

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 274**

51 Int. Cl.:

A61K 8/42	(2006.01)
A61K 8/64	(2006.01)
A61Q 7/00	(2006.01)
A61P 17/14	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61K 38/13	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2011 PCT/US2011/061489**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012 WO12068515**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2011 E 11790712 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2640350**

54 Título: **Composiciones y métodos para el crecimiento del cabello**

30 Prioridad:

18.11.2010 US 414937 P

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

30.04.2019

73 Titular/es:

**YOELIN, STEVEN (100.0%)
300 Standard Avenue
Santa Ana, California 92701, US**

72 Inventor/es:

YOELIN, STEVEN

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 711 274 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 y métodos para el crecimiento del cabello

5 **Campo de la invención**

La presente invención está dirigida a una composición para hacer crecer el cabello en una patente, en donde la composición comprende bimatoprost y ciclosporina, usados al mismo tiempo y en combinación. La presente invención también está dirigida a composiciones que contienen bimatoprost y ciclosporina para hacer crecer el
10
cabello del cuero cabelludo para el tratamiento de todas las formas de pérdida del cabello, no solamente alopecia areata, véase la lista más adelante en texto de color verde de alopecia areata, y diversos métodos no terapéuticos de administración de las composiciones de bimatoprost y ciclosporina.

15 **Antecedentes de la invención:**

La hipotricosis o la escasez de cabello del cuero cabelludo es un problema médico común que, frecuentemente, puede ser socialmente debilitante. El mecanismo de la pérdida de cabello no está bien definido y se ha teorizado que está producido por una variedad de factores incluidos, aunque no de forma limitativa, desequilibrio hormonal, medicamentos, infecciones y patologías. Las opciones de tratamiento actuales para la pérdida del cabello pueden ser prolongadas, con elevadas tasas de efectos adversos o ningún efecto en absoluto, e incluyen la inyección de esteroides, el minoxidilo y la fotoquimioterapia. Se ha demostrado que la ciclosporina A (CsA) mejora el crecimiento del cabello en pacientes con alopecia moderada a severa, pero se produce un alto índice de suspensiones del tratamiento debido a los efectos secundarios sistémicos. Algunos estudios han examinado la eficacia y seguridad de la ciclosporina A por vía tópica de modelos animales con pérdida de cabello. Los estudios *in vivo* demuestran que los ratones tratados con 0,1 % y 1 %
20
pasan a la fase anágena 21 semanas antes que los ratones de control, con crecimiento de cabello significativo observado después de 2 semanas de tratamiento (Ezure, 2007). La ciclosporina A al 0,5 % aplicada por vía tópica dos veces al día a ratas calvas experimentales mostró crecimiento del cabello una semana después de la aplicación durante 6 semanas con una reducción en la inflamación folicular (Verma, 2004). La ciclosporina A por vía tópica ha mostrado reducir la inflamación dérmica asociada con la dermatitis atópica (Saeki y col., 2009). La aplicación de ciclosporina A como composición tópica para suprimir la función de los linfocitos T y mejorar la fase anágena del ciclo de crecimiento del cabello es prometedora para pacientes con escasez de cabello.

En el párrafo anterior, el artículo de Ezure puede encontrarse en el Journal of Dermatological Science 2007, vol. 47(2), págs.168-70; el artículo de Verma en el European Journal Dermatology, 2004, vol 14(5), págs. 332-8; y el artículo de Saeki en The Journal of Dermatology, 2009, vol. 36, págs. 563-577. Se pueden encontrar referencias posteriores a Ochoa y Uno en el Journal of the American Academy of Dermatology, 2009, vol. 61(3), págs. 530-2 y el libro "Hair and its disorders: biology, pathology and management", 2000, Londres: Martin Dunitz, págs. 137-151, respectivamente.
35

La patente US 2004/052760 A1 describe una composición cosmética que contiene al menos un inhibidor de 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa y excipientes cosméticamente aceptables para promover el crecimiento y/o para evitar o retardar la pérdida de cabello, así como el uso de un inhibidor de 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa para la preparación de una composición prevista para controlar la pérdida del cabello y/o para promover el recrecimiento del
40
cabello.

La patente US 2007/078175 A1 describe compuestos de fenilfurilmetiltiazolidin-2,4-diona y de feniltienilmetiltiazolidin-2,4-diona de los que se ha informado que son útiles para estimular o inducir el crecimiento de las fibras queratinosas y/o ralentizar su pérdida y/o aumentar su densidad y/o mejorar su aspecto y también para cuidar o formar fibras queratinosas, p. ej., para cuidar o formar el cabello o las pestañas.
45
50

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son una clase de sustancias análogas a hormonas farmacológicamente activas que median en una amplia gama de funciones fisiológicas incluidas la presión sanguínea, la contracción del músculo liso, la inflamación y la permeabilidad vascular. Una prostaglandina es cualquier miembro de un grupo de compuestos lipídicos que se han derivado enzimáticamente de ácidos grasos y tienen funciones importantes en el organismo animal. Cada prostaglandina contiene 20 átomos de carbono, incluido un anillo de 5 átomos de carbono. Las prostaglandinas son mediadores lipídicos autocrinos y paracrinos que actúan sobre las plaquetas, el endotelio, el útero y los mastocitos. Se sintetizan en la célula a partir de los ácidos grasos esenciales (AGE). Un ejemplo de AGE es el ácido linoleico (linoleic acid - LA). Se sabe que un derivado del LA, el ácido gamma-linolénico (gamma-linolenic acid - GLA) reduce la inflamación y se sabe que las prostaglandinas regulan la mediación inflamatoria. La presente invención reconoce que el LA, el GLA y las prostaglandinas pueden tener, todos ellos, un papel en la salud del cabello. En al menos una realización de la presente invención, la aplicación tópica de prostaglandinas se utiliza para mejorar la salud del cabello y mejorar el crecimiento del cabello.
55
60
65

Existen nueve tipos de prostaglandinas, designadas por las letras A a I, donde el grado de saturación de la cadena lateral de cada una de ellas se designa mediante los subíndices 1, 2 y 3. Los ejemplos de prostaglandinas incluyen la prostaglandina E₁ (alprostadilo), prostaglandina E₂ (dinoprostona), latanoprost y travoprost. Latanoprost y travoprost son realmente profármacos de prostaglandina (es decir, 1-isopropil ésteres de una prostaglandina); sin embargo, reciben el nombre de prostaglandinas porque actúan sobre el receptor de prostaglandina F, después de hidrolizarse al ácido 1-carboxílico.

Una prostamida (también denominada una prostaglandina-etanolamida) es un análogo de prostaglandina, que es farmacológicamente única respecto a una prostaglandina (es decir, porque las prostamidas actúan sobre un receptor celular diferente [el receptor de prostamida] al de las prostaglandinas), y es un lípido neutro formado como un producto de oxigenación por la enzima ciclooxigenasa-2 ("COX 2") de un endocannabinoides (tal como anandamida). Además, las prostamidas no se hidrolizan *in situ* al ácido 1-carboxílico. Los ejemplos de prostamidas son bimatoprost (la etilamida preparada sintéticamente de 17-fenil prostaglandina F_{2α}) y prostamida F_{2α}.

Se ha mostrado que bimatoprost, un análogo de prostaglandina, induce el crecimiento de pestañas, dando como resultado una mayor longitud, espesor y oscuridad en pacientes sanos (Latisse® PI, 2009). Sin embargo, se ha descubierto que LATISSE® era menos eficaz para fomentar el crecimiento de pestañas en pacientes con alopecia areata (Ochoa y col., 2009). Esto puede deberse al tejido inflamado que produce una inhibición o reducción de la capacidad del fármaco para penetrar en el tallo del folículo, limitando su eficacia. Uno y col. en 2001 notificaron un crecimiento del cabello significativo del cuero cabelludo calvo de macacos después del tratamiento con latanoprost al 0,05 %. La densidad y el grosor del cabello aumentaron significativamente después de 3 meses de tratamiento. Se citan las patentes US 6.403.649; US 5.688,819; US 5.474.979 y US 4.839.342.

Inmunomoduladores

Un inmunomodulador, también conocido como inmunoterapia, es una sustancia (p. ej. un fármaco) que tiene un efecto sobre el sistema inmunitario. Los inmunomoduladores pueden usarse en las composiciones de la presente invención, e incluyen inmunosupresores, inmunostimulantes y tolerógenos. Los inmunosupresores inhiben la respuesta inmunitaria, por ejemplo, en enfermedades autoinmunitarias. Los inmunostimulantes aumentan la respuesta inmunitaria y pueden ser útiles, por ejemplo, en infecciones, inmunodeficiencia y cánceres. Los tolerógenos inducen tolerancia y hacen que el tejido no sea sensible al antígeno.

Los inmunomoduladores que pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención incluyen y no se limitan a: ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, clorambucilo, micofenolato de mofetilo, prednisolona, muromonab CD3, inmunoglobulina antitímocítica (ATG), inmunoglobulina Rho (D), efalizumab, levamisol, talidomida y mezclas de los mismos. En al menos una realización, el inmunomodulador utilizado en la composición es ciclosporina.

Ciclosporina

Como se ha mencionado anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden contener ciclosporina u otros compuestos activos. Las ciclosporinas son un grupo de oligopéptidos cíclicos no polares con actividad inmunosupresora conocida. Se ha identificado la ciclosporina A, junto con otros metabolitos secundarios, así como ciclosporina B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y y Z. Además, se han preparado derivados, sales y análogos de dichas ciclosporinas y varios análogos sintéticos, y pueden ser útiles en la presente invención. El uso de ciclosporina A y derivados de ciclosporina A para tratar las enfermedades oftálmicas ha sido objeto de diversas patentes, por ejemplo, Ding y col., patente US 5.474.979; Garst patente US 6.254.860; US 6.350.442, y US 7.368.436.

En general, las ciclosporinas comerciales pueden contener una mezcla de varias ciclosporinas individuales que comparten una estructura de péptido cíclico que consiste en once residuos de aminoácidos con un peso molecular total de aproximadamente 1200, pero con sustituyentes o configuraciones diferentes de algunos de los aminoácidos.

El término "componente de ciclosporina", como se utiliza en la presente memoria, incluye cualquier miembro individual del grupo de ciclosporinas, sales de las mismas, derivados de las mismas, análogos de las mismas y mezclas de las mismas, así como mezclas de dos o más sales de ciclosporina individuales de las mismas y mezclas de las mismas.

En determinadas realizaciones, los componentes de ciclosporina incluyen, aunque de forma no limitativa, ciclosporina A, derivados de ciclosporina A, sales de ciclosporina A y similares y mezclas de los mismos. La ciclosporina A es un componente de ciclosporina especialmente útil.

Breve descripción de los dibujos:

La Figura 1 muestra imágenes del recrecimiento del pelo después de 13 días de tratamiento con vehículo, ciclosporina (CsA) (0,05 %, 0,1 %, 1 %) en solitario y en combinación con Bimatoprost (0,03 %, 0,3 %, 3 %) y Bimatoprost en solitario (0,03 % y 0,3 %); y,

la Figura 2 muestra que la ciclosporina (CsA) en solitario (0,05 %, 0,1 %) y en combinación con Bimatoprost (Bpst) (0,03 %) estimula el recrecimiento del pelo en ratones macho C57BL/6 afeitados en el día 13. Los datos para composiciones que comprenden algo que no sea bimatoprost al 0,03 % p/v y CsA al 0,05 % no forman parte de la invención y se proporcionan con fines informativos solamente.

5

Sumario de la invención:

Un aspecto de la presente invención está dirigido a la aplicación simultánea de bimatoprost y ciclosporina A en las cantidades especificadas en las reivindicaciones al cuero cabelludo y otras áreas del cuerpo para estimular el crecimiento del cabello en pacientes normales (con o sin pérdida del cabello). La invención también se refiere a composiciones para hacer crecer cabello en pacientes que padecen alopecia y otros trastornos resultantes en la pérdida de cabello incluidos, aunque no de forma limitativa, hormonas andrógenas incluidas testosterona, dihidrotestosterona, telógeno, efluvio, malnutrición, pérdida de cabello tras cirugía, pérdida de cabello después del embarazo, algunas medicaciones, tratamientos con aceite caliente (permanentes, etc.), cepillado excesivo, estrés, alopecia por tracción, alopecia androgénica, alopecia triangular, alopecia sin cicatrización, alopecia areata, todas las demás formas de alopecia.

La presente invención también se refiere a composiciones y/o formulaciones que contienen bimatoprost y ciclosporina A juntos en las cantidades especificadas en las reivindicaciones, para el cuero cabelludo y otras áreas del cuerpo para estimular el crecimiento del cabello en pacientes normales (con o sin pérdida de cabello) y en pacientes que padecen alopecia y otros trastornos resultantes en la pérdida de cabello incluidos, aunque no de forma limitativa, las hormonas andrógenas incluidas testosterona, dihidrotestosterona, telógeno, efluvio, malnutrición, pérdida de cabello tras cirugía, pérdida de cabello después del embarazo, algunas medicaciones, tratamientos con aceite caliente (permanentes, etc.), cepillado excesivo, estrés, alopecia por tracción, alopecia androgénica, alopecia triangular, alopecia sin cicatrización, alopecia areata, todas las demás formas de alopecia. La presente invención también se refiere a métodos no terapéuticos novedosos de aplicación de composiciones que contienen ciclosporina A y bimatoprost en las cantidades reivindicadas sobre el cuero cabelludo para hacer crecer el cabello o para el tratamiento de la pérdida del cabello.

Algunas realizaciones de la invención están incluidas en los siguientes puntos:

1) Una composición para hacer crecer cabello en un paciente, en donde la composición comprende 0,03 % p/v de bimatoprost y 0,05 % p/v de ciclosporina A.

2) La composición del punto 1, en donde la composición incluye además etanol, propilenglicol, D-limoneno y agua.

3) La composición del punto 2, en donde la composición incluye además al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en Transcutol®, Labrasol®, cineol, Cremophor RH-40, DMSO, ácido oleico, miristato de isopropilo, propilenglicol, oxibutinina y monolaurato.

4) Las composiciones del punto 3, en donde la composición está en una forma seleccionada del grupo que consiste en un líquido, suspensión, emulsión, emulsión inversa, microemulsión, espuma, semisólido, solución, dispersión, cápsula, gel, loción, crema, pasta y cera.

5) La composición del punto 2, en donde la composición se selecciona del grupo que consiste en una solución, espuma, emulsión y gel.

6) La composición del punto 5, en donde la composición se aplica con un aplicador.

7) La composición del punto 3, en donde la composición consiste prácticamente en 0,03 % de bimatoprost, 0,05 % de ciclosporina A, etanol, propilenglicol, D-limoneno y agua.

8) La composición del punto 7, en donde la composición incluye además transcutol.

9) Una composición que comprende 0,03 % p/v de bimatoprost y 0,05 % p/v de ciclosporina A, para usar en un método para tratar la pérdida del cabello en un paciente.

10) La composición del punto 9, en donde el método incluye aplicar una espuma de 0,03 % p/v de bimatoprost y 0,05 % p/v de ciclosporina A al menos una vez al día al cuero cabelludo.

11) La composición del punto 10, en donde antes de la aplicación de la espuma, el cuero cabelludo se trata previamente mediante la aplicación al cuero cabelludo de al menos uno de los siguientes seleccionado del grupo que consiste en calor, estimulación mecánica, sonoforesis, vibración y masaje.

12) La composición del punto 11, en donde la composición se aplica sobre el cuero cabelludo mediante la aplicación de un aplicador provisto de roll-on.

65

13) Un método no terapéutico para hacer crecer cabello en un cuero cabelludo humano que comprende la aplicación de una composición que comprende 0,03 % p/v de bimatoprost y 0,05 % p/v de ciclosporina A.

14) El método no terapéutico del punto 13, en donde la composición se aplica al menos una vez al día.

15) El método no terapéutico del punto 13, en donde la composición se aplica como uno seleccionado del grupo que consiste en un champú y acondicionador.

16) El método no terapéutico del punto 13, en donde la composición está en forma de líquido, suspensión, emulsión, emulsión inversa, microemulsión, espuma, semisólido, solución, dispersión, cápsula, gel, loción, crema, pasta y cera.

Descripción detallada de la invención:

1) Aplicación de Latisse® y Restasis® en solitario en comparación con las formulaciones combinadas de bimatoprost y ciclosporina A:

Un aspecto de la presente invención son composiciones o formulaciones combinadas de ciclosporina (“CsA”) y bimatoprost (“Bpst”) en el crecimiento del cabello. Dichas formulaciones se compararán respecto de su capacidad para estimular el crecimiento del cabello con la aplicación de Latisse® y Restasis® aplicados individualmente a pacientes con escasez de cabello y dolencias que dan por resultado hipertrichosis y otros trastornos del crecimiento del cabello.

1. Composiciones que contienen tanto ciclosporina como bimatoprost

La presente invención se refiere, en parte, a composiciones o formulaciones que contienen tanto ciclosporina A como bimatoprost en una sola composición para usar en el crecimiento del cabello y sus métodos no terapéuticos de aplicación. Se cree que la combinación de ciclosporina A y bimatoprost es un tratamiento seguro y eficaz para suprimir el componente inflamatorio de la alopecia y otros trastornos del crecimiento del cabello y para mejorar la cantidad de cabello crecido sobre el cuero cabelludo de pacientes normales (pacientes que no padecen un trastorno de pérdida del cabello).

De acuerdo con la presente invención, se aplica ciclosporina A en la concentración eficaz de 0,05 % p/v junto con bimatoprost en una cantidad de 0,03 % p/v en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

a. Componente de ciclosporina

Las composiciones de la presente invención comprenden ciclosporina A.

Las ciclosporinas son un grupo de oligopéptidos cíclicos no polares con actividad inmunosupresora conocida. Se ha identificado la ciclosporina A, junto con otros metabolitos secundarios, así como ciclosporina B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y y Z. Además, se han preparado derivados, sales y análogos de dichas ciclosporinas y varios análogos sintéticos, y pueden ser útiles en la presente invención, junto con ciclosporina A. El uso de ciclosporina A y derivados de ciclosporina A para tratar diversas dolencias oftálmicas ha sido el objeto de diversas patentes, por ejemplo, las patentes US 5.474.979; US 6.254.860; US 6.350.442; y US 7.368.436.

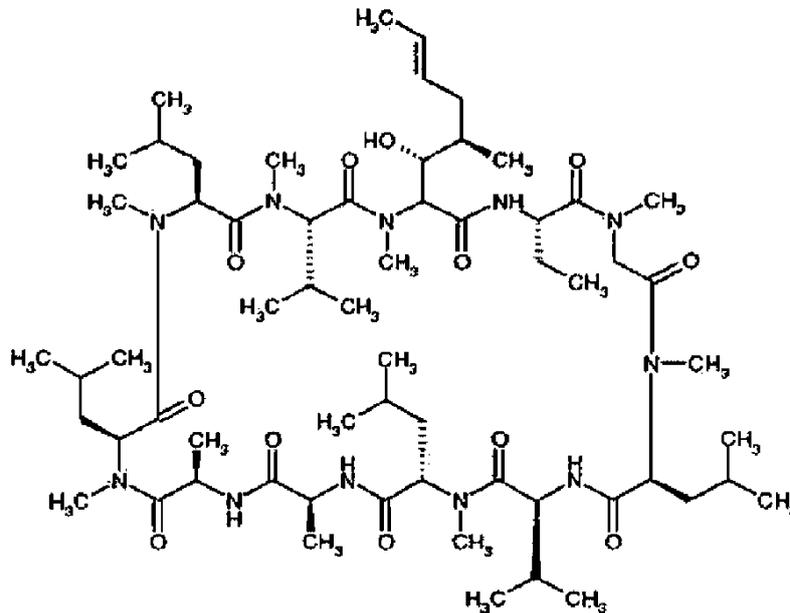
En general, las ciclosporinas comerciales pueden contener una mezcla de varias ciclosporinas individuales que comparten una estructura de péptido cíclico que consiste en once residuos de aminoácidos con un peso molecular total de aproximadamente 1200 Dalton, pero con sustituyentes o configuraciones diferentes de algunos de los aminoácidos. Por lo tanto, la presente invención contempla también mezclas de diferentes tipos de ciclosporina o componentes de ciclosporina junto con la ciclosporina A. El término “componente de ciclosporina”, como se utiliza en la presente memoria, incluye cualquier miembro individual del grupo de la ciclosporina, sales de los mismos y mezclas de los mismos, así como mezclas de dos o más sales de ciclosporina individuales de los mismos y mezclas de los mismos.

En las composiciones de la invención se usa ciclosporina A.

Otros componentes de ciclosporina preferidos incluyen derivados de ciclosporina A, sales de ciclosporina A y similares y mezclas de los mismos.

La estructura química de la ciclosporina A se representa mediante la Fórmula I:

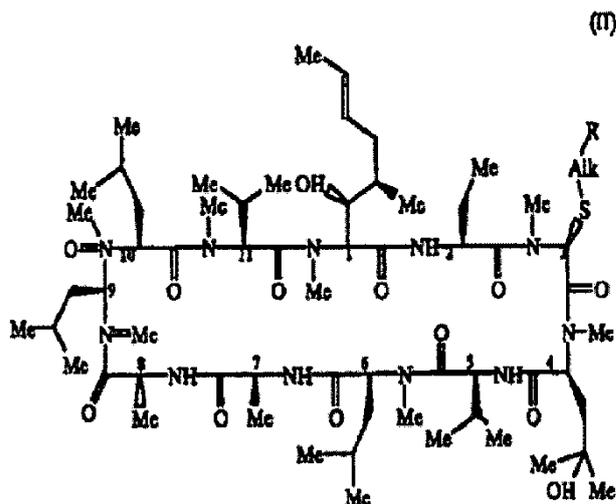
Fórmula I



Como se utiliza en la presente memoria, el término “derivados” de una ciclosporina se refiere a compuestos que tienen estructuras suficientemente similares a la ciclosporina como para que funcionen de una forma prácticamente similar, o prácticamente idéntica a la ciclosporina, por ejemplo, la ciclosporina A, en las presentes composiciones y métodos no terapéuticos. Incluidos dentro de los derivados de ciclosporina A útiles están los seleccionados de los derivados ((R)-metiltio-Sar)³-(4'-hidroxi-MeLeu)-ciclosporina A, ((R)-(ciclo)alquiltio-Sar)³-(4'-hidroxi-MeLeu)⁴-ciclosporina A, y ((R)-(ciclo)alquiltio-Sar)³-ciclosporina A descritos a continuación.

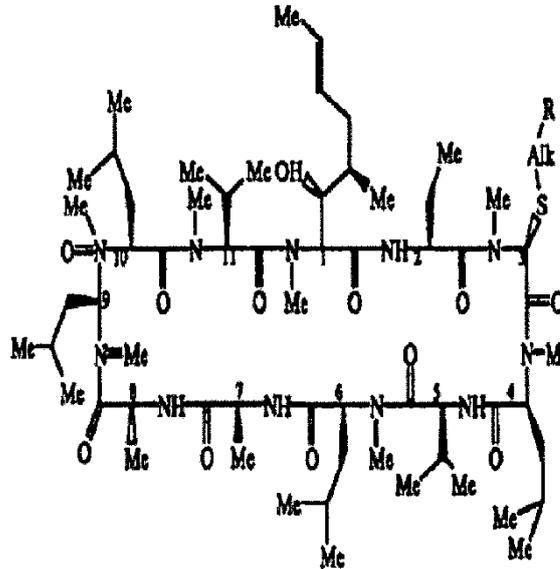
10 Estos derivados de ciclosporina se representan por las siguientes fórmulas generales (II) y (III), respectivamente:

Fórmula II



Fórmula III

(III)

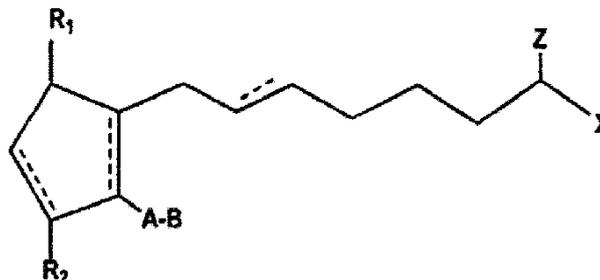


en donde Me es metilo; Alk es alquileo C2-6 o cicloalquileo C3-6; R es OH, COOH, alcóxicarbonilo, -NR₁R₂ o N(R₃)-(CH₂)-NR₁R₂; en donde R₁, R₂ es H, alquilo, cicloalquilo C3-6, fenilo (opcionalmente sustituido con halo, alcoxi, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino o dialquilamino), bencilo o heterocíclico saturado o insaturado que tiene 5 o 6 miembros y 1-3 heteroátomos; o NR₁R₂ es un heterociclo de 5 o 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional de N, O, o S y puede estar alquilado; R₃ es H o alquilo y n es 2-4; y los residuos alquilo contienen C1-4.

Las presentes composiciones y métodos no terapéuticos pueden llevarse a la práctica empleando cualquier composición o combinación de composiciones adecuadas que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de un componente de ciclosporina junto con bimatoprost útiles para promover el crecimiento del cabello. El componente de ciclosporina está presente en una cantidad y/o concentración eficaz suficiente para proporcionar el efecto terapéutico deseado cuando la composición que contiene ciclosporina se administra a un ser humano o animal según la presente invención. Se contemplan mezclas de componentes de ciclosporina. En la invención, la ciclosporina A está presente en las composiciones en una cantidad de 0,05 % p/v de la composición.

b. Bimatoprost

La presente invención también implica el uso de ciclosporina A junto con bimatoprost, que puede representarse de una forma general mediante la fórmula I:

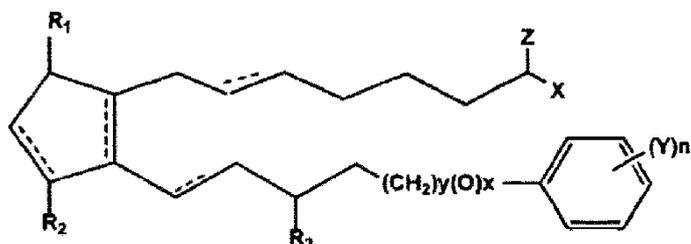


en donde los enlaces discontinuos representen un enlace simple o doble que puede estar en la configuración cis o trans, A es un radical alquileo o alquenileo que tiene de dos a seis átomos de carbono, dicho radical puede estar interrumpido por uno o más radicales óxido y sustituido por uno o más grupos hidroxilo, oxo, alquiloxi o alquilcarboxilo en donde dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical arilo, seleccionado del grupo que consiste en radicales hidrocarbilarilo y heteroarilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; X es un radical seleccionado del grupo que consiste en -OR⁴ y -N(R⁴)₂ en donde R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono, R⁵-C- o R⁵-O-C- en donde R⁵ es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono; Z es =O o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R₁ y R₂ es =O, -OH o un grupo -O(CO)R₆, y el otro es -OH u -O(CO)R₆, o R₁ es =O y R₂ es H, en donde R₆ es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20

átomos de carbono, o $-(CH_2)_mR_7$ en donde m es 0 o un número entero de 1 a 10 y R_7 es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilarilo o heteroarilo, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que, cuando B no está sustituido con un radical colgante que contiene heteroátomos y Z es =O, entonces X no es $-OR^4$. (Es decir, el radical cicloalquilo o hidrocarbilarilo o heteroarilo no está sustituido con un radical colgante que tiene un átomo distinto del carbono o hidrógeno).

5

El bimatoprost también se puede representar mediante la siguiente fórmula general II:

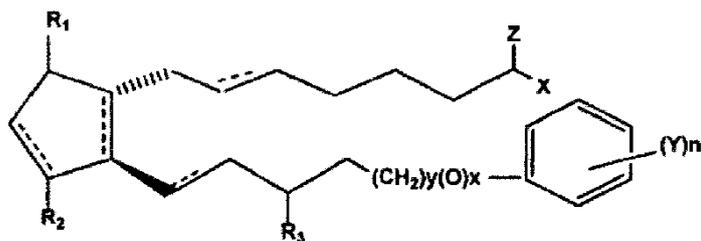


10

en donde y es 0 o 1, x es 0 o 1 y x e y no son ambos 1, Y es un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halo, p. ej. flouro, cloro, etc., nitro, amino, tiol, hidroxil, alquiloxi, alquilcarboxi, alquilo sustituido con halo en donde dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono, etc. y n es 0 o un número entero de 1 a aproximadamente 3 y R_3 es =O, -OH o $-O(CO)R_6$ en donde R_6 es como se ha definido anteriormente. Preferiblemente, n es 1 o 2.

15

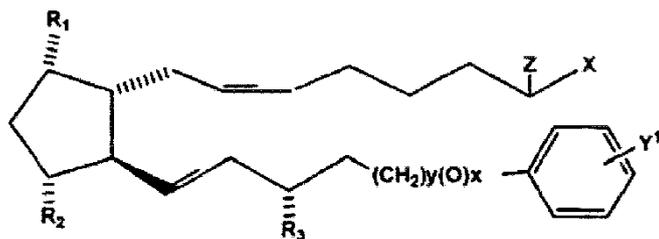
El bimatoprost también se puede representar mediante la Fórmula general III.



20

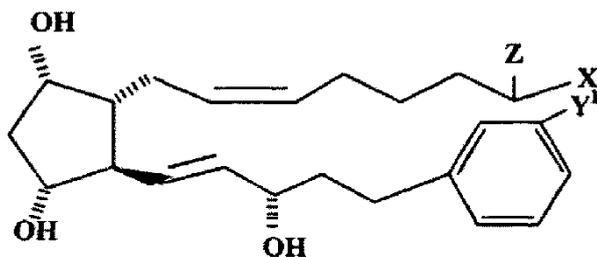
en donde las líneas rayadas indican una configuración, los triángulos rellenos se usan para indicar la configuración.

El bimatoprost también se puede representar mediante la Fórmula general IV:



25

O se representa mediante la Fórmula general V:



30

En todas las fórmulas anteriores, así como en las que se proporcionan a continuación, las líneas discontinuas en los enlaces entre los carbonos 5 y 6 (C-5), entre los carbonos 13 y 14 (C-13), entre los carbonos 8 y 12 (C-8), y entre los carbonos 10 y 11 (C-10), indican un enlace sencillo o doble que puede estar en configuración cis o trans. Si se usan dos líneas continuas, esto indica una configuración específica para dicho doble enlace. Las líneas

rayadas en las posiciones C-9, C-11 y C-15 indican la configuración α . Si se tuviera que dibujar la configuración β , se usaría una línea triangular continua.

En los compuestos usados según la presente invención se contemplan compuestos que tienen los sustituyentes en C-9 o C-11 o C-15 en la configuración α o β . Como se ha mencionado anteriormente, en todas las fórmulas proporcionadas en la presente memoria, las conexiones al anillo de ciclopentano mediante una línea discontinua indican sustituyentes en la configuración α . Las conexiones al anillo de ciclopentano mediante una línea continua engrosada indican sustituyentes en la configuración α . Además, la conexión mediante línea discontinua del grupo hidroxilo u otro sustituyente a los átomos de carbono C-11 y C-15 significa configuración α .

Para los fines de la presente invención, salvo que se limite de forma adicional, el término "alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a diez átomos de carbono, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de tres a siete átomos de carbono, el término "arilo" se refiere a grupos arilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono. El término "grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado" se usa para referirse a grupos de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que tienen de uno a aproximadamente 6, preferiblemente de uno a aproximadamente 4 átomos de carbono. Dichos grupos incluyen grupos alquilo, alqueno y alquino de longitudes apropiadas, y preferiblemente son grupos alquilo, p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, o una forma isomérica de los mismos.

La definición de R_6 puede incluir un componente cíclico, $-(CH_2)_mR_7$, en donde n es 0 o un número entero de 1 a 10, R_7 es un anillo alifático de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono, o un anillo aromático o heteroaromático. El "anillo alifático" puede estar saturado o insaturado, y preferiblemente es un anillo saturado que tiene 3-7 átomos de carbono, inclusive. Como anillo aromático, R_7 es preferiblemente fenilo, y los anillos heteroaromáticos tienen oxígeno, nitrógeno o azufre como heteroátomo, es decir, R_7 puede ser tienilo, furanilo, piridilo, etc. Preferiblemente, m es 0 o un número entero de 1 a 4.

Z es =O o representa dos átomos de hidrógeno.

X se puede seleccionar del grupo que consiste en $-OR^4$ y $-N(R^4)_2$ en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono, $R^5-C(O)-$ o $R^5-O-C(O)-$ en donde R^5 es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono.

Los representantes preferidos de los compuestos comprendidos en el alcance de la presente invención son los compuestos de fórmula V en donde X es -OH, es decir, ácido ciclopentano heptenoico 5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$ y ciclopentano metilheptenoato-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$ y los ésteres en 9, 11 y/o 15 de este compuesto. (Las designaciones numeradas entre paréntesis se refieren a las posiciones en el anillo ciclopentano).

Los siguientes compuestos novedosos pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y los métodos no terapéuticos de la presente invención.

(1) ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(2) ciclopentano heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(3) ciclopentano N,N-dimetilheptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(4) ciclopentano heptenil metóxido-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(5) ciclopentano heptenil etóxido-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(6) ciclopentano heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(7) ciclopentano heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-trifluorometilfenoxi-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(8) ciclopentano N-isopropil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(9) ciclopentano N-etil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(10) ciclopentano N-metil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(11) ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(12) ciclopentano heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

(13) ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, $[1_{\alpha}, 2_{\beta}, 3_{\alpha}, 5_{\alpha}]$

Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal que retenga la actividad del compuesto precursor y no transmita ningún efecto negativo o indeseable al sujeto al que se administra y en el contexto en el que se administra. Dichas sales son las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, p. ej., metales alcalinos, metales alcalinotérreos, etc.

En una realización, el componente de bimatoprost está presente en una cantidad de 0,03 % p/v.

La concentración enumerada de ciclosporina A se combina con las concentraciones enumeradas de bimatoprost en una composición que tiene 0,05 % p/v de ciclosporina y 0,03 % p/v de bimatoprost combinado con los excipientes y vehículos enumerados en la presente memoria, tales como, aunque no de forma limitativa, el vehículo del Ejemplo 1.

Las composiciones o formulaciones útiles para llevar a la práctica la invención pueden estar en forma de líquidos, suspensiones, emulsiones, emulsiones inversas, microemulsiones, semisólidos, soluciones, dispersiones, cápsulas, geles, lociones, cremas, parches, espumas, pulverizaciones, pastas, ceras y similares. Los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica pueden formular composiciones adecuadas que incluyen componentes de ciclosporina y bimatoprost en una forma adecuada, tales como las formas señaladas en la presente memoria que incluyen, por ejemplo, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como los usados convencionalmente en composiciones similares.

C. Excipientes

Los ejemplos específicos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluidos en las composiciones de la presente invención pueden ser aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite mineral, vaselina, dimetilsulfóxido, Cremophor, Miglyol 182 (comercializado por Dynamit Nobel Kay-Fries Chemical Company, Mont Vale, N.J.), un alcohol (p. ej. etanol, alcohol n-propílico o alcohol isopropílico), liposomas o productos análogos a liposomas o un fluido de silicona. Los excipientes preferidos son dimetilsulfóxido y aceite de oliva. Se contemplan mezclas de cualesquiera excipientes adecuados.

Las combinaciones de excipientes que pueden incluirse en las composiciones de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, etanol:propilenglicol:agua (60:20:20). Otras posibles combinaciones de excipientes pueden incluir una combinación EtOH:lípido:agua. Pueden usarse diversos penetrantes / potenciadores de la penetración que incluyen, aunque no de forma limitativa, D-limoneno, Transcutol®, Labrasol®, cineol, Cremophor RH 40, DMSO, ácido oleico, miristato de isopropilo, propilenglicol, oxibutinina y monolaurato. Plantas, incluidas, aunque no de forma limitativa, Aloe Vera (esto también se puede usar como producto de pretratamiento) (véase <http://www.scribd.com/doc/19139862/Aloe-VeraMiracle-Plant> - Free Extract "Aloe Vera – The Magical Plant Amongst Us" del Dr. Reuben Titus).

Las composiciones pueden estar en forma de microemulsiones (agua, aceite y tensioactivos) con diversos tensioactivos que incluyen, aunque no de forma limitativa, labrasol, transcutol, lecitina de soja y cineol. También pueden utilizarse determinadas plantas incluidas, aunque no de forma limitativa, Aloe Vera, que se puede usar como producto de pretratamiento. Varios aceites de ácidos grasos no fosforilados también pueden incluir, aunque no de forma limitativa, aceite de emú y otros enumerados en el sitio web de internet "www.hairloss-research.org" y varios polifenoles que incluyen, aunque no de forma limitativa, epigallocatequina-3-galato (EGCG), un constituyente principal de los polifenoles (encontrados en el té verde). Los acelerantes se pueden incluir en las composiciones, incluyendo 8M-urea y dimetilsulfóxido (DMSO).

Varios excipientes incluyen, aunque no de forma limitativa, etanol:propilenglicol:agua (60:20:20). Otros posibles excipientes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, una combinación EtOH:lípido:agua. Grice y col. Relative Uptake of Minoxidil into Appendages and Stratum Corneum and Permeation through Human Skin In Vitro. *J Pharm Sci* 2010; Vol 99.

Diversos penetrantes / potenciadores de la penetración incluyen, aunque no de forma limitativa, D-limoneno. Fang y col. In Vitro and in vivo evaluations of the efficacy and safety of skin permeation enhancers using flurbiprofen as a model drug. *Int J Pharmaceutics* 2003; 255:153-166.

Varios tipos de microemulsiones (agua, aceite y tensioactivos) incluyen, aunque no de forma limitativa, Labrasol, Transcutol y cineol. Mura y col. Penetration enhancer-containing vesicles (PEVs) as carriers for cutaneous delivery of minoxidil. *Int J Pharmaceutics* 2009; 380:72-79. Kreilgaard M y col. Influence of microemulsions of cutaneous drug delivery. *Adv Drug Delivery Rev* 2002; 1: S77-S98. Verma DD y col. Treatment of alopecia areata in the DEBR model using Cyclosporin A lipid vesicles. *EJD* 2004; 14:332-8.

Diversos aceites de ácidos grasos no fosforilados incluyen, aunque no de forma limitativa, aceite de emú (véase el sitio web de internet www.hairloss-research.org, Emu oil Hairloss and Frontal Regrowth, 11 octubre de 2010. [Topical Emu Oil and Coconut Oil for Hair Loss - A Potent Combination](#), 15 de julio de 2010).

Diversos polifenoles incluyen, aunque no de forma limitativa, epigalocatequina-3-galato (EGCG), un constituyente principal de los polifenoles (encontrados en el té verde), que también se pueden usar en una solución de pretratamiento (véase el sitio web de internet www.hairloss-research.org, [Green Tea Consumption Grows Hair, Protects Against UV Radiation in Animal Models](#), 24 de junio de 2010).

5 Diversos vehículos lipídicos nanoestructurados incluyen, aunque no de forma limitativa, lecitina de soja. (véase <http://www.cosmeticsdesign.com/Formulation-Science/Nano-carriers-enhance-skin-penetration-and-antioxidant-effect-of-CoQ10>, Nano carriers enhance skin penetration and antioxidant effect of CoQ10, Katie Bird, 08 de abril de 2010).

10 Diversos acelerantes incluyen, aunque no de forma limitativa, 8M-urea y dimetilsulfóxido (DMSO) (véase MECHANISM OF ACTION OF ACCELERANTS ON SKIN PENETRATION, C. ALLENBY, N.H. CREASEN, J.A.G. EDGINTON, J.A. FLETCHER y C. SCHOCK. Artículo publicado por primera vez en línea: 29 JUL 2006 DOI: 10.1111/j.1365-2133.1969.tb16061.x Issue British Journal of Dermatology Volumen 81, páginas 47-55, agosto de 1969).

15 Diversas formas de sales de adición de ácido y base libre (véase Skin penetration enhancement using free base and acid addition salt combination of active agents. Patente US-4888354).

D. Modalidades de pretratamiento

20 Se pueden utilizar diversas modalidades de pretratamiento para mejorar la eficacia de la presente invención o aumentar la penetración de los compuestos activos en el cuero cabelludo. Esto incluye variar las temperaturas de la piel / cuero cabelludo incluido, aunque no de forma limitativa, aumentar la temperatura de pretratamiento del área a tratar. También se pueden utilizar diversas formas de estimulación de la piel / cuero cabelludo incluidas, aunque no de forma limitativa, estimulación mecánica, vibración y masaje. También se pueden utilizar ondas sonoras incluido, aunque no de forma limitativa, sonoforesis a baja frecuencia (ultrasonidos). Esto podría incorporarse al dispositivo de administración, por ejemplo, un aplicador de tipo “roll-on” que podría llevar integrado un dispositivo de ultrasonidos. Diversas formas de estimulación eléctrica incluidas, aunque no de forma limitativa, sonoforesis/ultrasonidos e iontoforesis (por ejemplo, Power Paper, que es un tipo de producto de iontoforesis).

30 E. Aplicadores

Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse a las zonas de tratamiento con diversos tipos de aplicadores incluidos, aunque no de forma limitativa, frascos provistos de bomba pulverizadora, frascos de aerosol y dispositivos con roll-on similares a aplicadores de antitranspirantes de tipo roll-on. Las composiciones también pueden aplicarse mediante champús o acondicionadores, así como otros productos de pretratamiento que permitan que las sustancias activas que siguen el proceso de lavado con champú/acondicionado/pretratamiento penetren en el cuero cabelludo en el mayor grado posible. También se incluyen los champús medicinales que contienen agentes farmacológicos activos incluidos, aunque no de forma limitativa, champús que contienen ketoconazol. El champú conocido como Nizoral (ketoconazol) bloquea los efectos del DHT en el cuero cabelludo, lo que puede evitar la pérdida del cabello. El DHT es un metabolito de testosterona que se cree provoca la pérdida del cabello.

Ejemplo I

45 Inducción rápida del crecimiento del pelo por la penetración de bimatoprost (“Bpst”) y ciclosporina A (“CsA”) en lomos afeitados de roedores.

Objetivo

50 El objetivo de este estudio no GLP es evaluar el recrecimiento del pelo en ratones macho C57BL6 después del tratamiento individual y combinado de ciclosporina A y bimatoprost diariamente durante los 20 primeros días y durante diez días alternos hasta el día 40 usando un sistema de fotografía. También se evaluará la documentación de la pigmentación de la piel observada (correlación con el ciclo del folículo piloso) y la irritación de la piel para detectar la tolerabilidad dérmica (dermatitis) diariamente durante 40 días. El peso de los ratones se registrará semanalmente para monitorizar el estado de salud y el aspecto. El plasma sanguíneo se recogerá para la determinación farmacocinética de los compuestos mediante HPLC-MS y para determinar los niveles séricos de interleucina-2 (IL-2) mediante ELISA. El tejido se recogerá para determinar el ciclo de folículo piloso (anágeno, telógeno, catágeno) mediante evaluación histológica el día 40.

Preparación de dosis

60 Los artículos experimentales se prepararán una vez al principio del estudio y se prepararán en un vehículo de EtOH a 10 % p/v, propilenglicol a 2 % p/v, carboximetilcelulosa al 0,75 % p/v, PBS (o ddw con ajuste del pH). La ciclosporina A se preparará al 0,05 % (p/v), 0,1 % (p/v) y 1 % (p/v) para los grupos 2, 4, 5, 7 y 8, respectivamente. El bimatoprost se preparará al 0,03 % (p/v), 0,3 % (p/v) y 3 % (p/v) para los grupos de dosis 3, 4, 6, 7 y 8, respectivamente.

65

Según la información sobre la estabilidad proporcionada por el Patrocinador, las soluciones de las dosis se prepararán una vez al comienzo del estudio y se almacenarán a 2-8 °C antes de la administración. Los frascos se envolverán con papel de aluminio para evitar la exposición del artículo experimental a la luz.

5 Sistema de ensayo y cría

Generalidades

Especie:	Ratón
Cepa:	C57BL/6NCrIBR
Sexo:	Macho
Fuente:	Charles River
Peso inicial:	20-30 g
Edad:	7 semanas
Número:	120
Identificación:	Tarjeta de la jaula y/o marca en la oreja
Aclimatación:	≥ 7 días

Justificación del uso del sistema de ensayo

10 La justificación del uso de ratones en este estudio se basa en la premisa de que el ensayo con animales es un requisito previo básico y ético para probar nuevos fármacos en seres humanos, y en que los datos obtenidos de modelos animales no clínicos tendrán relevancia para el comportamiento del material experimental en seres humanos. Debido a las interacciones complejas que se producen *in vivo*, un sistema *in vitro* no proporciona suficiente información para la evaluación de actividades *in vivo* de un compuesto (NIH, 1993). Los ratones se han usado ampliamente para evaluar el comportamiento no clínico (p. ej., farmacología, toxicidad y farmacocinética) de una amplia variedad de agentes farmacológicos y toxicológicos (incluidos los ambientales). Se espera que el número de animales utilizados en este estudio proporcione una muestra lo suficientemente grande para obtener resultados científicamente significativos.

Cría

20 *Alojamiento y enriquecimiento.* Los animales se mantendrán y monitorizarán para comprobar su buena salud según las SOP (procedimientos normalizados de trabajo) para la cría de Pacific BioLabs. Durante la aclimatación, los animales se agruparán y alojarán en cajas de policarbonato para roedores que contienen virutas absorbentes para lechos de animales. Durante el estudio, los animales se alojarán individualmente en cajas para roedores que contienen virutas absorbentes para lechos de animales.

30 *Período de aclimatación.* Los animales integrados en el estudio se aclimatarán a la instalación de prueba durante al menos siete días antes de comenzar el estudio. Se realizarán observaciones acerca del estado de salud periódicamente durante la aclimatación para asegurar la aceptabilidad para el estudio; los animales se integrarán en el estudio a criterio del director del estudio.

35 *Entorno.* Los animales se mantendrán en un entorno controlado con una temperatura de 20 a 26 °C, humedad relativa de 50 ± 20 % y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. El ciclo de iluminación de 12 h puede interrumpirse para adaptarse a los procedimientos del estudio. Los animales se mantendrán en habitaciones con al menos diez cambios de aire ambiental por hora. Los registros de la instalación del animalario se conservarán en el archivo de Pacific BioLabs.

40 *Dieta y alimentación.* Los animales recibirán alimento a voluntad certificado (dieta de laboratorio para roedores, etc.), salvo que se especifique otra cosa para la administración de la dosis. El fabricante del alimento proporciona el análisis del mismo, e informes representativos de los análisis están archivados en Pacific BioLabs. No hay contaminantes conocidos en los materiales alimentarios a niveles que puedan interferir con la realización de este estudio.

45 *Agua potable.* Se ofrecerá agua potable fresca a todos los animales, a voluntad, mediante frascos de agua y tubos de succión. El agua se suministra por la empresa local de abastecimiento y Pacific BioLabs la analiza dos veces al año para determinar posibles contaminantes; los resultados de los análisis de agua están archivados en Pacific BioLabs. No hay contaminantes conocidos en el agua a niveles que puedan interferir con la realización de este estudio.

50 *Identificación.* Los animales se identificarán mediante tarjetas de jaula y/o marcas en la oreja.

Bienestar de los animales

Declaración general sobre garantía. Este estudio cumplirá todas las secciones relevantes del reglamento “Final Rules of the Animal Welfare Act (9 CFR)”, la política “Public Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals” y la guía “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”. Las condiciones de vida de los animales, incluidas el alojamiento, alimentación y atención no médica, serán adecuadas para la especie, contribuirán a su salud y comodidad, y no se desviarán de los estándares establecidos en la reglamento “USDA Animal Welfare Act” y en la actual guía “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” preparada por el Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences. Los procedimientos usados en este estudio han sido revisados y aprobados por el Pacific BioLabs Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC), según lo estipulado en el reglamento Animal Welfare Act [PBL ACUP 17-C09].

Ningún animal se utilizará en más de un procedimiento operativo mayor del cual se tenga que recuperar, salvo que científicamente esté justificado o sea necesario como procedimiento veterinario. No se usará parálisis sin la adecuada anestesia.

Atención veterinaria. El objetivo del estudio es establecer el comportamiento farmacológico y toxicológico del artículo experimental, que incluye efectos adversos que pueden incluir dolor o estrés del animal. El Director del estudio ha revisado la bibliografía y no están actualmente disponibles pruebas alternativas que evitarían dolor o sufrimiento. Por lo tanto, la denegación de cuidados paliativos, salvo que el dolor sea severo (o crónico) o el animal esté moribundo, está justificada.

Durante todo el estudio estará disponible la asistencia veterinaria, y los animales que muestren sufrimiento grave se pueden tratar para aliviar el dolor y el sufrimiento a discreción del veterinario. Estos tratamientos se indicarán en los archivos del estudio y el Informe final, y se notificará al Patrocinador la asistencia veterinaria adicional. Los animales con sufrimiento grave o moribundos se pueden sacrificar a discreción del veterinario y del Director del estudio. Si es posible, se consultará al Patrocinador antes de realizar el sacrificio. Los procedimientos terminales destinados al sacrificio de los animales se llevarán a cabo con la anestesia adecuada, como se describe en las SOP de Pacific BioLabs.

Los animales retirados del estudio pueden ser sustituidos a discreción del Director del estudio, si la sustitución no afecta negativamente a la realización del estudio.

Procedimientos de ensayo

Diseño experimental

Los animales recibirán diariamente la aplicación tópica del artículo experimental, tal como se resume en la Tabla 1. Las dosis se administrarán a ratones C57BL/6 macho, con 12 ratones/grupo, y un total de 8 grupos de tratamiento durante 40 días.

Tabla 1. Designaciones de grupos y niveles de dosis

N.º de grupo	Artículo experimental	Sexo	n	Vía de administración	Concentración o cantidad de dosis (% p/v)	Volumen de dosis (ml/ratón/día)	Frecuencia de dosis
1 *	Vehículo	M	12	Tópica	0	0,2	individual diariamente
2 *	CsA a 0,05 %	M	12	Tópica	CsA a 0,05 %	0,2	individual diariamente
3 *	Bpst a 0,03 %	M	12	Tópica	Bpst a 0,03 %	0,2	individual diariamente
4	CsA a 0,05 % Bpst a 0,03 %	M	12	Tópica	CsA a 0,05 % Bpst a 0,03 %	0,2	individual diariamente
5 *	CsA a 0,1 %	M	12	Tópica	CsA a 0,1 %	0,2	individual diariamente
6 *	Bpst a 0,3 %	M	12	Tópica	Bpst a 0,3 %	0,2	individual diariamente
7 *	CsA a 0,1 % Bpst a 0,3 %	M	12	Tópica	CsA a 0,1 % Bpst a 0,3 %	0,2	individual diariamente
8 *	CsA a 1 % Bpst a 3 %	M	12	Tópica	CsA a 1 % Bpst a 3 %	0,2	individual diariamente

(*) Estos ejemplos no forman parte de la invención y se proporcionan con fines informativos solamente.

Asignación de grupos

El Director del estudio asignará los animales a los grupos de tratamiento sin desviación aparente, pero sin aleatorización.

Administración de la dosis

5 Todos los animales se afeitarán desde la base de las orejas hasta la base de la cola; se deberá tener cuidado para evitar la abrasión de la piel. La pigmentación de la piel se evaluará el día antes de empezar el tratamiento. Todos los animales se pesarán semanalmente. Las dosis se administrarán diariamente como aplicación tópica.

Observaciones en vivo

Medición del peso corporal

10 Los pesos corporales se medirán semanalmente (Día 1, 7, 14, 21, 28, 36, 40) y se registrarán.

Moribundez/Mortalidad

15 Las comprobaciones generales de morbilidad y mortalidad (p. ej., las observaciones junto a la jaula) se realizarán una vez al día.

Observaciones clínicas

20 Las observaciones clínicas se realizarán diariamente después de la dosificación. Las características que deben observarse incluyen el aspecto general de salud y el comportamiento del animal.

Otras medidas

25 Se tomarán fotos desde la punta de la nariz del ratón hasta la base de la cola diariamente durante los primeros 20 días del estudio y después en días alternos hasta concluir el estudio. De forma adicional, cada ratón se marcará (en la tarjeta de la jaula y en la cola) y cada grupo estará codificado con un color. Los ratones se anestésarán con isoflurano y la piel del lomo de cada ratón se pinzará y se afeitará con cuidado con pinzas eléctricas, para no dañar la piel el día 1 del estudio. La eliminación de pelo se extenderá desde la base de las orejas hasta la base de la cola. El color de la piel se evaluará en una escala de cuatro puntos (P-1: rosa pálido (telógeno), P-2: rosado oscuro, P-3: gris claro, P-4: gris oscuro / negro (anágeno)) y se tomará una foto después del afeitado. La piel deberá aparecer de color rosa pálido debido a fase telógena del ciclo (nota: los animales no se utilizarán si la piel es más oscura que rosa pálido). Las fotos se descargarán y almacenarán en un ordenador y/o lápiz de memoria. Se sacrificarán tres roedores para los estudios histológicos en el punto temporal del Día 1, antes de la aplicación del tratamiento.

35 El día 39 se recogerán 700 µl de sangre de 6 animales de cada grupo de tratamiento por punción cardíaca terminal para análisis farmacocinético. Se dispensarán 700 µl de sangre al interior de un tubo con tapón verde que contiene heparina sódica y se centrifugará a 2500 g durante 15 minutos para recoger el plasma. El plasma se transferirá a un tubo de microcentrífuga y se almacenará a -70 °C. Otros 700 µl de sangre adicionales de tres animales de cada grupo de tratamiento se obtendrán mediante punción cardíaca y se transferirán a tubos separadores de suero y se centrifugarán a 2500 g durante 15 minutos para recoger suero para el análisis de IL-2. El suero se transferirá a tubos nuevos y se almacenará a -70 °C hasta su análisis.

45 El día 40, tres ratones/grupo de tratamiento se sacrificarán por asfixia con CO₂, y se extirpará la piel de la zona de tratamiento y la piel se fijará en formalina tamponada neutra a 10 %.

Tabla 2. Actividades del estudio y calendario

Día	Actividad	Pesos corporales (Día)
1	Afeitado, Fotos, Puntuación, Dosis, Histología (3 roedores)	1
1-20	Puntuación de pigmentación, Fotos, Dosis	7, 14
21-40	Puntuación de pigmentación, Fotos en días alternos, Dosis	21, 28, 36
39	Punción cardíaca (6 animales/grupo) para FC Punción cardíaca (3 animales/grupo) para IL-2 en suero	n/a
40	Recogida histológica de tejido (3 animales/grupo)	40

50 Observaciones finales

Autopsias

Muertes prematuras. Los animales encontrados muertos no se someterán a necropsia masiva; los órganos y tejidos de los animales encontrados muertos no se recogerán para histopatología.

5 *Muertes programadas.* Los animales no se someterán a necropsia masiva en el sacrificio programado; la piel de la zona de tratamiento de estos animales se recogerá para histopatología.

Sacrificio. Los animales se sacrificarán con CO₂.

10 Histopatología

La piel de la zona de tratamiento de tres animales/grupo se recogerá para la evaluación histológica posterior el día 40 y se fijará en formalina tamponada neutra a 10 %.

15 Puntos temporales de recogida

Las muestras de farmacocinética se obtendrán de los animales del estudio (6/grupo) el día 39. La sangre (700 µl) se recogerá de los animales por punción cardíaca terminal y se transferirá a tubos con EDTA de potasio, se centrifugarán durante 15 segundos a 2500 g, y el plasma se transferirá a tubos nuevos. Las muestras de plasma se almacenarán a -70 °C y los posibles análisis serán responsabilidad del patrocinador.

20 Las muestras de farmacología para el análisis de IL-2 se obtendrán de los animales del estudio (3/grupo) el día 39. La sangre (700 µl) se recogerá de los animales por punción cardíaca terminal y se transferirá a tubos separadores de suero, se centrifugará a 2500 g, y el suero se transferirá a tubos nuevos y se almacenará de -60 a -80 °C. El análisis de las muestras de suero será responsabilidad del patrocinador.

25 Recogida y procesamiento

30 Las muestras de sangre se recogerán de los animales anestesiados por medio de punción cardíaca terminal en un tubo de tamaño adecuado que contiene EDTA de potasio como anticoagulante para análisis farmacocinético o en tubos separadores de suero para el análisis de IL-2. Las muestras se mantendrán en hielo hasta centrifugación a aproximadamente 2800 rpm a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min. El plasma se separará y se almacenará de -60 a -80 °C.

35 Bioanálisis

Los bioanálisis de las concentraciones plasmáticas del artículo experimental serán responsabilidad del Patrocinador y los resultados bioanalíticos no se incluirán en el Informe final. Los bioanálisis de las concentraciones séricas de IL-2 serán responsabilidad del Patrocinador y no se incluirán en el Informe final.

40 Adquisición y análisis de datos

Los sistemas informáticos principales utilizados en este estudio pueden incluir, aunque no de forma limitativa, Microsoft Excel®, Microsoft Word®, y el Environmental Monitoring System® de Rees Scientific para el control ambiental de la sala del estudio.

45 Estadística descriptiva

La estadística descriptiva (media, desviaciones estándar y número de repeticiones) se presentará para todos los datos de medición y se mostrará en tablas resumen. La estadística descriptiva se calculará con Microsoft Excel®.

50 Resultados

55 El día 13, que no es el punto final del estudio (día 40), se evaluó el crecimiento del pelo de los grupos de la Tabla 1 como se muestra en la Figura 1. Como se ha mencionado anteriormente, se afeitó la superficie dorsal de ratones C57BL/6 macho de 8 semanas de edad para eliminar el pelo y se puntuó la pigmentación de la piel como indicador de telógeno (rosa) o anágeno (gris oscuro). Solamente los ratones con piel rosada (fase telógena) el día después del afeitado se incluyeron en el estudio. Los ratones recibieron una aplicación tópica diaria de 200 µl de vehículo, CsA (0,05 %, 0,1 % y 1 %) solo y en combinación con Bpst (0,03 %, 0,3 % y 3 %), o bimatoprost solo (0,03 %, 0,3 %), en un vehículo de etanol a 10 %, propilenglicol a 2 %, carboximetilcelulosa al 0,75 % y agua desionizada destilada con el pH ajustado a 7,4. El día 13, 60 los ratones se anestesiaron con isoflurano y se tomaron diariamente fotos de la zona de dosificación de cada ratón con una cámara digital Nikon D90 montada sobre un pie. Desde la parte superior izquierda hacia la derecha y hacia abajo, las fotos corresponden a: (grupo 1 animal 5, control), (grupo 2 animal 15, CsA al 0,05 %), (grupo 3 animal 35, Bpst al 0,03 %), (grupo 4 animal 38, CsA al 0,05 %/Bpst al 0,03 %), (grupo 5 animal 52, CsA al 0,1 %), (grupo 6 animal 65, Bpst al 0,3 %), (grupo 7 animal 84, CsA al 0,1 %/Bpst al 0,3 %), (grupo 8, animal 92, CsA al 1 %/Bpst a 3 %). Los grupos 1-3 y 5-8 no forman parte de la invención y se proporcionan con fines informativos solamente. Estas fotos se muestran en la Figura 1. 65

La Figura 2 muestra un rectángulo (852x436 unidades arbitrarias) creado usando el programa informático Image J para abarcar el área afeitada en el dorso de cada ratón. El valor de gris medio del área rectangular se midió mediante el programa informático Image J como indicador del oscurecimiento de la piel y del recrecimiento del pelo. * indica $p < 0,05$ vs. control mediante el análisis de la prueba de la t con el programa informático Microsoft Excel. # indica $p < 0,05$ vs. bimatoprost al 0,03 % en solitario mediante el análisis de la prueba de la t con el programa informático Microsoft Excel. $N=12/\text{grupo} \pm \text{S.E.M}$. La combinación de CsA al 0,05 % y Bpst al 0,03 % demostró superioridad frente al control y a los grupos de tratamiento con CsA al 0,05 % por estimulación del oscurecimiento de la piel y recrecimiento de pelo en un 46 % respecto de los ratones tratados con el control y en un 3 % respecto de los tratados con CsA al 0,05 % en solitario. El CsA al 0,05 % y 0,1 % en solitario no forma parte de la invención y se proporciona únicamente para información. Estos ejemplos aumentaron el oscurecimiento de la piel y el recrecimiento de pelo en un 42 % y 45 % respecto a los controles, respectivamente. El tratamiento combinado de CsA al 0,05 % y bimatoprost al 0,03 % aumentó el oscurecimiento de la piel y el recrecimiento del pelo en un 0,4 % respecto al grupo tratado con CsA al 0,1 % en solitario. El grupo con CsA al 0,05 %/Bpst al 0,03 % demostró superioridad respecto a bimatoprost al 0,03 % en solitario al estimular el oscurecimiento de la piel y el recrecimiento del pelo en un 73 % respecto de bimatoprost al 0,03 % en solitario el día 13 del estudio.

Ejemplo II

Fin/hipótesis: Demostrar que la combinación de ciclosporina A (“CsA”) y bimatoprost (“Bpst”) es un tratamiento seguro y eficaz para potenciar del crecimiento del cabello en longitud en el cuero cabelludo de pacientes con escasez de cabello y dolencias que dan como resultado hipotricosis.

Criterio de valoración principal:

Determinar la penetración de una terapia individual y combinada de ciclosporina A y bimatoprost para el tratamiento de la hipotricosis del cuero cabelludo en pacientes con escasez de cabello y dolencias que dan como resultado hipotricosis.

Criterios de valoración secundarios:

Comparación de longitud, grosor y cantidad de recrecimiento del cabello entre los grupos de tratamiento:

- 1) Determinar el cambio en el crecimiento del cabello en longitud al principio y después de aplicar una terapia individual y combinada de ciclosporina A y bimatoprost;
- 2) Determinar la seguridad de la ciclosporina A mediante análisis de suero sanguíneo, específicamente, niveles de creatinina, niveles de hormonas tiroideas y células inmunitarias, tales como recuentos de linfocitos T e interleucinas, medidos mediante pruebas analíticas;
- 3) Determinar la seguridad de la ciclosporina A mediante el seguimiento de la presión sanguínea medida con esfigmomanómetro; y,
- 4) Determinar la seguridad de bimatoprost por observación de los cambios en la pigmentación de la piel o dermatitis de la piel sometida al fármaco, medida con el programa informático AOI mediante fotografía Canfield.

La pérdida del cabello se determinará mediante una evaluación con cuestionario y la observación del cuero cabelludo, donde $\geq 6,45$ centímetros cuadrados (≥ 1 pulgada cuadrada) del cuero cabelludo debe mostrar escasez de cabello o no mostrar cabello. Se debe determinar que el folículo piloso está activo. En la evaluación inicial, cada paciente rellenará un cuestionario, firmará el consentimiento informado y se someterá a extracción de sangre. De los pacientes seleccionados se tomarán fotografías de la zona afectada del cuero cabelludo antes del tratamiento el Día 0.

Se evaluarán cuatro grupos de 10 pacientes (n total = 40). Los cuatro grupos de pacientes se aplicarán formulaciones (el vehículo tendrá aproximadamente 10 % p/v de etanol, aproximadamente 2 % p/v de propilenglicol, 0,75 % p/v de carboximetilcelulosa en agua desionizada destilada con el pH ajustado a 7,4 y además puede incluir opcionalmente un potenciador de penetración y/o conservante) de: 1) CsA al 0,05 % (Restasis®) en solitario (C0); 2) Bpst al 0,03 % (Latisse®) en solitario (B0); 3) una formulación con CsA al 0,05 % y Bpst al 0,03 % (CB1); y 4) una formulación con CsA al 0,1 % y Bpst al 0,3 % (CB2). C0, B0 y CB2 no forman parte de la invención y se proporcionan con fines informativos solamente. “Aproximadamente” se refiere a variaciones en la concentración de sustancias activas o excipientes que una agencia reguladora tal como la FDA o la EMA considerarían bioequivalentes.

Todos los pacientes limpiarán y secarán sus cueros cabelludos por la mañana o por la noche, seguido de un solo tratamiento con producto en el área de tratamiento del cuero cabelludo 1 vez por la noche (al acostarse). El tratamiento deberá permanecer en el cuero cabelludo durante al menos 8 horas. Los pacientes mantendrán un diario con entradas semanales relacionadas con el crecimiento del cabello y cualquier acontecimiento adverso. Las visitas a la consulta se realizarán el primer día del ensayo, el Día 0, a las 2 semanas, seguido de visitas mensuales durante una duración de 6

meses. Se requerirá un total de 8 visitas y en cada visita se tomarán fotografías de la zona de tratamiento con el programa informático AOI. Esto se calculará según el porcentaje de zona afectada por cm^2 que demuestre crecimiento, medido con el programa informático AOI mediante fotografía Canfield. El Día 0 y el Mes 6 se realizará una evaluación de la presión arterial mediante esfigmomanómetro y extracción de sangre seguido de análisis, con atención a los niveles de creatinina y hormonas tiroideas, y recuento de células inmunitarias de linfocitos T e interleucinas.

Características de los sujetos (criterios de inclusión):

- 1) Los sujetos deben otorgar su consentimiento informado por escrito, y deben autorizar la diseminación y el uso de información relativa a su salud;
- 2) Los pacientes tanto masculinos como femeninos deben tener un diagnóstico de pérdida de cabello o escasez de cabello con parches o sobre todo el cuero cabelludo según determine el investigador del estudio;
- 3) Pacientes tanto masculinos como femeninos ≥ 18 años a 65 años de edad; y,
- 4) Los sujetos deben tener recuentos de linfocitos T CD4+ en el límite inferior de la normalidad, según determine el laboratorio local.

Características de los sujetos (criterios de exclusión):

- 1) Trastornos autoinmunitarios, supresión inmunitaria o evidencia de inmunodeficiencia;
- 2) Resultados anómalos en el recuento de linfocitos T y/o pruebas de función hepática o hemoglobina sérica;
- 3) Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia;
- 4) Hipertensión, toma de medicación hipertensiva, o patología cardiovascular inestable;
- 5) Medicamentos que disminuyen la presión intraocular;
- 6) Toma en la actualidad de medicamentos con esteroides o derivados de esteroides, o suplementos de hormonas;
- 7) Antecedentes de calvicie de patrón masculino;
- 8) Antecedentes de tricotilomania o pacientes con folículos pilosos dañados; y,
- 9) Otras razones no especificadas que contraindiquen la inscripción en el estudio, según determine el investigador

Plan de análisis estadístico:

Los criterios de valoración primarios y secundarios se determinarán primero usando ANOVA trifactorial, por paciente, pretratamiento (bimatoprost o placebo) y tratamiento (ciclosporina o placebo) como factores inter-sujetos. El posterior análisis de varianza usando ANOVA bifactorial se utilizará para determinar los efectos del pretratamiento y el tratamiento dentro del grupo de pacientes. Si hay efectos principales del pretratamiento o tratamiento, o un efecto de interacción, se usarán análisis *post hoc* con la corrección de Bonferroni para determinar la fuente de estos efectos. Un valor p de 0,05 es significativo.

Los resultados demostrarán que las formulaciones combinadas de ciclosporina y bimatoprost en solitario son superiores para potenciar el crecimiento del cabello en pacientes con escasez de cabello y en pacientes que padecen hipertriosis u otros trastornos de pérdida del cabello.

Ejemplo III

Un varón caucásico de 47 años de edad que padece alopecia areata se aplica una solución de 0,03 %/0,05 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A a su cuero cabelludo aplicando la solución dos veces al día con un aplicador, una vez por la mañana y una vez por la noche durante un período de 60 días. Se mide el crecimiento del cabello una vez a la semana calculando el porcentaje de zona afectada por cm^2 que demuestra crecimiento, medido con el programa informático AOI mediante fotografía Canfield. Después de 60 días de aplicación dos veces al día de la solución de 0,03 %/0,05 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A, se mide un aumento del 27 % en el crecimiento del cabello.

Los siguientes ejemplos no forman parte de la invención y se proporcionan con fines informativos solamente.

Ejemplo IV

Una mujer caucásica de 35 años de edad con escasez de cabello aplica una emulsión de 0,3 %/0,5 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A a su cabello una vez al día con un aplicador de roll-on durante un período de 90 días. Se mide el crecimiento del cabello semanalmente calculando el porcentaje de zona afectada por cm² que demuestra crecimiento, medido con el programa informático AOI mediante fotografía Canfield. Después de 90 días de aplicación diaria de la solución de 0,3 %/0,5 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A, se mide un aumento del 31 % en el crecimiento y volumen del cabello.

Ejemplo V

Una mujer afroamericana de 57 años de edad con alopecia areata y escaso pelo en las cejas se aplica una espuma de 0,1 %/0,3 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A a su cuero cabelludo y cejas dos veces al día, una vez por la mañana y una vez por la noche, durante un período de 90 días. La espuma se aplica y se deja sobre la piel durante 15 minutos tras el pretratamiento de la piel con una toallita húmeda caliente para aumentar la temperatura de la zona de tratamiento. Después de 90 días de aplicación de la espuma de 0,1 %/0,3 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A, se observa un 26 % de aumento en el crecimiento del cabello del cuero cabelludo y un aumento del 21 % en el crecimiento de las cejas usando el programa informático AOI y la fotografía Canfield.

Ejemplo VI

Un hombre hispano de 27 años de edad que padece calvicie de patrón masculino y alopecia areata se aplica un gel de 0,2 %/0,4 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A al cabello una vez al día durante un período de 120 días. El gel se aplica sobre el cuero cabelludo y se deja secar. Se mide el crecimiento del cabello semanalmente calculando el porcentaje de zona afectada por cm² que demuestra crecimiento, medido con el programa informático AOI mediante fotografía Canfield. Después de 120 días de aplicación diaria del gel de 0,2 %/0,4 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A, se mide un aumento del 24 % en el crecimiento del cabello.

Ejemplo VII

Una mujer de Oriente Medio de 18 años de edad que se queja de escasez de cabello y de cejas posterior a quimioterapia utiliza un champú de pretratamiento específico sobre su cuero cabelludo y cejas (este champú permite que los compuestos que siguen al tratamiento con champú penetren en los folículos pilosos en mayor grado). La paciente pulveriza una solución de 0,3 %/0,01 % bimatoprost/ciclosporina sobre su cabello y cejas a la hora de acostarse durante 90 días. Se mide el crecimiento del cabello semanalmente calculando el porcentaje de zona afectada por cm² que demuestra crecimiento, medido con el programa informático AOI mediante fotografía Canfield. Después de 120 días de aplicación diaria de la solución de 0,2 % / 0,4 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A, se mide un aumento del 31 % en el crecimiento del cabello del cuero cabelludo y crecimiento de las cejas.

Ejemplo VIII

Una mujer posmenopáusica de 58 años de edad que padece escasez de cabello difusa en su cuero cabelludo se aplica parches de iontoforesis por la noche sobre las zonas de escasez de cabello difusa (durante un período de tiempo especificado) impregnados con una combinación de solución de 0,3 %/0,5 % p/v de bimatoprost/ciclosporina. Se mide el crecimiento del cabello semanalmente calculando el porcentaje de zona afectada por cm² que demuestra crecimiento, medido con el programa informático AOI mediante fotografía Canfield. Después de 60 días de aplicación nocturna de los parches de iontoforesis impregnados con la solución de 0,3 %/0,5 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A, se mide un aumento del 41 % en el crecimiento del cabello del cuero cabelludo.

Ejemplo IX

Un paciente masculino asiático de 25 años de edad que padece pérdida difusa del cabello utiliza un acondicionador especialmente formulado, diseñado para permitir una mejor penetración folicular de la formulación de bimatoprost/ciclosporina seguido por aplicación de una emulsión de 0,3 %/0,5 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A a su cabello una vez al día con un aplicador de roll-on durante un periodo de 90 días. Se mide el crecimiento del cabello semanalmente calculando el porcentaje de zona afectada por cm² que demuestra crecimiento, medido con el programa informático AOI mediante fotografía Canfield. Después de 90 días de aplicación diaria de la emulsión de 0,3 %/0,5 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A, se mide un aumento del 38 % en el crecimiento y volumen del cabello.

Ejemplo X

Una mujer latina de 34 años de edad, 6 semanas posparto, padece pérdida de cabello en parches después de su parto gemelar. La paciente se aplica champús y acondicionadores a su cabello cada noche (el champú y el acondicionador que se utiliza permiten que el producto/compuesto que sigue a la combinación de champú/acondicionador se absorba en un mayor grado). Luego aplica un gel que contiene una variedad de penetrantes, así como 0,2 %/0,4 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A a su cabello una vez por la noche durante un período de 120 días. El gel se aplica sobre el cuero cabelludo y se deja secar. Se mide el crecimiento del

cabello semanalmente calculando el porcentaje de zona afectada por cm^2 que demuestra crecimiento, medido con el programa informático AOI mediante fotografía Canfield. Después de 120 días de aplicación diaria del gel de 0,2 %/0,4 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A, se mide un aumento del 36 % en el crecimiento del cabello.

5 **Ejemplo XI**

10 Un varón caucásico de 32 años de edad que padece alopecia total se aplica una espuma de 0,1 %/0,3 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A a su cuero cabelludo una vez por la mañana y una vez por la noche durante un período de 120 días. La espuma se aplica y se deja sobre la totalidad del cuero cabelludo durante 15 minutos después del pretratamiento de la piel con un dispositivo vibratorio calentado para aumentar la capacidad del cuero cabelludo para absorber compuestos que siguen a este tipo de régimen de pretratamiento. Después de 90 días de aplicación de la espuma de 0,1 %/0,3 % p/v de bimatoprost/ciclosporina A, se observa un crecimiento sostenido del cabello del cuero cabelludo. Esto se documenta usando el programa informático AOI y fotografía Canfield. De forma adicional, se documenta que el crecimiento del cabello se produce al doble de velocidad que en individuos normales que no están usando el regimiento anteriormente indicado.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para hacer crecer el cabello en un paciente en donde la composición comprende 0,03 % p/v de bimatoprost y 0,05 % p/v de ciclosporina A.
2. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición incluye además etanol, propilenglicol, D-limoneno y agua.
- 10 3. La composición de la reivindicación 2 en donde la composición incluye además al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en Transcutol®, Labrasol®, cineol, Cremophor RH-40, DMSO, ácido oleico, miristato de isopropilo, propilenglicol, oxibutinina y monolaurato.
- 15 4. Las composiciones de la reivindicación 3 en donde la composición está en forma de uno seleccionado del grupo que consiste en un líquido, suspensión, emulsión, emulsión inversa, microemulsión, espuma, semisólido, solución, dispersión, cápsula, gel, loción, crema, pasta y cera.
- 20 5. La composición de la reivindicación 2 en donde la composición se selecciona del grupo que consiste en una solución, espuma, emulsión y gel.
6. La composición de la reivindicación 5 en donde la composición se aplica mediante un aplicador.
7. La composición de la reivindicación 3 en donde la composición consiste prácticamente en 0,03 % de bimatoprost, 0,05 % de ciclosporina A, etanol, propilenglicol, D-limoneno y agua.
- 25 8. La composición de la reivindicación 7 en donde la composición incluye además transcutool.
9. Una composición que comprende 0,03 % p/v de bimatoprost y 0,05 % p/v de ciclosporina A, para usar en un método para tratar la pérdida del cabello en un paciente.
- 30 10. La composición de la reivindicación 9 en donde el método incluye aplicar una espuma de 0,03 % p/v bimatoprost y 0,05 % p/v ciclosporina A al menos una vez al día al cuero cabelludo.
- 35 11. La composición de la reivindicación 10 en donde, antes de la aplicación de la espuma, el cuero cabelludo se trata previamente mediante la aplicación al cuero cabelludo de al menos uno de los siguientes seleccionado del grupo que consiste en calor, estimulación mecánica, sonoforesis, vibración y masaje.
12. La composición de la reivindicación 11 en donde la composición se aplica sobre el cuero cabelludo mediante la aplicación de un aplicador provisto de roll-on.
- 40 13. Un método no terapéutico para hacer crecer cabello en un cuero cabelludo humano que comprende la aplicación de una composición que comprende 0,03 % p/v de bimatoprost y 0,05 % p/v de ciclosporina A.
- 45 14. El método no terapéutico de la reivindicación 13 en donde la composición se aplica al menos una vez al día.
15. El método no terapéutico de la reivindicación 13 en donde la composición se aplica como una seleccionada del grupo que consiste en un champú y acondicionador.
- 50 16. El método no terapéutico de la reivindicación 13 en donde la composición está en forma de líquido, suspensión, emulsión, emulsión inversa, microemulsión, espuma, semisólido, solución, dispersión, cápsula, gel, loción, crema, pasta, y cera.

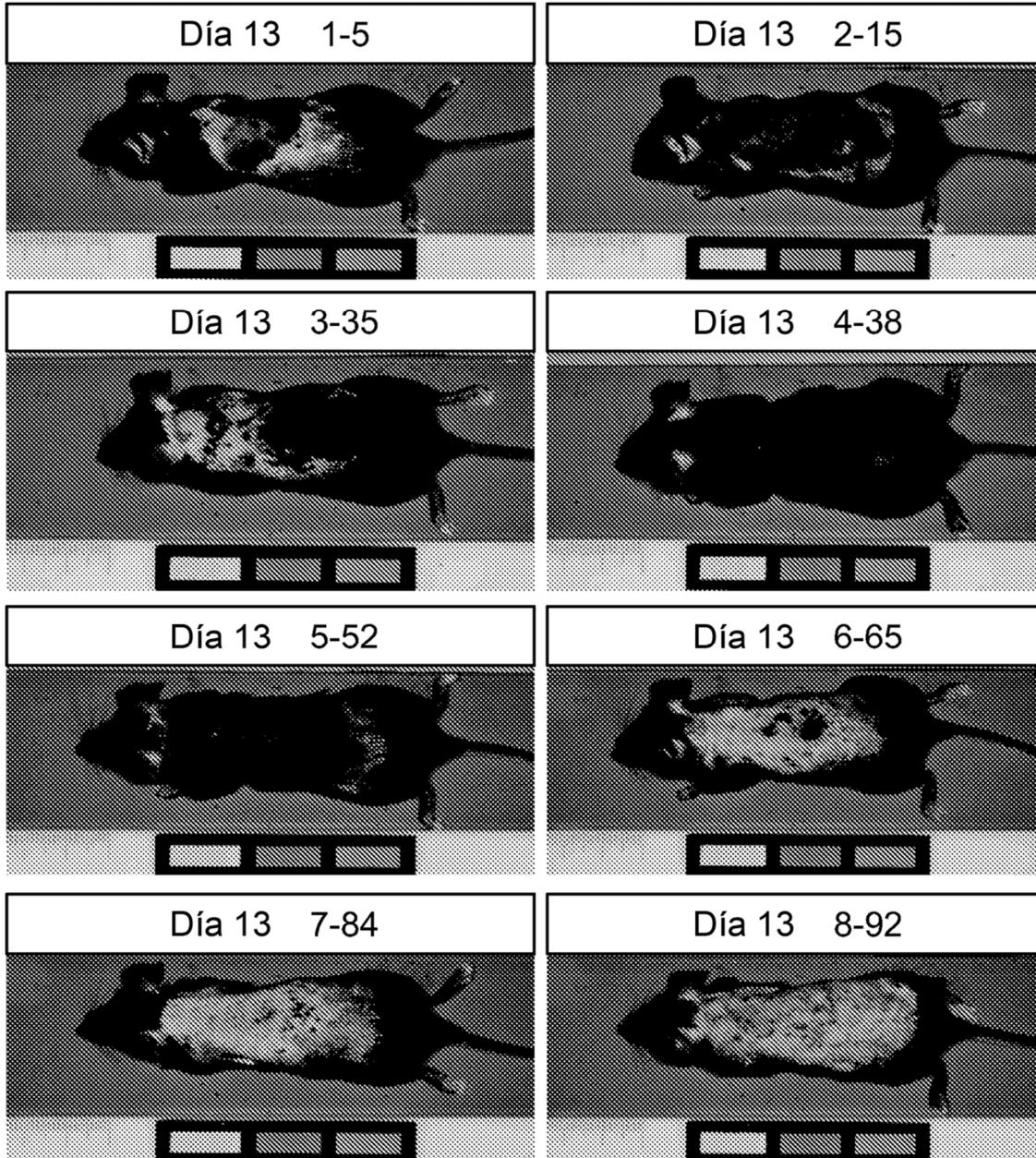


FIG. 1

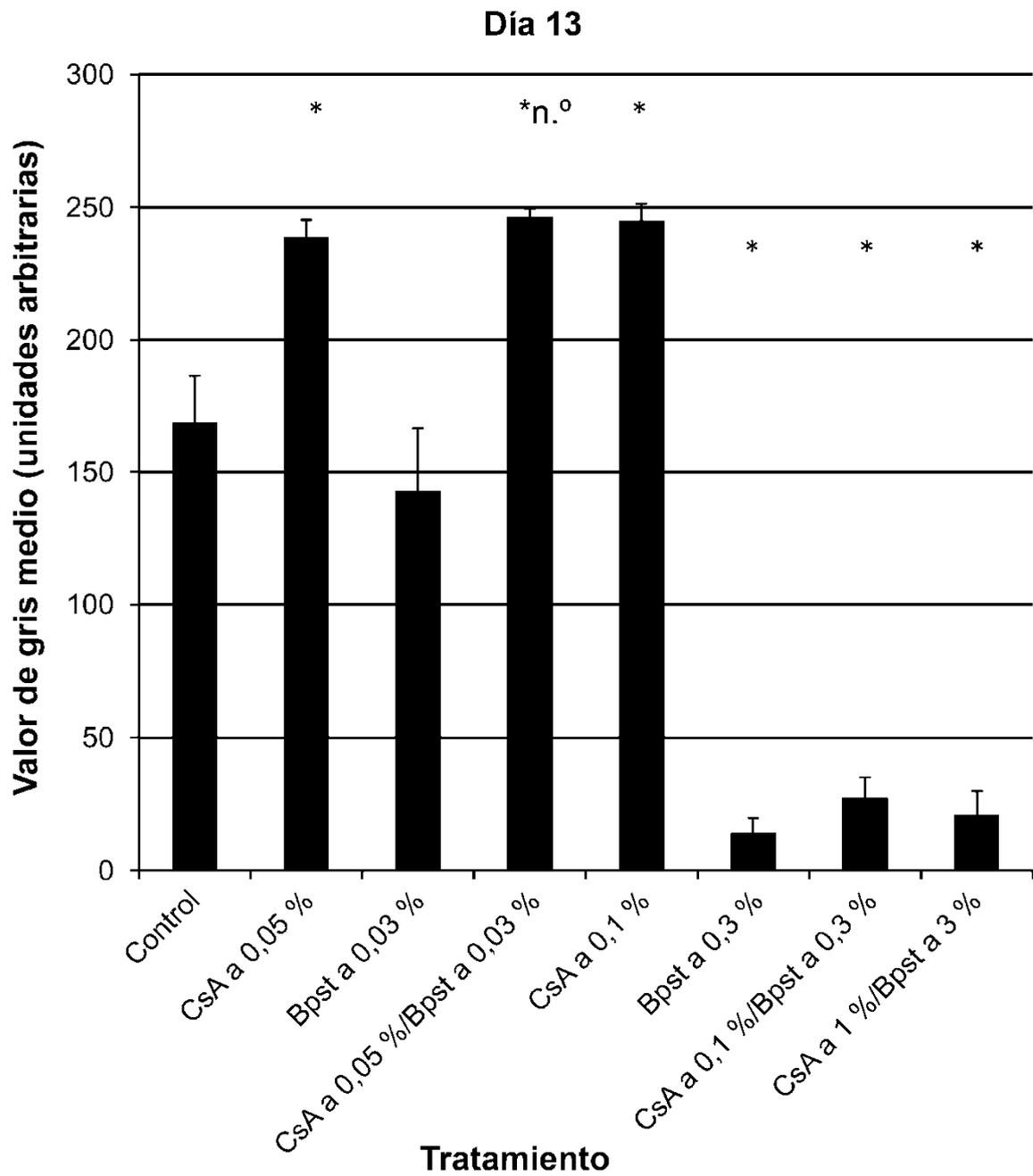


FIG. 2