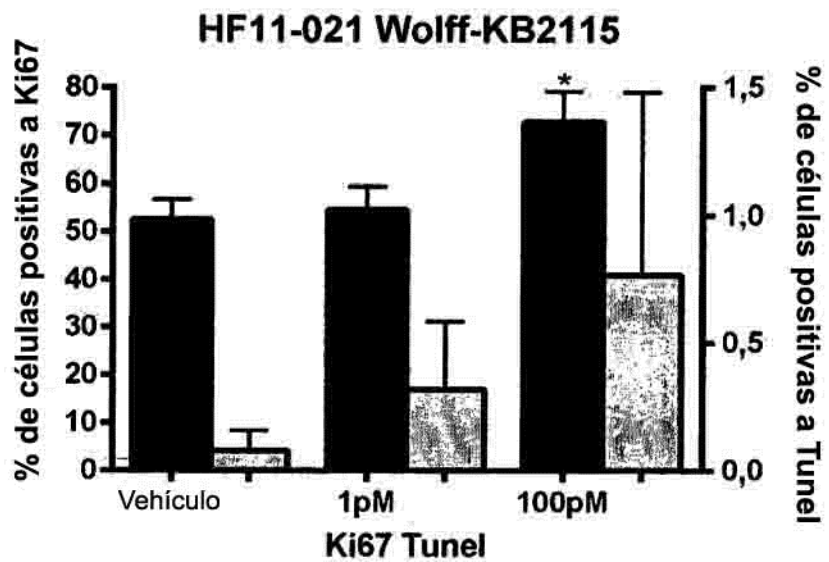


Figura 19: Actividad de la tirosinasa (únicamente FP anágenos), mujer de 47 años



negro: Ki67, gris claro: TUNEL

Figura 20: Inmunohistormorfometría Ki67-TUNEL, mujer de 47 años

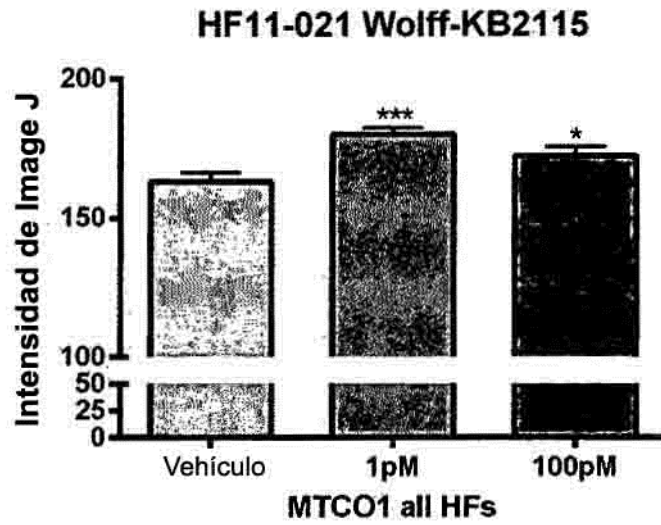


Figura 21: Expresión de MTCO1 (todos los FP), mujer de 47 años

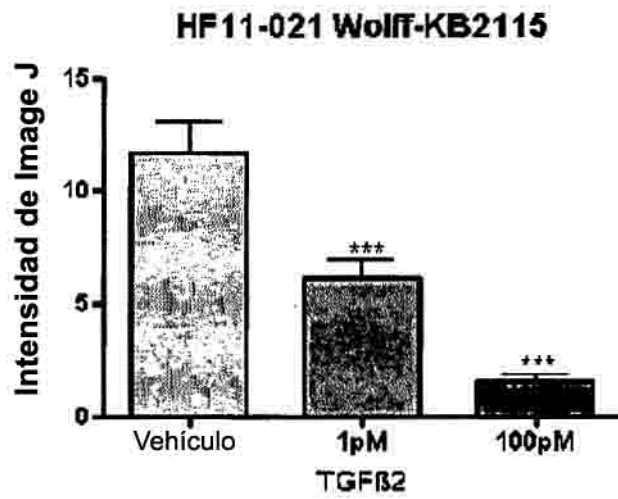


Figura 22: Expresión de TGFβ2, mujer de 47 años

Tratamiento con TRIAC

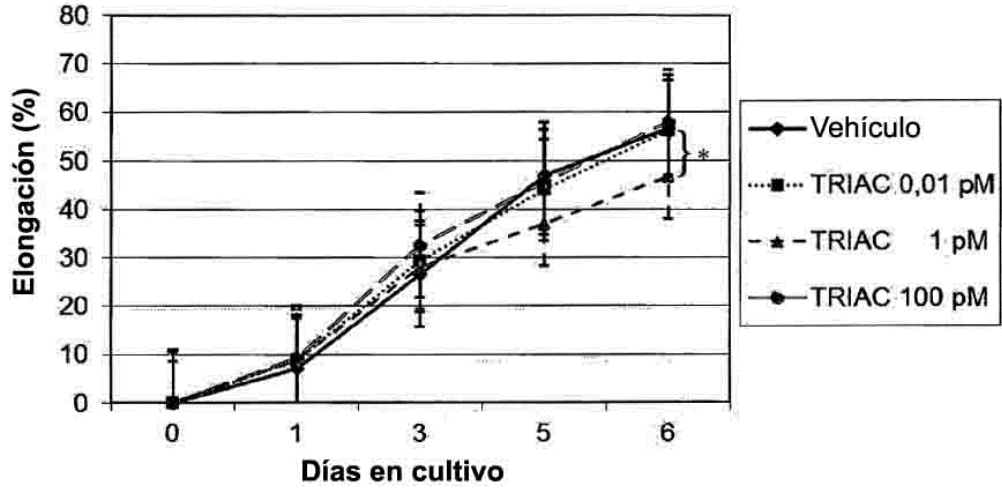


Figura 23: Elongación del tallo piloso en folículos pilosos obtenidos de una mujer de 49 años.

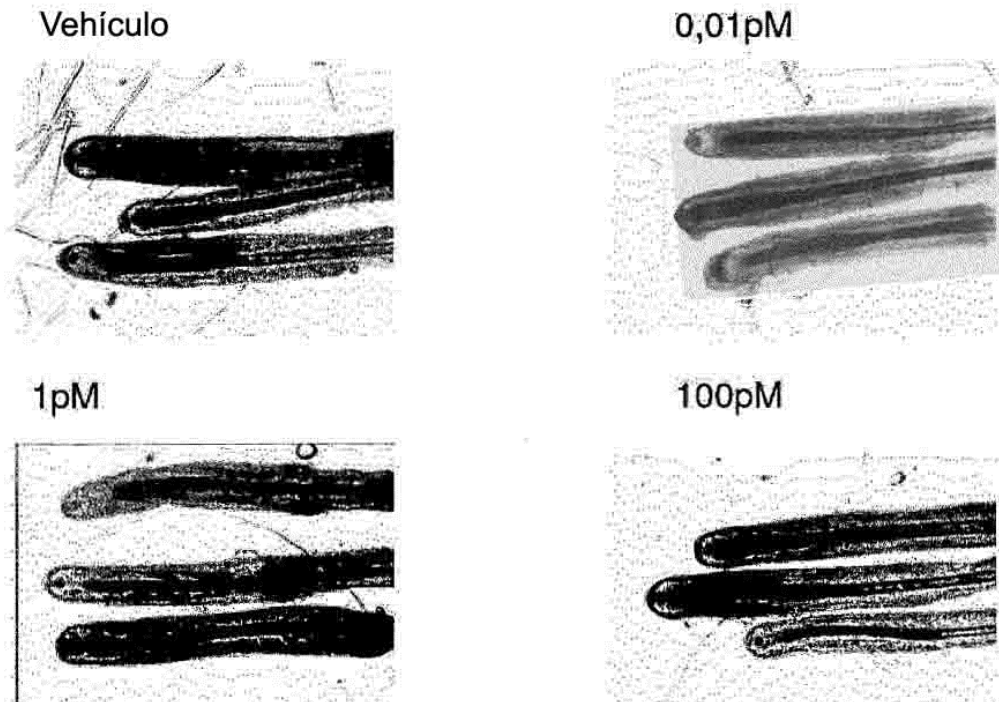


Figura 24: Folículos pilosos en cultivo obtenidos de una mujer de 49 años (tratados con TRIAC).

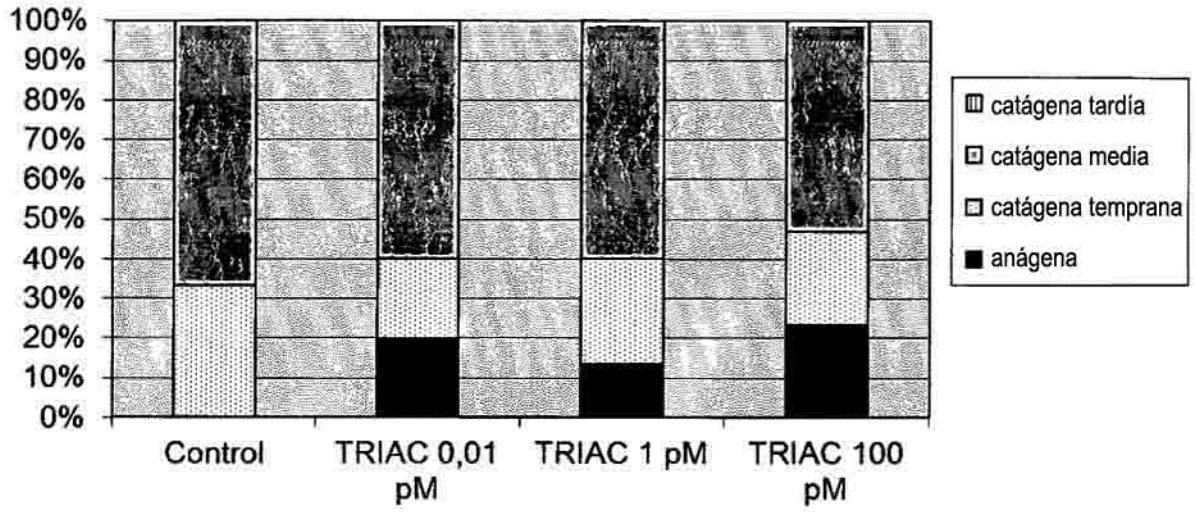


Figura 25: Estadificación del ciclo del cabello (macroscópico) en folículos pilosos obtenidos de una mujer de 49 años.

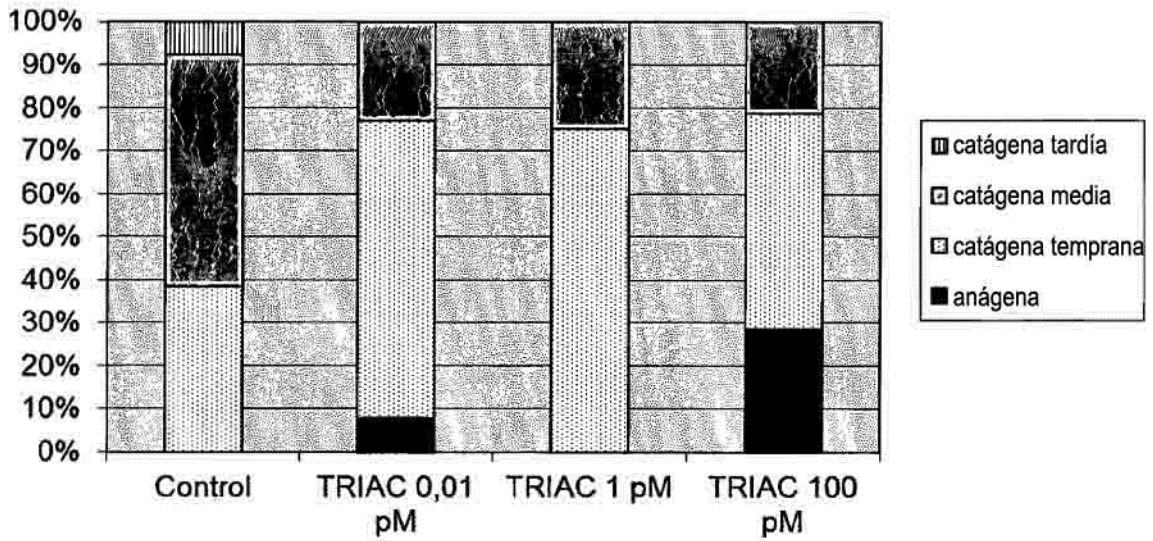


Figura 26: Estadificación del ciclo del cabello (microscópico) en folículos pilosos obtenidos de una mujer de 49 años.

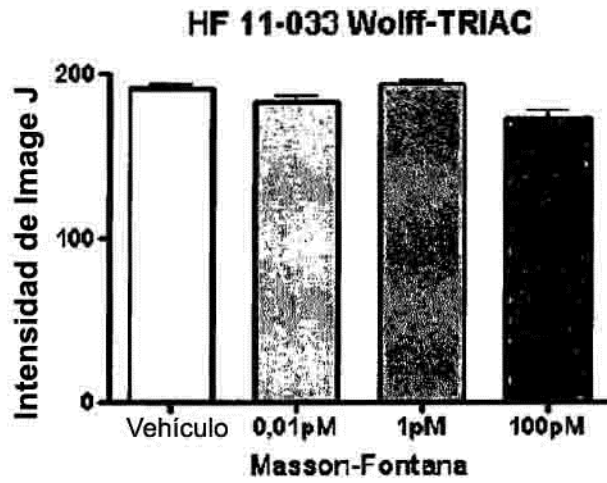


Figura 27: Pigmentación del cabello de todos los folículos pilosos tratados de una donante de 49 años.

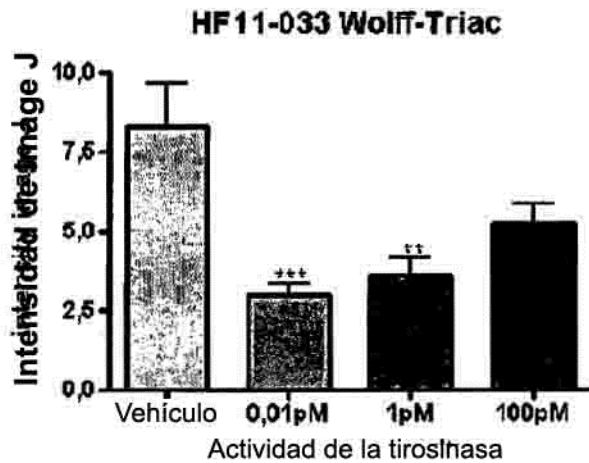


Figura 28: Regulación descendente de la actividad de la tirosinasa de los folículos pilosos (todos los FP) de una donante de 49 años.

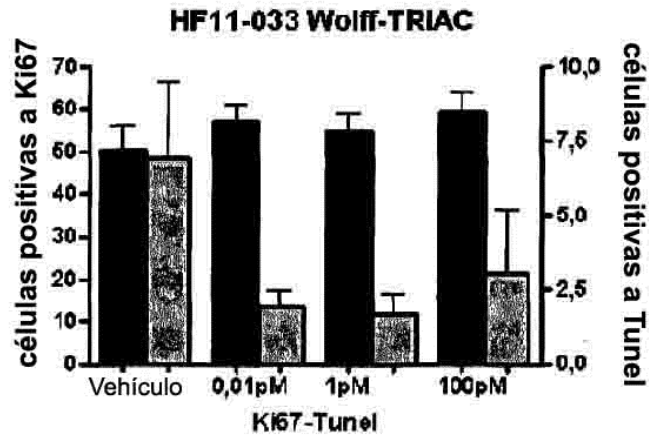


Figura 29: Tinción Ki-67 y TUNEL de folículos pilosos tratados de una donante de 49 años.

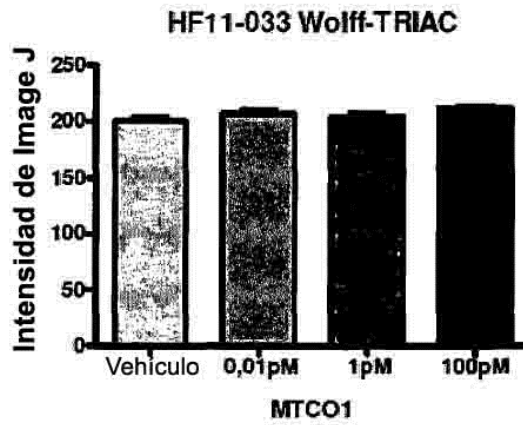


Figura 30: Expresión de MTCO1 en folículos pilosos (todos los FP) de una donante de 49 años.

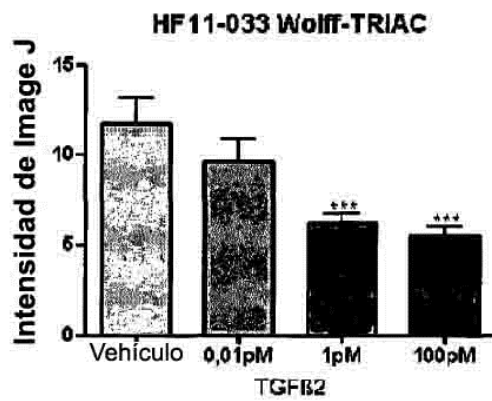


Figura 31: Expresión reducida de TGFβ2 en folículos pilosos tratados de una donante de 49 años.

Tratamiento con PF-277343:

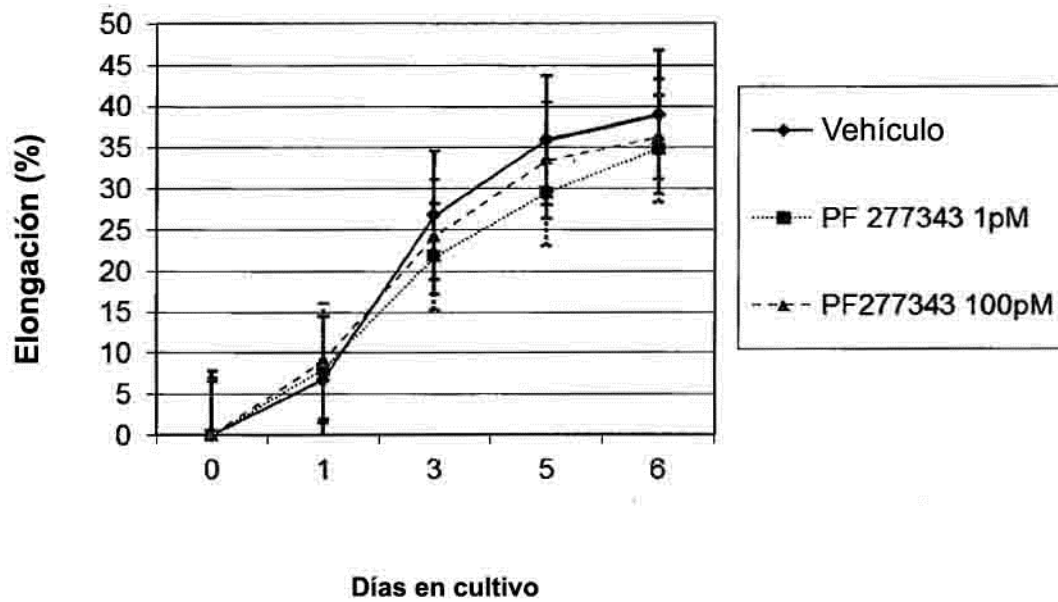


Figura 32: Elongación del tallo piloso en folículos pilosos obtenidos de una mujer de 58 años.

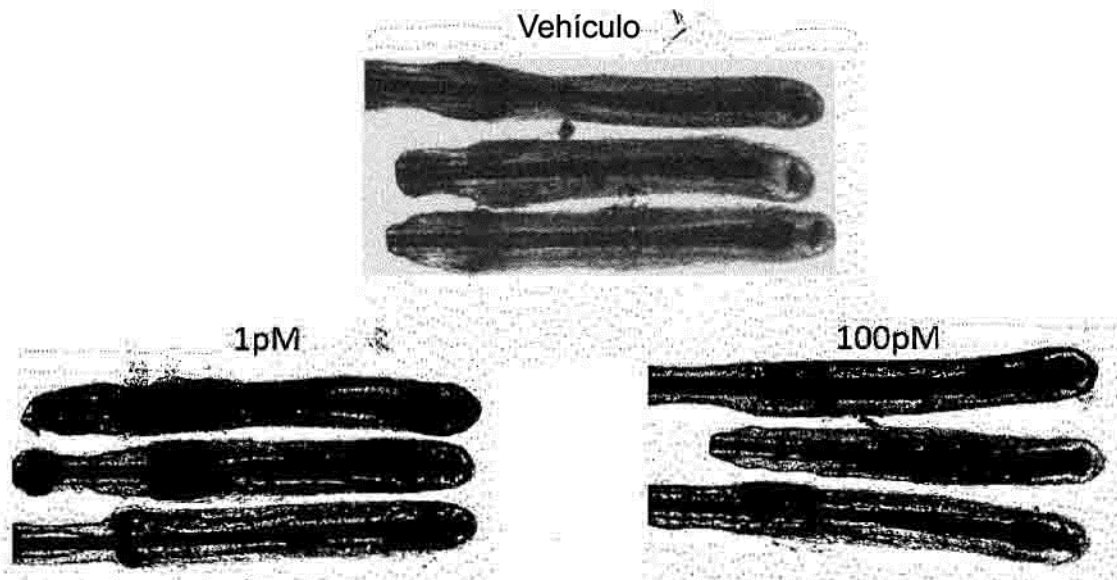


Figura 33: Folículos pilosos en cultivo obtenidos de una mujer de 58 años (tratados con PF-277343).

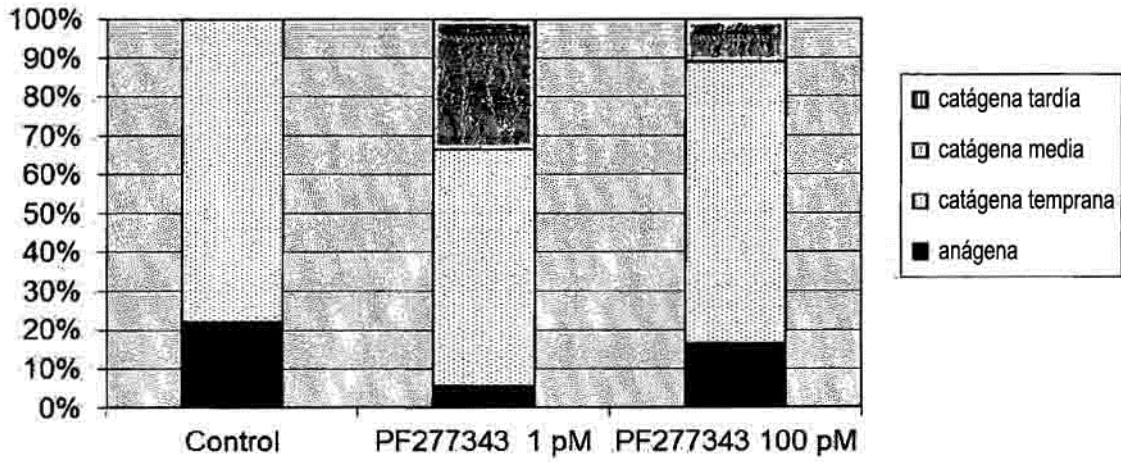


Figura 34: Estadificación del ciclo del cabello (macroscópico) en folículos pilosos obtenidos de una mujer de 58 años.

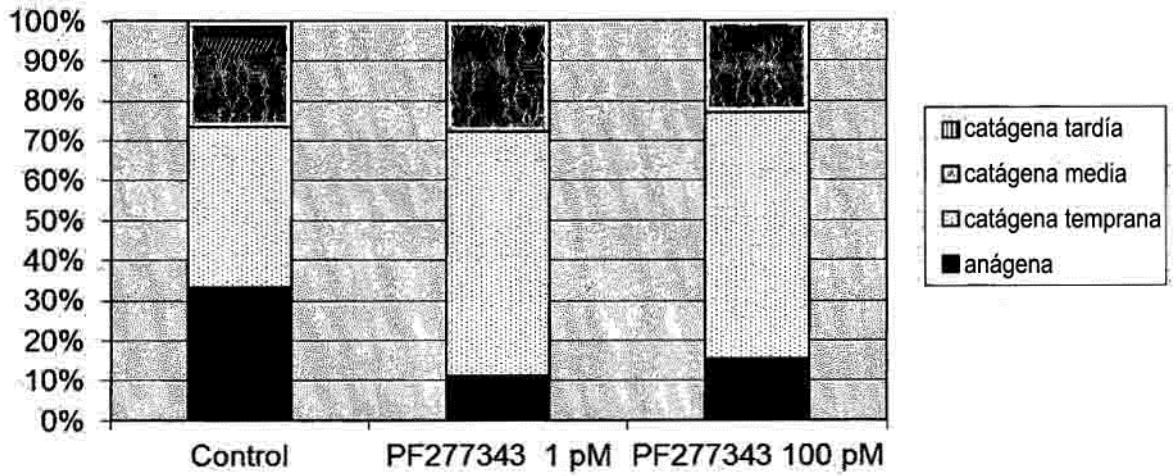


Figura 35: Estadificación del ciclo del cabello (microscópico) en folículos pilosos obtenidos de una mujer de 58 años.

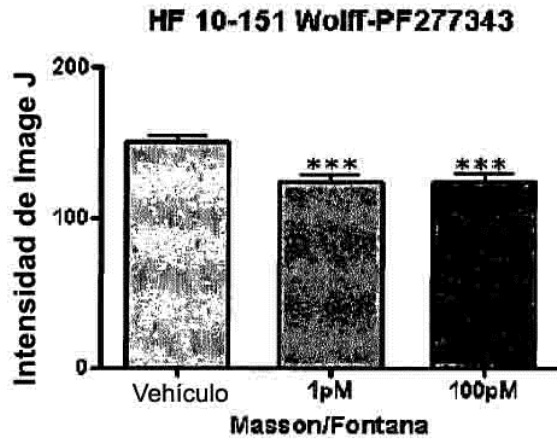


Figura 36: Pigmentación del cabello de todos los folículos pilosos tratados de una donante de 58 años.

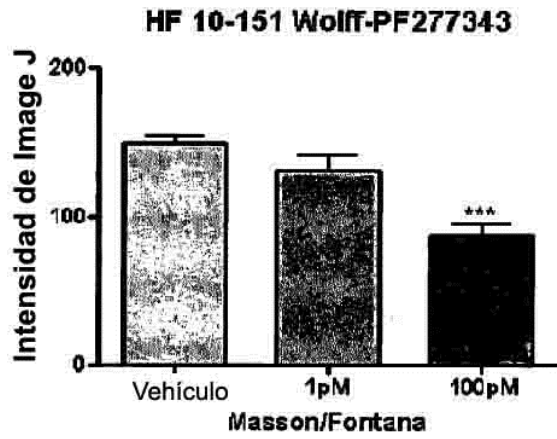


Figura 37: Pigmentación del cabello de todos los folículos pilosos tratados en la fase anágena de una donante de 58 años.

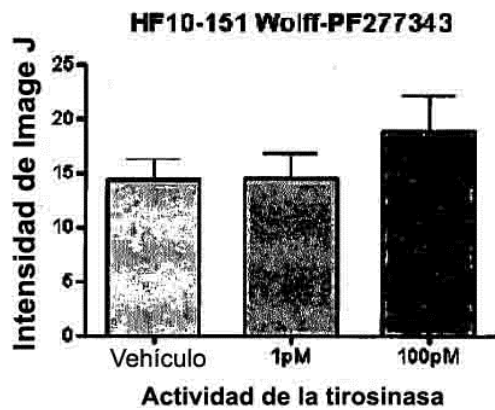


Figura 38: Regulación ascendente de la actividad de la tirosinasa de los folículos pilosos (todos los FP) de una donante de 58 años.

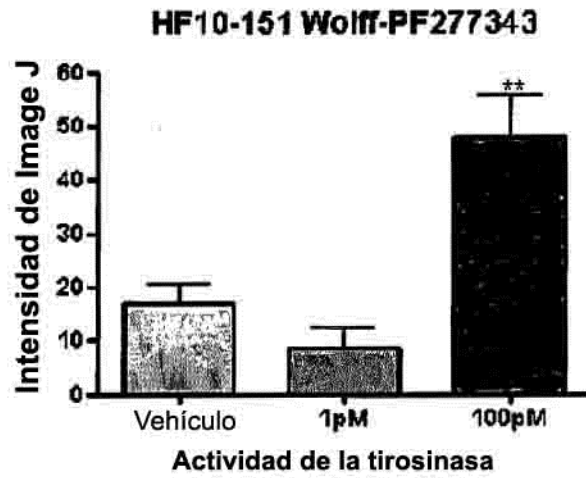
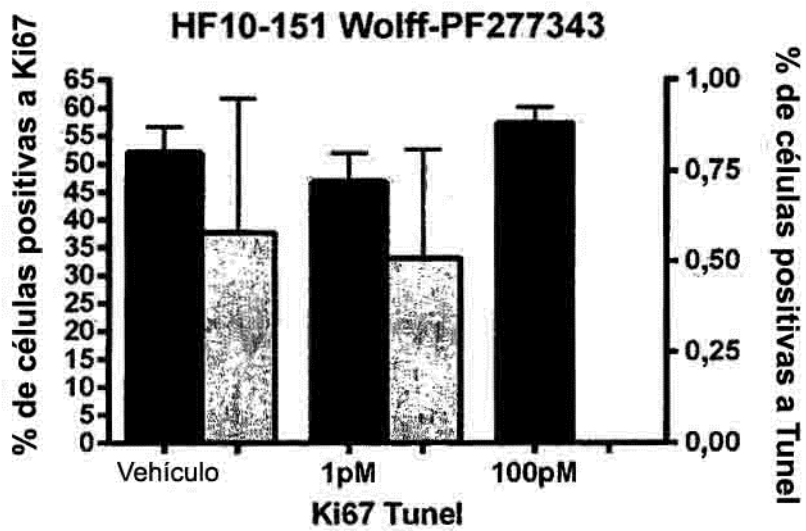


Figura 39: Regulación ascendente de la actividad de la tirosinasa de los folículos pilosos (únicamente FP anágenos) de una donante de 58 años.



negro: Ki67, gris claro: TUNEL

Figura 40: Tinción Ki-67 y TUNEL de folículos pilosos tratados de una donante de 58 años.

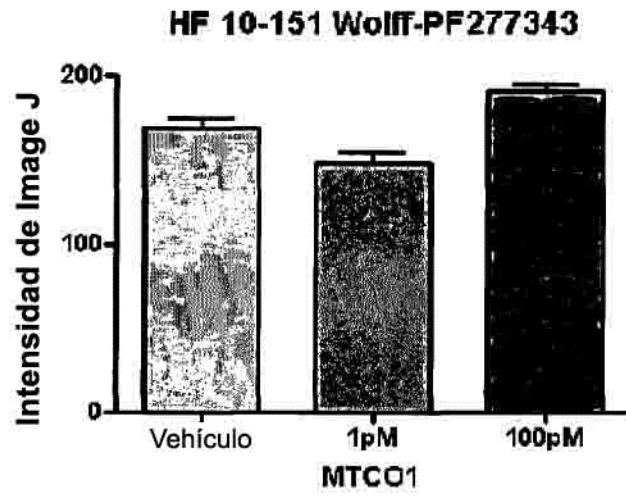


Figura 41: Expresión de MTCO1 en folículos pilosos tratados de una donante de 58 años.

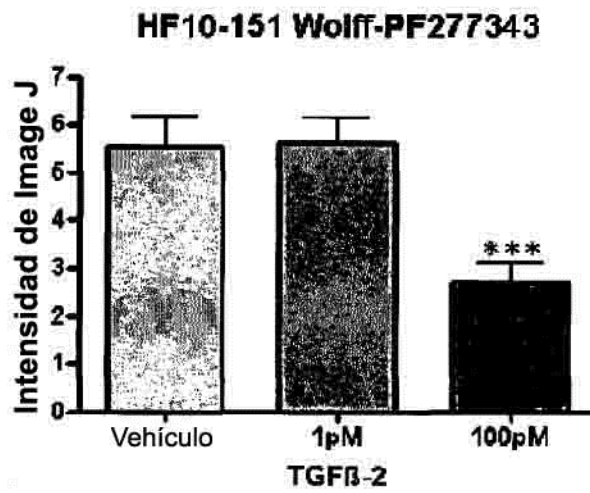


Figura 42: Expresión reducida de TGFβ2 en folículos pilosos tratados de una donante de 58 años.