

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 518**

51 Int. Cl.:

A61K 8/365 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

A61K 8/69 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008 E 08763777 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2317971**

54 Título: **Composición para estimular el crecimiento de pestañas, cejas y cabellos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2015

73 Titular/es:

CARUSO, CIRO (50.0%)
Via G. Gigante 232
80128 Napoli NA, IT y
SANSEVERINO, RENATO (50.0%)

72 Inventor/es:

CARUSO, CIRO y
SANSEVERINO, RENATO

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 551 518 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

Composición para estimular el crecimiento de pestañas, cejas y cabellos

5 La presente invención se refiere a una composición para estimular el crecimiento, alargar, espesar y oscurecer pestañas, cejas y cabellos.

10 Es conocido que algunas enfermedades dermatológicas dan como resultado una caída de pestañas hasta el punto de la caída total de las mismas. Por ejemplo, son conocidas dolencias de hipotricosis o caída de pestañas debida a procesos destructivos locales, tales como blefaritis ulcerosa, tracoma o lesiones causticas.

Son conocidos algunos productos cosméticos para el tratamiento de pestañas basados en extractos vegetales, por ejemplo aceite de ricino o lecitina de soja.

15 Estos productos son eficaces para mejorar la robustez y el aspecto estético de las pestañas, haciéndolas, de este modo, más brillantes y más espesas, sin embargo, su utilidad para favorecer el crecimiento en casos de hipotricosis de las pestañas y/o de las cejas se ha demostrado bastante limitada.

20 Es conocido, además, que algunos colirios para el tratamiento de glaucoma contienen prostaglandina del grupo de PGF₂, que tiene la estructura básica del fluprostenol.

Por ejemplo, el documento US2002/0035149 da a conocer 15-ceto-latanoprost y otros análogos de 15-ceto-prostaglandina como agentes reductores de la presión intraocular.

25 El documento WO02/07731 da a conocer una composición para el tratamiento de hipertensión ocular y glaucoma, que comprende compuestos de 15-ceto-prostaglandina.

30 Este grupo de prostaglandinas comprende, entre otras, moléculas conocidas con los nombres comerciales Bimatoprost, Travoprost, Latanoprost y Unoproston. Además de un efecto hipotensor sobre la presión intraocular, estas prostaglandinas tienen varios efectos secundarios, entre los cuales se mencionan el crecimiento, ennegrecimiento y espesamiento de las pestañas del ojo tratado. Particularmente la molécula de Travoprost, o éster isopropílico de fluprostenol, ha demostrado ser particularmente eficaz para hacer crecer de nuevo, espesar y alargar pestañas en pacientes afectados por hipotricosis, madarosis y alopecia areata.

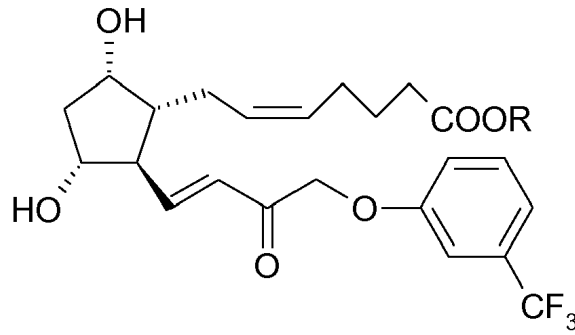
35 El documento WO03/009820 da a conocer procedimientos y composiciones para la promoción del crecimiento del cabello en mamíferos, que comprenden análogos de PGF_{2α}.

40 El documento US2007/160562 da a conocer cosmeceúticos mejorados capaces de estimular el crecimiento del cabello, es decir pestañas naturales, en un sujeto humano.

45 Sin embargo, la gravedad de otros efectos secundarios no deseados producidos por estas moléculas hace su utilización impracticable o fuertemente inconveniente en el tratamiento de la caída de las pestañas en las enfermedades mencionadas anteriormente. Estos efectos secundarios no deseados adicionales incluyen, de hecho, hiperemia conjuntival, escozor ocular, oscurecimiento del iris y coloración oscura del borde del párpado. Particularmente estos dos últimos efectos son intolerables para el usuario, dado que resultan permanentes. Especialmente la coloración del borde del párpado, incluso mencionado en el folleto del envase de los medicamentos que comprenden Bimatoprost, Travoprost, Latanoprost, está considerado un efecto prácticamente inevitable cuando se utilizan moléculas de fluprostenol, y resulta ser particularmente indeseado dado que es claramente visible.

50 Recientemente también se han propuesto algunos productos cosméticos para el tratamiento de pestañas y cabello, que contienen una de las prostaglandinas mencionadas anteriormente. Por ejemplo, en los Estados Unidos se ha lanzado un producto para utilización cosmética que favorece el crecimiento de las pestañas, aplicable como lápiz de ojos y que contiene el ingrediente activo Bimatoprost. Sin embargo, se sospecha que la utilización prolongada de este producto podría causar, además de los efectos secundarios mencionados anteriormente, también los de edema de la retina y reducción de la visión.

55 Es, por lo tanto, un objetivo de la presente invención dar a conocer una composición para estimular el crecimiento y el espesamiento de pestañas, que esté libre de las desventajas de las composiciones conocidas. Dicho objetivo se consigue con una composición para utilización para estimular el crecimiento de pestañas y/o cejas y/o cabello en un paciente que lo necesita, que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que R es isopropilo.

5 Se ha descubierto sorprendentemente, de hecho, que el compuesto de fórmula (I) identificado anteriormente no produce los efectos no deseados mencionados anteriormente típicos de las otras moléculas que tienen el esqueleto básico de fluprostenol, pero conserva el efecto deseado de favorecer el crecimiento y espesamiento de pestañas y cejas.

10 En particular, los compuestos de fórmula (I) tienen la misma eficacia que Travoprost para permitir el crecimiento de nuevo, alargamiento, oscurecimiento o espesamiento de las pestañas, pero sin oscurecer el borde del párpado o colorear el iris, ni siquiera temporalmente.

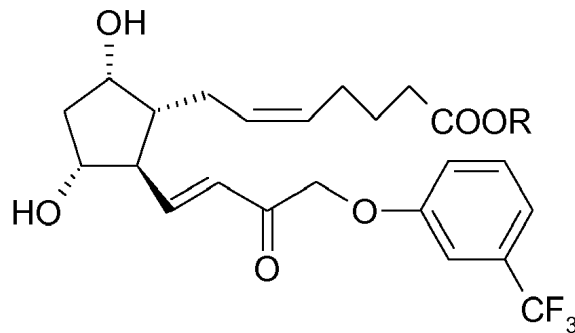
15 Las composiciones que contienen el compuesto de fórmula (I), según la presente invención, pueden adoptar forma de rímel, lápiz de ojos o pomadas, que se aplicarán con un cepillo o un aplicador con punta de algodón sobre las zonas donde faltan las pestañas.

20 Además, se ha descubierto que las composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo no causan escozor ni siquiera si ocasionalmente entran en contacto con el ojo.

En un segundo aspecto de la misma, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de una composición destinada a estimular el crecimiento de pestañas, cejas y/o cabello.

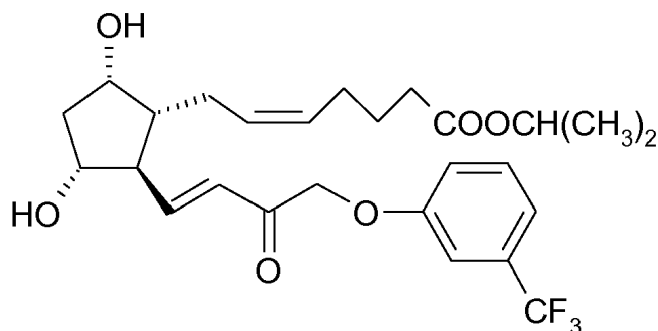
25 Ventajas y características adicionales de la composición, según la presente invención, se volverán claras para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada y no limitante de algunas realizaciones de la misma.

Las composiciones, según la presente invención, comprenden un compuesto de fórmula (I):



(I)

30 en la que R es isopropilo.



Este compuesto se define como éster isopropílico de 15-ceto-fluprostenol o isopropil (\pm)15-oxo-9a,11a-dihidroxi-16,16-(3-(trifluorometil)fenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prosta-5Z,13E-dien-1-oato.

5 Se ha descubierto, de hecho, que el compuesto indicado anteriormente es particularmente adecuado para la preparación de composiciones para utilización en el crecimiento de nuevo, alargamiento, espesamiento y oscurecimiento de las pestañas que son inocuas en lo que respecta a efectos secundarios no deseados relativos al oscurecimiento de la piel de los párpados y del iris, como resulta del ejemplo indicado a continuación.

10 Las razones para la sorprendente eficacia del compuesto de fórmula (I) en permitir el crecimiento de nuevo, alargamiento y espesamiento de las pestañas sin colorear el iris o el borde del párpado aún no están completamente definidas.

15 Sin ninguna intención de restringir la presente invención a una teoría, los inventores creen, sin embargo, que una posible explicación de la eficacia de los compuestos de fórmula (I) puede ser una afinidad y selectividad reducidas de los compuestos de fórmula (I) por el receptor de FP (receptor de prostaglandina), determinada por la presencia del grupo funcional ceto C-15.

20 Se ha demostrado, de hecho, que existe un aumento de la melanogénesis con un consecuente oscurecimiento de la piel introducida por las prostaglandinas que tienen un grupo hidroxilo C15, entre las cuales puede mencionarse por ejemplo el ingrediente activo Travoprost.

25 Se cree, por lo tanto, que los compuestos que tienen un grupo funcional ceto C-15, aunque conservan una débil respuesta hipotensora intraocular, no tienen capacidad alguna de introducir melanogénesis, que es la causa del oscurecimiento de la piel alrededor de los ojos.

30 Las composiciones según la presente invención, pueden producirse ventajosamente en forma de un rímel o un lápiz de ojos y, por lo tanto, contener uno o más aditivos adicionales seleccionados entre disolventes, conservantes, sustancias viscoelásticas, antimicóticos, antimicrobianos, pigmentos, sustancias adhesivas y agentes cosméticos que tienen propiedades beneficiosas para las pestañas y las cejas.

35 Por ejemplo, como conservantes adecuados para la composición según la presente invención pueden mencionarse ácido benzoico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido sórbico, formaldehído, o-fenilfenol, sal de zinc, sulfitos, bisulfito, yodato sódico, clorobutanol, ácido p-hidroxibenzoico, ácido deshidroacético, ácido fórmico, ácido undecanoico, alcohol bencilico, clorofeno. Entre las sustancias viscoelásticas pueden mencionarse ácido hialurónico, polietilenglicol, alcohol polivinílico, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa. Como sustancia adhesiva puede utilizarse glicerol, mientras que como agentes antimicótico, antimicrobiano y antifúngico puede utilizarse cloruro de benzalconio.

40 Según la presente realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) está preferentemente presente en la composición para el tratamiento de pestañas o cejas en cantidades en el intervalo de 5×10^{-1} g/ml a 5×10^{-7} g/ml. De una manera particularmente ventajosa, la concentración del compuesto según la fórmula (I) en la composición para el tratamiento de pestañas y cejas es 50 μ g/ml.

45 Los compuestos de fórmula (I) también pueden utilizarse en forma de una loción capilar, útil para permitir el crecimiento de nuevo o alargamiento o espesamiento u oscurecimiento del cabello sin ennegrecer la piel con la que entra en contacto.

50 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición que comprende uno o más compuestos de fórmula (I), en forma de una loción capilar. Esta composición para el tratamiento del cabello también puede comprender, por lo tanto, uno o más aditivos adicionales, como por ejemplo: lipoproteínas vegetales (PEG), espesantes, perfumes, tampones, agentes antiestáticos, humectantes y vitaminas.

55 La eficacia de la composición para el tratamiento de pestañas y cejas, según la presente invención, se describe por

medio del siguiente ejemplo, que tiene una función meramente ilustrativa y no limitante.

EJEMPLO 1

5 Se prepararon tres soluciones hipotónicas (A, B, C) tamponadas a pH 7,2, que contenían:

Ingrediente activo	50 µg/ml
Ácido hialurónico	0,003 g/ml
N-hidroximetilglicina	0,00002 g/ml
Edetato sódico	0,001 g/ml

en las que: en la solución A el ingrediente activo era el compuesto de fórmula (I) con R = isopropilo;
 en la solución B el ingrediente activo era el compuesto de fórmula (I) con R = hidrógeno;
 10 en la solución C el ingrediente activo era el ingrediente activo comercial Travoprost.

Un número de 34 pacientes afectados por hipotricosis, blefaritis ulcerosa o madarosis fueron examinados, de los cuales 18 mujeres y 16 hombres con una edad entre 18 y 67 años, que fueron divididos en tres grupos.

15 Al primer grupo, constituido por 6 pacientes mujeres y 5 hombres, se le pidió que utilizara la solución definida anteriormente A.

Al segundo grupo, también constituido por 6 pacientes mujeres y 5 hombres, se le pidió que utilizara la solución definida anteriormente B.

20 Al tercer grupo, constituido por 6 pacientes mujeres y 6 hombres, se le pidió que utilizara la solución definida anteriormente C.

25 Las soluciones se aplicaron sobre los bordes del párpado en aquellos pacientes sin ninguna pestaña, por medio de un aplicador con punta de algodón, y sobre las pestañas de aquellos pacientes con una caída de aproximadamente el 50% de las propias pestañas, por medio de un cepillo similar a rímel blando.

30 Las soluciones se aplicaron dos veces al día, por la mañana después de levantarse y por la noche antes de acostarse.

Los controles para verificar el crecimiento de las pestañas se realizaron después de 2 y 4 meses desde el comienzo del tratamiento, y posteriormente 8 meses después del final del tratamiento. Las pestañas se midieron con un calibre preestablecido y los resultados se comunican a continuación.

35 Ya después de un mes de tratamiento el 87% de los pacientes de los tres grupos mostraban un reinicio del crecimiento de las pestañas, en aquellos que habían sufrido caída, o un espesamiento en aquellos que en su lugar ya tuvieran algunas pestañas; todos los pacientes presentaron el beneficio de un alargamiento de las pestañas y un oscurecimiento en aquellos sujetos con pestañas de color claro.

40 Cuatro meses después del comienzo del tratamiento, el 100% de los pacientes mostraron las mejoras notificadas anteriormente.

45 El control realizado 8 meses después del final del tratamiento mostraba una regresión de los efectos en el 35% de los casos, distribuidos de la siguiente manera: el 9% de los casos del primer grupo; el 13% de los casos del segundo grupo; y el 13% de los casos del tercer grupo.

Los pacientes del primer y el segundo grupo no se quejaron de efectos secundarios subjetivos y no mostraron signos visibles objetivos.

50 En vez de ello, en el tercer grupo fueron evidentes tanto los síntomas subjetivos como signos visibles.

55 En particular, el 25% de los pacientes del tercer grupo mostraron signos objetivos controlados por medio de una lámpara de hendidura distribuidos de la siguiente manera: aproximadamente el 80% del 25% de los pacientes mostraban hiperemia conjuntival, incremento del lagrimeo, enrojecimiento conjuntival, edema del ojo; el 33% del 25% mostraron oscurecimiento de la piel alrededor de los ojos.

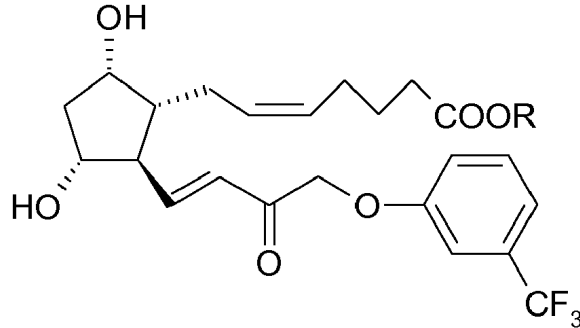
Desde el punto de vista subjetivo, todo el tercer grupo se quejó de irritación ocular, fotofobia, picor y escozor ocular.

60

REIVINDICACIONES

1. Composición para utilización para estimular el crecimiento de pestañas y/o cejas y/o cabello en un paciente que lo necesita, **caracterizada por** comprender un compuesto de fórmula (I):

5



(I)

en la que R es isopropilo.

- 10 2. Composición para utilización, según la reivindicación 1, **caracterizada por** adoptar forma de rímel o lápiz de ojos.
3. Composición para utilización, según la reivindicación 2, **caracterizada porque** dicho compuesto de fórmula (I) tiene una concentración en el intervalo de 5×10^{-1} g/ml a 5×10^{-7} g/ml.
- 15 4. Composición para utilización, según la reivindicación 3, **caracterizada porque** dicho compuesto de fórmula (I) tiene una concentración de 50 μ g/ml.
5. Composición para utilización, según la reivindicación 1, **caracterizada por** adoptar forma de loción capilar.
- 20 6. Composición para utilización, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por** comprender uno o más aditivos adicionales seleccionados entre disolventes, sustancias viscoelásticas, antimicóticos, antimicrobianos, pigmentos, sustancias adhesivas y agentes cosméticos que tienen propiedades beneficiosas para pestañas y cejas.