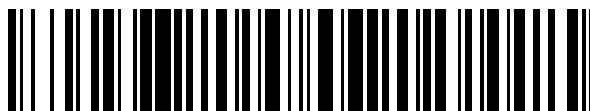


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 802**

51 Int. Cl.:

A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

A61L 27/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2008 E 08801782 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2194960**

54 Título: **Composiciones que comprenden cetoglutarato de ornitina (OKG)**

30 Prioridad:

07.09.2007 EP 07017538

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

22.09.2016

73 Titular/es:

**L'OREAL (100.0%)
14 rue Royale
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

PERTILE, PAOLO

74 Agente/Representante:

BERCIAL ARIAS, Cristina

ES 2 583 802 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

Composiciones que comprenden cetoglutarato de ornitina (OKG).

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden cetoglutarato de ornitina, a su uso para hacer composiciones cosméticas y/o medicamentos para luchar contra diferentes enfermedades asociadas con trastornos de los folículos pilosos así como a procedimientos para curar dichas enfermedades y trastornos mediante el uso de OKG.

Antecedentes de la invención

15 Se conoce bien en el estado actual que la vida de un folículo piloso se caracteriza por la transición continua y cíclica entre una fase de crecimiento del folículo (anágena) en el que, entre otras cosas, se observa en desarrollo del cabello (en virtud de la actividad de los queratinocitos), una posterior fase de retroceso (catágena) en la que se produce la muerte programada (apoptosis) de una parte considerable de las células del folículo, y
20 una tercera fase de quiescencia (telógena) al final de la cual el folículo piloso vuelve a la fase anágena con la formación de un nuevo eje de pelo.

La duración de las diferentes fases del ciclo de vida del folículo piloso depende sustancialmente de su posición en el cuerpo. Por ejemplo, mientras que en la región del
25 cuero cabelludo la fase anágena dura de dos a ocho años, comparado con un periodo de unas pocas semanas para la fase catágena y unos pocos meses para la fase telógena, en la región de las cejas la fase anágena dura solo unos pocos meses. Esta relación de tiempo también determina el porcentaje de folículos pilosos que están presentes, como media, en las diferentes fases del ciclo, para cada región del cuerpo. La duración de las
30 diferentes fases del ciclo, así como la transición entre una fase y otra, están reguladas por complejas interacciones biológicas, cuyos mecanismos no están del todo claros, entre las diferentes partes del folículo piloso y entre el folículo y el enlomo epitelial que lo rodea. Sin embargo, se sabe que a estas fases les afectan muchos factores endógenos y exógenos que actúan, directa o indirectamente, en el folículo piloso para alargar o acortar
35 la duración de cada fase individual.

Se han hecho muchos intentos de identificar factores que causan una entrada temprana en la fase catágena o trastornos del folículo piloso, y proporcionar compuestos activos para luchar contra estos síntomas, sin embargo, con poco éxito hasta ahora. Se cree que
40 un agente activo que promueva el crecimiento del cabello y en particular que sea realmente satisfactorio contra la caída del cabello duplicaría el mercado existente de productos para el cuidado del cabello para hombres en todo el mundo.

En este contexto se hace referencia al documento WO 1994 009750 (UNILEVER) que se refiere a un método para promover el crecimiento del cabello. Sin embargo, se señala en
45 la memoria descriptiva, pagina 1 a 4, que el objeto es aumentar, potenciar o mantener el crecimiento del cabello administrando compuestos intermedios metabólicos del ciclo de la urea y el TCA. Para este propósito, se mencionan varios compuestos activos; entre 30 candidatos solo se describen 5 derivados de ornitina (hidrocloruro de ornitina, L-cistinilornitina, ornitínacitrulina, L-ornitínmetionina y n-octilornitina). Sin embargo, el
50 documento no dice nada sobre la OKG.

La presente invención se refiere a este problema. Más en particular, el problema concreto que subyace en la presente invención ha sido aumentar el periodo anágeno de los folículos pilosos y retrasar el declive de la fase catágena para proporcionar a los folículos pilosos más tiempo para crecer. Al mismo tiempo el crecimiento de los folículos pilosos debería estimularse junto con un aumento del número de células en la fase proliferativa. Finalmente, las nuevas composiciones deben evitar cualquier aumento de la apoptosis celular.

Descripción detallada de la invención

En una primera realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende

(a) alfa-cetoglutarato de ornitina (OKG) y

(b) etanol o alcohol isopropílico.

En una segunda realización, la presente invención se refiere a una composición de

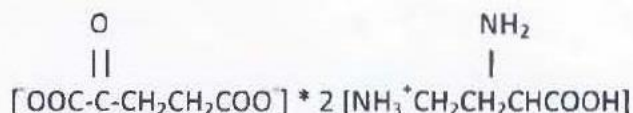
(a) alfa-cetoglutarato de ornitina (OKG) y

(b) cuerpos oleosos, seleccionados del grupo que consiste en alcoholes de Guerbet basados en alcoholes grasos que tienen de 6 a 18 átomos de carbono; ésteres de ácidos grasos lineales C_6-C_{22} y alcoholes grasos C_6-C_{22} ramificados, o ésteres de ácidos carboxílicos C_6-C_{13} y alcoholes grasos C_6-C_{22} lineales o ramificados; ésteres de ácidos grasos C_6-C_{22} lineales y alcoholes ramificados; ésteres de ácidos alquilhidroxycarboxílicos $C_{18}-C_{38}$ y alcoholes grasos C_6-C_{22} lineales o ramificados; triglicéridos basados en ácidos grasos C_6-C_{10} , mezclas de mono/di/triglicéridos líquidos basadas en ácidos grasos C_6-C_{18} ; ésteres de alcoholes grasos C_6-C_{22} y/o alcoholes de Guerbet y ácidos carboxílicos aromáticos; ésteres de ácidos dicarboxílicos C_2-C_{12} y alcoholes lineales o ramificados que tienen de 1 a 22 átomos de carbono o polioles que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y de 2 a 6 grupos hidroxilo; alcoholes primarios ramificados; ciclohexanos sustituidos; carbonatos de alcoholes grasos C_6-C_{22} lineales y ramificados; carbonatos de Guerbet, basados en alcoholes grasos que tienen de 6 a 18 átomos de carbono; ésteres de ácido benzoico con alcoholes lineales y/o ramificados C_6-C_{22} ; éteres de dialquilo simétricos o asimétricos, lineales o ramificados, que tienen de 6 a 22 átomos de carbono por grupo alquilo; productos de apertura de anillo de ésteres de ácido graso epoxidado con polioles; aceites de silicona; hidrocarburos nafténicos; aceites minerales, o sus mezclas.

Sorprendentemente, se ha observado que el cetoglutarato de ornitina aumenta mucho el crecimiento del folículo piloso. Al mismo tiempo, el OKG retrasa el declive de la fase catágena y alarga la fase anágena durante la cual tiene lugar el crecimiento de los folículos pilosos. Finalmente, disminuye mucho el número de células apoptóticas, mientras que la proliferación celular permanece al mismo nivel. La conclusión de estos resultados, que son respaldados por datos experimentales detallados, es que el OKG representa un agente activo bastante eficaz para luchar contra muchos tipos de enfermedades asociadas con trastornos de los folículos pilosos, incluyendo los tipos de enfermedades de la piel que son mediadas por trastornos o enfermedades de los folículos pilosos. Además, el OKG también puede ser útil en la preparación de piel artificial.

Cetoglutarato de ornitina (OKG)

5 El (alfa)-cetoglutarato de ornitina, abreviado OKG, también conocido como 2-oxoglutarato de ornitina u oxoglutarato de ornitina (OGO), es una sal formada de dos moléculas del aminoácido no proteico L-ornitina, y una molécula del ácido dicarboxílico del ciclo de Krebs, el alfa-cetoglutarato.



10 El OKG se ha usado tanto por vía enteral como parenteral en pacientes quemados, de traumatismo, quirúrgicos y crónicamente mal nutridos. Parece que disminuye el catabolismo de proteínas y/o aumenta la síntesis de proteínas en estas condiciones. El OKG es un complemento nutricional popular para atletas, entre otros. Las acciones del OKG se pueden atribuir a los metabolitos a los que dan lugar los componentes del OKG,
15 la L-ornitina y el alfa-ceto-glutarato. Estos metabolitos son L-arginina, L-glutamina, L-prolina y poliaminas. El metabolismo de la L-glutamina y la L-arginina es alterado en traumatismos, y esta alteración está relacionada con la disfunción inmunitaria. Uno de los sucesos bioquímicos principales que se producen después de una lesión por quemadura es una disminución de la L-glutamina intramuscular. Este aminoácido es liberado del
20 tejido muscular para satisfacer las necesidades mayores de otras células, en particular células inmunitarias y células intestinales. Ahora se sabe que la L-glutamina es esencial para mantener la proliferación y activación de células inmunitarias. En el intestino es esencial para mantener la integridad de la barrera mucosa y su función metabólica e inmunitaria. Las disfunciones inmunitaria y gastrointestinal ocurren cuando la síntesis de
25 L-glutamina nueva es insuficiente para mantener el funcionamiento normal de las células inmunitarias y enterocitos.

En este contexto se hace referencia al documento WO 06/075924 A1 (SGP AND SONS AB) que se refiere al problema de la preparación de antineoplásicos. La esencia de la
30 solución es que la preparación contiene entre otros alfa-cetoglutarato de ornitina. La solicitud describe la capacidad del OKG y compuestos relacionados para estimular la proliferación de células A549.

35 Se ha encontrado que el OKG muestra la mayor actividad con una concentración de trabajo de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 1% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.05% en peso a aproximadamente 0,1% en peso, todos calculados en el medio de cultivo total. Por supuesto, a concentraciones mas bajas el OKG muestra algunos efectos, sin embargo, normalmente los resultados son menos
40 significativos. Concentraciones mayores también pueden funcionar, pero normalmente no conducen a mejores resultados.

Composiciones

45 Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 y mas preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% en peso de OKG, mientras que la parte restante representa el vehículo.

Las composiciones, preferiblemente composiciones para el tratamiento del cabello humano pueden contener compuestos adicionales como por ejemplo, tensioactivos, cuerpos oleosos, emulsionantes, agentes sobreengrasantes, ceras de brillo perlado, factores de consistencia, polímeros, compuestos de silicona, ceras, estabilizantes, agentes anticasca, agentes biogénicos, formadores de película, conservantes, aceites perfumados, colorantes y similares, como agentes auxiliares adicionales y aditivos.

Tensioactivos

Otros agentes auxiliares y aditivos preferidos son tensioactivos aniónicos y/o anfóteros o de ion híbrido. Los ejemplos típicos de tensioactivos aniónicos son jabones, alquilbencenosulfonatos, alcanosulfonatos, olefinasulfonatos, alquil-éter-sulfonatos, glicerol-éter-sulfonatos, éster metílico de sulfonatos, sulfoácidos grasos, alquil-sulfatos, (alcohol graso)-éter-sulfatos, glicerol-éter-sulfatos, (ácido graso-éter-sulfatos, (hidroxi-éter mixto)-sulfatos, monoglicérido-(éter)-sulfatos, (amida de ácido graso)-(éter)-sulfatos, mono y dialquil-sulfosuccinatos, mono y dialquil-sulfosucinamatos, sulfotriglicéridos, jabones de amida, éter-ácidos carboxílicos y sales de los mismos, isetionatos de ácido graso, sarcosinatos de ácidos graso, tauridas de ácido graso, N-acilaminoácidos tales como, por ejemplo, acil-lactilatos, acil-trartratos, acil-gtutamatos y acil-aspartatos, alquil-oligoglucósido-sulfatos, condensados de proteína y ácido graso (en particular productos vegetales basados en trigo) y alquil-(éter)-fosfatos. Si los tensioactivos aniónicos contienen cadenas de éter poliglicólico, pueden tener una distribución homóloga convencional aunque preferiblemente, aunque preferiblemente tienen una distribución homóloga de intervalo estrecho. Los ejemplos típicos de tensioactivos anfóteros o de ion híbrido son alquilbetaínas, alquilamidobetaínas, aminopropionatos, aminoglicinatos, imidazolinio betaínas y sulfobetaínas. Los tensioactivos mencionados antes son todos compuestos conocidos. Se puede encontrar información sobre su estructura y producción en trabajos sinópticos relevantes, véase, por ejemplo, J. Falbe (ed.), "Surfactants in Consumer Products". Springer Verlag, Berlín, 1987, páginas 54 a 124, o J. Falbe (ed.), "Katalysatoren, Tenside und Mineraloladditive (Catalysts, Surfactants and Mineral Oil Additives)". Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, páginas 123-217. El contenido en porcentaje de los tensioactivos en las preparaciones puede ser de 0,1 a 10% en peso y preferiblemente es de 0,5 a 5 % en peso, basado en la preparación.

35 Cuerpos oleosos

Los cuerpos oleosos adecuados son los que ya se ha citado entre los vehículos cosméticos adecuados.

40 Emulsionantes

También se pueden añadir otros tensioactivos a las preparaciones como emulsionantes, incluyendo por ejemplo:

- 45 - productos de la adición de 2 a 3 moles de óxido de etileno y/o de 0 a 5 moles de óxido de propileno a alcoholes grasos C_{8-22} lineales, a ácidos grasos C_{12-22} y a alquil-fenoles que contienen de 8 a 15 átomos de carbono en el grupo alquilo;
- mono y diésteres de ácido graso $C_{12/18}$ de productos de adición de 1 a 30 moles de óxido de etileno a glicerol;

- mono y diésteres de glicerol y mono y diésteres de sorbitán de ácidos grasos saturados e insaturados que contienen de 6 a 22 átomos de carbono y productos de adición de óxido de etileno de los mismos;
- 5 - productos de adición de 15 a 60 moles de óxido de etileno a aceite de ricino y/o aceite de ricino hidrogenado;
- ésteres de poliol y, en particular, ésteres de poliglicerol tales como, por ejemplo, poli(ricinoleato de poliglicerol), poli(12-hidroxiestearato de poliglicerol) o dimerato
- 10 isostearato de poliglicerol. También son adecuadas las mezclas de compuestos de varias de estas clases;
- productos de adición de 2 a 15 moles de óxido de etileno a aceite de ricino y/o aceite de ricino hidrogenado;
- 15 - ésteres parciales basados en ácidos grasos $C_{6/22}$ lineales, ramificados, insaturados o saturados, ácido ricinoleico y ácido 12-hidroxiesteárico y glicerol, poliglicerol, pentaeritritol, dipentaeritritol, alditoles (por ejemplo, sorbitol), alquil-glucósidos (por ejemplo, metilglucósido, butilglucósido, laurilglucósido) y poliglucósidos (por ejemplo,
- 20 celulosa);
- mono, di y trialquil-fosfatos y mono, di y/o tri-PEG-alquil-fosfatos y sales de los mismos;
- alcoholes de lanolina;
- 25 - copolímeros de polisiloxano/polialquil-poliéter y derivados correspondientes;
- ésteres mixtos de pentaeritritol, ácidos grasos, ácido cítrico y alcohol graso y/o ésteres mixtos de ácidos grasos C_{6-22} , metil-glucosa y polioles, preferiblemente glicerol o
- 30 poliglicerol,
- polialquilenglicoles y
- carbonato de glicerol.
- 35
- Los productos de adición de óxido de etileno y/o óxido de propileno a alcoholes grasos, ácidos grasos, alquil-fenoles, mono y diésteres de glicerol y mono y diésteres de sorbitán de ácidos grasos, o a aceite de ricino, son productos conocidos disponibles en el
- 40 comercio. Son mezclas homologas cuyos grados medios de alcoxilación corresponden a la relación entre las cantidades de óxido de etileno y/o óxido de propileno y el sustrato con el cual se lleva a cabo la reacción de adición. Los monoésteres y diésteres de ácidos graso $C_{12/18}$ y productos de adición de óxido de etileno al glicerol son conocidos como potenciadores de la capa lipídica de formulaciones cosméticas.
- 45 Los emulsionantes aniónicos típicos son ácidos grasos alifáticos C_{12-22} , tales como ácido palmítico, ácido esteárico o ácido behénico, por ejemplo, y ácidos dicarboxílicos C_{12-22} , tales como ácido azelaico o ácido sebáico, por ejemplo. Otros emulsionantes adecuados son tensioactivos de ion híbrido. Los tensioactivos de ion híbrido son compuestos
- 50 tensioactivos que contienen al menos un grupo amonio cuaternario y al menos un carboxilato y un grupo sulfonato en la molécula. Los tensioactivos de ion híbrido particularmente adecuados son las llamadas betaínas, tales como glicinatos de

5 N-alquil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo glicinato de cocoalquildimetilamonio, glicinatos de N-acilaminopropil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo glicinato de cocoacilaminopropildimetilamonio, y 2-alquil-3-carboximetil-3-hidroxiethylimidazolinás que contienen de 8 a 18 átomos de carbono en el grupo alquilo o acilo y glicinato de
 10 cocoacilaminoethylhidroxiethylcarboximetilo. El derivado de amida del ácido graso conocido con el nombre de CTFA cocamidopropil-betaína es particularmente preferido. Los tensioactivos anfólicos son también emulsionantes adecuados. Los tensioactivos anfólicos son compuestos tensioactivos que, además de un grupo alquilo o acilo C_{8/18}, contienen al menos un grupo amino libre y al menos un grupo -COOH- o -SO₃H-en la
 15 molécula y que son capaces de formar sales internas. Los ejemplos de tensioactivos anfólicos adecuados son N-alquil-glicinas, ácidos N-alquil-propiónicos, ácidos N-alquilamino-butíricos, ácidos N-alquiliminodipropionicos, N-hidroxiethyl-N-alquilamidopropil-glicinas, N-alquil-aurinas, N-alquil-sarcosinas, ácidos 2-alquilaminopropiónicos y ácidos alquilaminoacéticos que contienen aproximadamente de 8 a 18 átomos de carbono en el
 grupo alquilo. Los tensioactivos anfólicos particularmente preferidos son N-cocoalquilaminopropionalo, cocoacilaminoethyl-aminopropionato y acil-sarcosina C_{12/18}.

Agentes sobreengrasantes

20 Los agentes sobreengrasantes se pueden seleccionar de sustancias tales como, por ejemplo, lanolina y lecitina y también derivados de lanolina y lecitina polietoxilados o acilados, ésteres de ácidos graso y poliol, alcanolamidas de monoglicéridos y ácido graso, las alcanolamidas de ácido graso también sirven como estabilizantes de espuma.

25 Factores de consistencia

Los factores de consistencia principalmente usados son alcoholes grasos o hidroxialcoholes grasos que contienen de 12 a 22 y preferiblemente de 16 a 18 átomos de carbono y también glicéridos parciales, ácidos grasos o hidroxiaácidos grasos. Se usa
 30 preferiblemente una combinación de estas sustancias con alquiloligoglucósidos y/o N-metilglucamidas de ácidos grasos de igual longitud de cadena y/o poli(12-hidroxiestearatos de poliglicerol).

Agentes espesantes

35 Son espesantes adecuados espesantes poliméricos, tales como tipos Aerosil® (sílices hidrófilas), polisacáridos, más especialmente goma xantano, goma guar, agar agar, alginatos y tilosas, carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, también mono y diésteres de polietilenglicol de peso molecular relativamente alto y ácidos grasos, poliácridatos, (por
 40 ejemplo Carbopols® (Goodrich] o Synthalens® (Sigma]), polacrilamidas, poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, tensioactivos tales como, por ejemplo, glicéridos de ácido graso etoxilados, ésteres de ácidos grasos con polioles, por ejemplo pentaeritrol o trimetilolpropano, etoxilatos de alcoholes grasos con distribución estrecha y electrolitos tales como cloruro de sodio y cloruro de amonio.

45

Polímeros

Los poli meros catiónicos adecuados son, por ejemplo, derivados de la celulosa catiónicos, tales como por ejemplo la hidroxietilcelulosa cuaternizada, que se puede
 50 obtener de Amerchol con la denominación Polymer JR® 400, almidón catiónico, copolímeros de sales de dialilamonio y acrilamidas, polímeros de vinilpirrolidona/

5 vinilimidazol cuaternizados, tales como, por ejemplo, Luviquat® (BASF), productos de condensación de poliglicoles y aminas, polipéptidos de colágeno cuaternizados, tales como, por ejemplo, colágeno hidrolizado de laurildimonio-hidroxiopropilo (Lamequat®L, Grünau), polipéptidos de trigo cuaternizados, polietilenimina, polímeros de silicona
 10 catiónicos, tales como, por ejemplo, amodimeticona, copolímeros del ácido adípico y dimetilaminohidroxiopropil-dietilentriamina (Cartaretine®, Sandoz), copolímeros de ácido acrílico con cloruro de dimetildialilamonio (Merquat 550, Chemviron), poliaminopoliamidas y polímeros reticulados solubles en agua de los mismos, derivados de quitina catiónicos
 15 tales como, por ejemplo, chitosán cuaternizado, opcionalmente en distribución microcristalina, productos de condensación de dihalogenoalquilos, por ejemplo dibromobutano con bisdialquilaminas, por ejemplo bis-dimetilamino-1,3-propano, goma guar catiónica tal como, por ejemplo, Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 de Celanese, polímeros de sal de amonio cuaternizado tales como, por ejemplo, Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 de Miranol. Los polímeros aniónicos, de iones
 20 híbridos, anfóteros y no ionices son, por ejemplo, copolímeros de acetato de vinilo/ácido crotonico, copolímeros de vinilpirrolidona/acrilato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo/maleato de butilo/acrilato de isobornilo, copolímeros de éter de metilo y vinilo/anhídrido de ácido maleico y ésteres de los mismos, ácidos poliacrílicos no reticulados y reticulados con polioles, copolímeros de cloruro de acrilamidopropiltrimetilamonio/acrilato, copolímeros de octilacrilamida/metacrilato de metilo/metacrilato de terc-butilaminoetilo/metacrilato de 2-hidroxiopropilo, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, terpolímeros de vinilpirrolidona/metacrilato de dimetilaminoetilo/vinilcaprolactama, y opcionalmente éteres de celulosa derivatizados y siliconas.

25

Ceras de brillo perlado

30 Las ceras de brillo perlado adecuadas son, por ejemplo, ésteres de alquilenglicoles, en especial diestearato de etilenglicol; alcanolamidas de ácidos grasos, en especial dietanolamida del ácido graso de coco; glicéridos parciales, en especial monoglicérido del ácido esteárico; ésteres de ácidos carboxílicos polibásicos, opcionalmente sustituidos con hidroxilo, y alcoholes grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono, en especial
 35 ésteres de cadena larga del ácido tartárico; compuestos grasos tales como por ejemplo alcoholes grasos, cetonas grasas, aldehídos grasos, éteres grasos y carbonatos grasos, que contienen en total al menos 24 átomos de carbono, en especial laurona y éter de diestearilo; ácidos grasos tales como ácido esteárico, ácido hidroxiesteárico o ácido behénico, productos de apertura de anillo de epóxidos olefínicos que contienen de 12 a 22 átomos de carbono con alcoholes grasos que contienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o polioles que contienen de 2 a 15 átomos de carbono y de 2 a 10 grupos
 40 hidroxilo, y mezclas de los mismos.

Compuestos de silicona

45 Los compuestos de silicona adecuados son, por ejemplo, dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos, siliconas cíclicas, y compuestos de silicona modificados con amino, ácido graso, alcohol, poliéter, epoxi, flúor, glicósido y/o alquilo, que a temperatura ambiente pueden ser tanto líquidos como de tipo resina. Otros compuestos de silicona adecuados son simeticonas, que son mezclas de dimeticonas con una longitud de cadena media de 200 a 300 unidades de dimetilsiloxano y silicatos hidrogenados. Una
 50 relación detallada de siliconas volátiles se puede encontrar en Todd y col., *Cosm. Toil.* 91, 27 (1976).

Ceras y estabilizantes

Además de los aceites naturales usados, también pueden estar presentes ceras en las preparaciones, más especialmente ceras naturales tales como, por ejemplo, cera de candelilla, cera carnauba, cera de Japón, cera de esparto, cera de corcho, cera guaruma, cera de aceite de arroz, cera de caña de azúcar, cera uricuri, cera montana, cera de abejas, cera de goma laca, blanco de ballena, lanolina (grasa de la lana), grasas uropigiales, ceresina, ozoquerita (cera mineral), vaselina, ceras de parafina, ceras microcristalinas; ceras modificadas químicamente (ceras duras), tales como por ejemplo ceras de estar montánico, ceras de sasol, ceras de yoyoba hidrogenadas, así como ceras sintéticas, tales como por ejemplo ceras de polialquileno y ceras de polietilenglicol. Se pueden usar sales de metales de ácidos grasos tales como, por ejemplo, estearato o ricinolato de magnesio, aluminio y/o cinc, como estabilizantes.

Agentes biogénicos

En el contexto de la invención, los agentes biogénicos son, por ejemplo, tocoferol, acetato de tocoferol, palmitato de tocoferol, ácido ascórbico, ácido (desoxi)ribonucleico y productos de fragmentación del mismo, β -glucanos, retinol, bisabolol, alantoína, fitantriol, pantenol, ácidos AHA, aminoácidos, ceramidas, pseudoceramidas, aceites esenciales, extractos vegetales, por ejemplo, extracto de ciruela, extracto de guisante de tierra y complejos de vitaminas.

Agentes formadores de película

Los agentes formadores de película estándar son, por ejemplo, chitosán, chitosán microcristalino, chitosán cuaternizado, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polímeros de la serie del ácido acrílico, derivados de la celulosa cuaternarios, colágeno, ácido hialurónico y sales de los mismos, y compuestos similares.

Agentes anticaspa

Los agentes anticaspa adecuados son piroctona olamina (sal de monoetanolamina de la 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2-(1H)-piridinona), Baypival (climbazol), Ketoconazol® (4-acetil-1-{4-[2-(2,4-diclorofenil) r-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxilan-c-4-ilmetoxifenil]piperazina), ketoconazol, elubiol, disulfuro de selenio, azufre coloidal, monooleato de sorbitán polietilenglicólico-azufre, ricinol polietoxildo-azufre, destilados de alquitrán de azufre, ácido salicílico (o en combinación con hexaclorofeno), ácido undecílico, sal de Na de sulfosuccinato de monoetanolamida, Lamepon® UD (condensado proteína/ácido undecílico), piritona de zinc, piritona de aluminio y piritona de magnesio/dipiritona-sulfato de magnesio.

Conservantes

Los conservantes adecuados son, por ejemplo, fenoxietanol, solución de formaldehído, parabenos, pentanodiol o ácido sórbico y otras clases de compuestos citados en el Apéndice 6, Partes A y B de Kosmetikverordnung ("Cosmetics Directiva").

Aceites perfumados

Los aceites perfumados adecuados son mezclas de perfumes naturales y sintéticos. Los perfumes naturales incluyen los extractos de flores (lilas, lavanda, rosas, jazmín, nerolí, ylangylang), tallos y hojas (geranio, pachulí, petilgrain), frutos (anís, cilantro, comino, enebro), cáscaras de frutos (bergamota, limón, naranja), raíces (nuez moscada, angélica, apio, cardamomo, costus, flor de lis, cálamo), maderas (de pino, sándalo, guajaca, cedro, palo de rosa), plantas y hierbas (estragón, lemongras, salvia, tomillo), acículas y ramas (abeto rojo, abeto, pino, pino enano), resinas y bálsamos (gálbano, elemi, benzoin, mirra, olíbano, opoponax). También se pueden usar materias primas animales, por ejemplo algalia y castóreo. Los compuestos perfumes sintéticos típicos son productos del tipo éster, éter, aldehído, cetona, alcohol e hidrocarburo. Los ejemplos de compuestos perfumes del tipo éster son acetato de bencilo, isobutirato de fenoxietilo, acetato de p-terc-butilciclohexilo, acetato de linalilo, acetato de dimetilbencilcarbinilo, acetato de feniletilo, benzoato de linalilo, formiato de bencilo, glicinato de etilmetilfenilo, propionato de alilciclohexilo, propionato de estiralilo y salicilato de bencilo. Los éteres incluyen, por ejemplo, éter de bencilo y etilo, mientras que los aldehídos incluyen, por ejemplo, los alcanales lineales que contienen de 8 a 18 átomos de carbono, citral, citronelal, oxiacetaldehído de citronelilo, aldehído ciclámico, hidroxicitronelal, lilial y burgeonal. Los ejemplos de cetonas adecuadas son, por ejemplo, las iononas, isometilionona y metilcedrilcetona. Los alcoholes adecuados son anetol, citronelol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalool, alcohol feniletílico y terpineol. Los hidrocarburos incluyen principalmente los terpenos y bálsamos. Sin embargo, se prefieren usar mezclas de diferentes compuestos perfumes, los cuales juntos producen un perfume agradable. Otros aceites perfumados adecuados son aceites esenciales de volatilidad relativamente baja que se usan principalmente como componentes de aromas. Los ejemplos son aceite de salvia, aceite de camomila, aceite de clavel, aceite de melisa, aceite de menta, aceite de hojas de la canela, aceite de flor de lima, aceite de bayas de enebro, aceite de vetiver, aceite de olíbano, aceite de galbana, aceite de láudano y aceite de lavandina. Preferiblemente se usan los siguientes, individualmente o en forma de mezclas: aceite de bergamota, dihidromircenol, lilial, liral, citronelol, alcohol feniletílico, hexilcinamaldehído, geranio, bencilacetona, aldehído ciclámico, linalool, biosambreno forte, ambroxano, indol, hediona, sandelice, aceite de limón, aceite de mandarina, aceite de naranja, glicolato de alilamilo, ciclovertal, aceite de lavandina, aceite de amaro, damascena, aceite de geranio bourbon, salicilato de ciclohexilo, Vertofix Coeur, Iso-E-super, fixolida NP, evemil, iraldein gamma, ácido fenilacético, acetato de geraniol, acetato de bencilo, óxido de rosas, romillato, irotilo y floramato.

Colorantes

Los colorantes adecuados son cualquiera de las sustancias adecuadas y aprobadas para fines cosméticos citadas, por ejemplo, en la publicación "Kosmetische Färbemittel" de la Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, páginas 81 a 106. Los ejemplos incluyen rojo cochinilla A (C.I. 16255), azul patente V (C.I. 42051), indigotina (C.I. 73015), clorofilina (C.I. 75810), amarillo quinolina (C.I. 47005), dióxido de titanio (C.I. 77891), azul indantreno RS (C.I. 69800) y laca de rubia (C.I. 58000). También puede estar presente luminol como un colorante luminiscente. Estos colorantes normalmente se usan en concentraciones de 0,001 a 0,1% en peso, basado en la mezcla como conjunto.

El contenido total en porcentaje de los agentes auxiliares y aditivos puede ser de 1 a 50% en peso, y preferiblemente es de 5 a 40% en peso, basado en la composición particular. Las composiciones se pueden producir por procedimientos en caliente o frío estándar.

5 **Aplicación industrial**

Los objetos adicionales de la presente invención están relacionados con el uso del alfa-cetoglutarato de ornitina (OKG) para hacer un medicamento

- 10 - para influir en el metabolismo de los folículos pilosos y en la modulación de su ciclo vital.
- para tratar trastornos de folículos pilosos.
- para tratar enfermedades de crecimiento del cabello.
- 15 - para tratar enfermedades y trastornos de la piel mediados por el metabolismo de folículos pilosos.

20 La administración del OKG puede ser tópica u oral. En el caso de aplicación tópica son posibles todos los tipos de composiciones: lociones, cremas, emulsiones y similares. Para las capsulas por vía oral, se prefieren formas galénicas. Estas realizaciones se explican a continuación con mas detalle.

Cápsulas y microcápsulas

25 La encapsulación de las composiciones para vía oral representa una realización preferida. Normalmente, la encapsulación puede tener lugar usando gelatina como matriz. Se pueden preparar cápsulas añadiendo un agente gelificante como, p. ej., alginato a la composición de OKG, y verter la mezcla en un baño de una sal de calcio.

30 Ambos procedimientos conducen a macrocápsulas que tienen un diámetro de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 5 cm, que son toxicológicamente seguras y adecuadas para el consumo.

35 También puede ser conveniente encapsular el OKG para la formulación de composiciones que se desarrollan para aplicación tópica. Esto puede tener diferentes razones: la estabilización frente a la interacción con otros compuestos en la formulación, protección frente a la degradación química o simplemente para preparar un producto muy estético. Para este fin normalmente se aplican microcápsulas. Se entiende que las

40 "microcápsulas" son agregados esféricos con un diámetro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm que contienen al menos un núcleo sólido o líquido rodeado por al menos una membrana continua. De forma más precisa, son fases líquidas o sólidas finamente dispersas recubiertas con polímeros formadores de película, en cuya producción los polímeros se depositan sobre el material que se va a encapsular después de emulsión y coacervación o polimerización interfacial. En otro procedimiento, los

45 principios activos líquidos son absorbidos en una matriz ("microesponja") y, como las micropartículas, se pueden recubrir adicionalmente con polímeros formadores de película. Las cápsulas microscópicamente pequeñas, también conocidas como nanocápsulas, se pueden secar de la misma forma como polvos. Además de las microcápsulas de un solo núcleo, también hay agregados de múltiples núcleos, conocidos

50 también como microesferas, que contienen dos o más núcleos distribuidos en el material de membrana continuo. Además, las microcápsulas de un solo núcleo o de múltiples

núcleos pueden estar rodeadas por una segunda, tercera etc. membrana adicional, la membrana puede constar de materiales naturales, semisintéticos o sintéticos. Los materiales de membrana naturales son, por ejemplo, goma arábica, agar agar, agarosa, maltodextrinas, ácido alginico y sales del mismo, por ejemplo, alginato de sodio o calcio, grasas y ácidos grasos, alcohol cetílico, colágeno, chitosán, lecitinas, gelatina, albúmina, goma de laca, polisacáridos, tales como almidón o dextrano, polipéptidos, hidrolizados de proteína, sacarosa y ceras. Los materiales de membrana semisintéticos son, entre otros, celulosas químicamente modificadas, más en particular ésteres y éteres de celulosa, por ejemplo, acetato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, y derivados de almidón, más en particular éter y ésteres de almidón. Los materiales de membrana sintéticos son, por ejemplo, polímeros, tales como poli(acrilatos), poliamidas, poli(alcohol vinílico), o polivinilpirrolidona. Los ejemplos de microcápsulas conocidas son los siguientes productos comerciales (el material de membrana se muestra entre paréntesis) Hallcrest Microcapsules (gelatina, goma arábica), Coletica Thalaspheeres (colágeno marino), Lipotec Millicapseln (ácido alginico, agar agar), Induchem Unispheres (lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa), Unicetin C30 (lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa), Kobo Glycospheres (almidón modificado), Softspheres (agar agar modificado) y Kuhs Probiol Nanospheres (fosfolípidos).

Ejemplos 1 y 2

Actividad del OKG en el metabolismo de folículos pilosos

Se aislaron folículos pilosos en fase anágena humanos de la piel del cuero cabelludo y se transfirieron para cultivo en placas de 24 pocillos estériles usando un medio E de Williams modificado. El cultivo tuvo lugar durante 9 días, aunque el tratamiento experimental de los folículos empezó a las 24 horas desde el inicio del cultivo.

Se seleccionaron folículos pilosos tomados de un solo donante para los experimentos después de 18 h de cultivo. Solo se consideraron adecuados para mantener en cultivo los folículos que mostraban una buena fase vital y un crecimiento no inferior a 0,2 mm. Se prepararon 4 grupos que comprendían 9 folículos, se cultivaron en placa con una densidad de 3 folículos pilosos/placa. Los siguientes experimentos se llevaron a cabo para demostrar la actividad del OKG en el crecimiento del folículo piloso, en concentraciones de 0,005 a 0,01 % en peso, calculado en el medio de cultivo total, comparado con un grupo de control. La actividad del tratamiento del OKG se demuestra por el aumento del crecimiento de los folículos pilosos expresados en (mm), que se determinó cada dos días. El crecimiento de los folículos pilosos se estudió por microfotografía y posteriormente se determinó por análisis de imagen. Todos los folículos pilosos se fotografiaron cada dos días. Los resultados se muestran en la tabla 1:

Tabla 1

Crecimiento de los folículos pilosos - alargamiento en [mm] ± error estándar						
Ej.	Muestra	Días de cultivo				
		1	3	5	7	9
0	Control	0	0,78±0,035	1,42±0,102	1,90±0,138	2,23±0,246
1	OKG al 0,01 % en peso	0	0,88±0,024	1,63±0,067	2,25±0,086	2,77±0,163
2	OKG al 0,005 % en peso	0	0,84±0,022	0,150±0,078	1,98±0,155	2,35±0,253

Los resultados indican que la adición de OKG conduce a un aumento significativo del crecimiento de los folículos.

Ejemplo 3

Actividad del OKG en el declive de la fase catágena de los folículos pilosos.

- 5 El experimento de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 se termino después de 9 días de cultivo. Posteriormente, los folículos pilosos se sometieron a un análisis histológico colorando con hematoxilina y eosina con el fin de verificar el estado morfológico de la papila dérmica. Los resultados se muestran en la tabla 2:

Tabla 2

Análisis histológico de los folículos pilosos			
Ej.	Muestra	Fase anágena	Fase catágena
0	Control	56 %	44 %
3	OKG al 0,1 % en peso	78 %	22 %

10

Los resultados indican que el tratamiento con OKG ha retrasado significativamente el declive de la fase catágena de los folículos pilosos. Puesto que el crecimiento de los folículos pilosos solo tiene lugar durante la fase anágena, los resultados también respaldan los efectos estimulantes del OKG.

15

Ejemplo 4

Actividad del OKG en el número de células proliferativas y apoptóticas

20

Después de 3 días de cultivo, se tomaron muestras con el fin de determinar el número relativo de células que estaban en el estado proliferativo o apoptótico. Las células en estado apoptótico se determinaron usando el kit de detección *Apoptag Fluorescein in-situ Apoptosis Detection Kit* (Chemicon International cod. S7110), mientras que las que estaban en estado proliferativo se marcaron con el anticuerpo Ki-67 (anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra Ki-67 humano, clan MIB1, Dako Cytomation cod. M7240). El número total de células en la papila dérmica se analizó marcando sus núcleos con DAPI (dihidrocloreuro de 4',6-diamidino-2-fenilindol). El porcentaje de células en la fase proliferativa o apoptótica comparado con el número total de células se determinó de nuevo por análisis de imagen. Los resultados se muestran en la tabla 3.

25

30

Tabla 3

Número de células en fase proliferativa o apoptótica ± error estándar			
Ej.	Muestra	Fase proliferativa	Fase apoptótica
0	Control	10,74 % ± 0,29	0,48 % ± 0,105
4	OKG al 0,1 % en peso	10,51 % ± 0,17	0,17 % ± 0,073

Los resultados indican claramente que el tratamiento de los folículos pilosos con OKG reduce significativamente el numero de células apoptóticas.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composiciones que comprenden alfa-cetoglutarato de ornitina (OKG) y etanol o alcohol isopropílico.
2. Composiciones que comprenden alfa-cetoglutarato de ornitina (OKG) y cuerpos oleosos, seleccionados del grupo que consiste en
- 10 - alcoholes de Guerbet basados en alcoholes grasos que tienen de 6 a 18 átomos de carbono;
- 15 - ésteres de ácidos grasos C_6-C_{22} lineales y alcoholes grasos C_6-C_{22} ramificados;
- ésteres de ácidos carboxílicos C_6-C_{13} ramificados y alcoholes grasos C_6-C_{22} lineales o ramificados;
- 20 - ésteres de ácidos grasos C_6-C_{22} lineales y alcoholes ramificados;
- ésteres de ácidos alquilhidroxi-carboxílicos $C_{18}-C_{38}$ y alcoholes grasos C_6-C_{22} lineales o ramificados;
- 25 - triglicéridos basados en ácidos grasos C_6-C_{10} ;
- mezclas de mono/di/triglicéridos líquidas basadas en ácidos grasos C_6-C_{18} ;
- 30 - ésteres de alcoholes grasos C_6-C_{22} y/o alcoholes de Guerbet y ácidos carboxílicos aromáticos;
- ésteres de ácidos dicarboxílicos C_2-C_{12} y alcoholes lineales o ramificados que tienen de 1 a 22 átomos de carbono o polioles que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y de 2 a 6 grupos hidroxilo;
- 35 - alcoholes primarios ramificados;
- ciclohexanos sustituidos;
- 40 - carbonatos de alcoholes grasos C_6-C_{22} lineales y ramificados;
- carbonatos de Guerbet, basados en alcoholes grasos que tienen de 6 a 18 átomos de carbono;
- 45 - ésteres de ácido benzoico y alcoholes C_6-C_{22} lineales y/o ramificados;
- éteres de dialquilo simétricos o asimétricos, lineales o ramificados, que tienen de 6 a 22 átomos de carbono por grupo alquilo;
- 50 - productos de apertura de anillo de ésteres de ácido graso epoxidado con polioles;
- aceites de silicona;
- hidrocarburos nafténicos;

- aceites minerales,

o sus mezclas.

- 5 3. Uso de alfa-cetoglutarato de ornitina (OKG) para hacer un medicamento para influir en el metabolismo de los folículos pilosos y la modulación de su ciclo vital.
4. Uso de alfa-cetoglutarato de ornitina (OKG) para hacer un medicamento para tratar trastornos de los folículos pilosos.
- 10 5. Uso de alfa-cetoglutarato de ornitina (OKG) para hacer un medicamento para tratar enfermedades del crecimiento del pelo.
- 15 6. Uso de alfa-cetoglutarato de ornitina (OKG) para hacer un medicamento para tratar enfermedades de la piel o trastornos mediados por el metabolismo de los folículos pilosos.