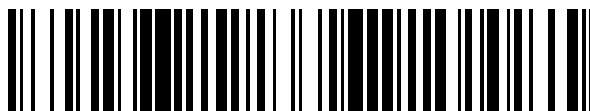


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 688**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61K 8/9789** (2007.01)

**A61K 8/41** (2006.01)

**A61Q 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2015 PCT/US2015/060663**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16077744**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2015 E 15858397 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3217967**

54 Título: **Sistema y método para prevenir alopecia**

30 Prioridad:

**14.11.2014 US 201462080137 P**

**05.01.2015 US 201562099830 P**

**02.09.2015 US 201562213355 P**

**22.09.2015 US 201562221863 P**

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

**20.05.2020**

73 Titular/es:

**FOLLEA INTERNATIONAL (100.0%)**

**17780 Fitch, Suite 192**

**Irvine, California 92614, US**

72 Inventor/es:

**GOREN, OFER A. y**

**MCCOY, JOHN**

74 Agente/Representante:

**ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María**

ES 2 761 688 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

Sistema y método para prevenir la alopecia

5 **Campo**

La presente invención está dirigida a métodos para tratar, reducir o prevenir la alopecia y otros trastornos de pérdida de cabello causados por el tirón mecánico del cabello, que incluyen pero no se limitan necesariamente a la alopecia por tracción, y composiciones, dispositivos y kits útiles en tales métodos.

10

**Antecedentes**

La alopecia por tracción resulta de la aplicación crónica de fuerza de tracción en el cabello del cuero cabelludo (1). La condición se describió ya en 1907 en sujetos de Groenlandia que habían desarrollado pérdida de cabello debido al uso prolongado de coletas apretadas (2). Tradicionalmente, el término "alopecia por tracción" se ha relacionado con peinados específicos que causan un aumento de la tensión en el cuero cabelludo (por ejemplo, coletas, peinados afro-caribeños con trenzas apretadas o los turbantes apretados de los hombres Sikh). También se ha visto en bailarinas femeninas. También se ve en las tradiciones culturales donde el cabello no se corta voluntariamente en reverencia religiosa, lo que provoca un aumento progresivo del peso del cabello. La alopecia por tracción es de etiología mecánica, más que androgénica. El manejo incluye el cese de la tracción crónica. Sin embargo, esto es inaceptable para las personas que favorecen los peinados específicos y las técnicas de peinado que dan lugar a la condición.

15

20

25

La alopecia por tracción es un riesgo sustancial en las extensiones y postizos para el cabello, que se pueden usar para ocultar la pérdida del cabello o simplemente con fines cosméticos. Esto último implica crear una trenza alrededor de la cabeza debajo de la línea del cabello existente, a la que se une un postizo o peluca de uso prolongado. Debido a que el cabello de la trenza aún está creciendo, requiere un mantenimiento frecuente, lo que implica que se retire el postizo, que el cabello natural vuelva a trenzarse y que la pieza se vuelva a colocar cómodamente. El trenzado apretado y el postizo ajustado causan tensión en el cabello que ya está en riesgo de caerse. La alopecia por tracción es una de las causas más comunes de pérdida de cabello en las mujeres afroamericanas. La "alopecia por tracción" incluye la caída o pérdida del cabello debido al aumento de la fuerza traumática sobre los folículos pilosos causada por el peinado o los procedimientos mecánicos del cabello, como el secado por soplado, planchado, rizado y cepillado crónico. La alopecia por tracción también puede desarrollarse en pacientes que constantemente se tiran del cabello, como en la tricotilomanía.

30

35

En la alopecia por tracción, las áreas afectadas dependen de la etiología del trastorno, pero generalmente la pérdida de cabello se localiza en el cuero cabelludo frontal y temporal. Según estudios de población en mujeres africanas, la prevalencia de alopecia por tracción varía del 17,1 % en mujeres jóvenes (6-21 años) al 31,7 % en mujeres mayores (18-86 años). Las características clínicas de la alopecia por tracción incluyen picazón del cuero cabelludo, eritema perifolicular, descamación, foliculitis y pústulas, pero también puede presentarse como un inicio lento de pérdida de cabello sin otros síntomas. Principalmente, la alopecia por tracción se considera no cicatricial, aunque una tensión excesiva puede dar lugar a una alopecia permanente, debido al daño físico de los folículos pilosos. La fuerza prolongada sobre los folículos pilosos puede provocar cambios inflamatorios en el infiltrado de las células inmunes y puede producir fibrosis. Por lo tanto, es importante reconocer temprano la condición, mientras aún es reversible.

40

45

En vista de la popularidad de los peinados que provocan alopecia por tracción, y la conveniencia de utilizar productos para el cabello y el cuidado del cabello que pueden causar alopecia por tracción, existe la necesidad de tratamiento y prevención de la pérdida de cabello asociada con la condición.

50 **Sumario**

En el presente documento se describen composiciones y métodos para el tratamiento y prevención de trastornos de pérdida de cabello causados, al menos en parte, por la aplicación repetida de fuerza de tracción al cabello, que incluye, sin limitación, alopecia por tracción. Dichos trastornos pueden tratarse o prevenirse mediante la aplicación al folículo piloso o al cuero cabelludo de un compuesto o agente que induce la contracción del músculo piloerector o arrector pili (AP), tal como, sin limitación, los agonistas del receptor adrenérgico alfa 1 (agonistas de A1AR).

55

**Breve descripción de los dibujos**

Los dibujos adjuntos ejemplifican realizaciones de la presente invención y, junto con la descripción, sirven para explicar e ilustrar los principios de la invención. Los dibujos están destinados a ilustrar características principales de las realizaciones ejemplares de una manera esquemática. Los dibujos no pretenden representar todas las características de las realizaciones reales ni las dimensiones relativas de los elementos representados, y no están dibujados a escala.

60

65

La Figura 1a representa una vista en sección transversal del folículo piloso y el músculo piloerector en estado

relajado.

La Figura 1b representa una vista en sección transversal del folículo piloso y del músculo piloerector en estado tenso.

5 Las Figuras 2 y 3 representan la pérdida de cabello por tracción mecánica de acuerdo con el experimento reportado en el ejemplo 3.

10 Las Figuras 4 y 5 representan los umbrales de fuerza de depilación en los folículos pilosos del cuero cabelludo después de la aplicación tópica de fenilefrina de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 3.

**Descripción detallada**

15 Cada folículo piloso en el cuero cabelludo contiene un músculo piloerector que, cuando se contrae, yergue el cabello. El músculo liso en el piloerector expresa los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  ("A1AR"). En el presente documento se describen métodos para el tratamiento y la prevención de trastornos asociados con el estrés mecánico o el estiramiento del cabello que comprenden la administración tópica al cuero cabelludo o al folículo piloso de una composición que comprende uno o más agonistas de A1AR. Como se muestra en el presente documento, tales agonistas protegen contra la caída o pérdida del cabello como se muestra por un aumento en la fuerza de depilación necesaria para eliminar un cabello y una reducción en la cantidad de cabello eliminado después del cepillado. Sin pretender estar limitados o constreñidos por la teoría, los solicitantes postulan que la contracción del músculo piloerector a través de un agonista de A1AR aumenta el umbral de fuerza requerido para arrancar el cabello durante los procedimientos cosméticos y bajo estrés mecánico. Por lo tanto, se cree que los compuestos y agentes utilizados en la presente invención estimulan la contracción del músculo AP y, por lo tanto, reducen la pérdida de cabello al aumentar la fuerza requerida para eliminar el cabello.

20 El uso de agonistas de A1AR para promover el efecto pilomotor se describe en la patente US 4.853.216, que se incorpora en su totalidad en el presente documento como referencia. Allí, los agonistas de A1AR fueron reconocidos como útiles para hacer que los cabellos se yergan para facilitar un afeitado más apurado o para potenciar el efecto de los depilatorios. Es decir, los agonistas de A1AR se describen allí como agentes que facilitan la depilación, en lugar de prevenir la pérdida de cabello.

30 Si bien la divulgación más a menudo se refiere específicamente a los agonistas de A1AR como agentes útiles para tratar y prevenir los trastornos descritos en este documento relacionados con la pérdida de cabello, debe entenderse que cualquier agente que estimule la contracción del músculo liso, y particularmente el músculo AP, puede ser útil en las composiciones y métodos descritos en este documento. Es decir, a menos que se indique específicamente lo contrario, la divulgación relacionada con los usos o formulaciones de los agonistas de A1AR debe considerarse que se refiere también a otros agentes que estimulan la contracción del músculo AP.

40 Como se usa en el presente documento, el término "alopecia por tracción" significa una forma de alopecia (pérdida de cabello o caída del cabello) asociada con fuerzas mecánicas que tiran del cabello, como el cepillado del cabello, peinado del cabello, planchado, uso de extensiones, trenzado de cabello y el cabello en forma de coleta. Según esta definición, aunque la tracción crónica en el cabello puede dar lugar a la alopecia por tracción, las fuerzas mecánicas que tiran del cabello no necesariamente tienen que ser crónicas para provocar una pérdida o una caída excesiva del cabello.

50 Como se usa en el presente documento, el término "eficaz pilomotor" se refiere a un agente o tratamiento que estimula la contracción del músculo piloerector asociado con un folículo piloso. Una "cantidad efectiva pilomotor" de un agente o tratamiento es una cantidad suficiente para estimular la contracción del músculo piloerector.

Como se usa en el presente documento, el término "agonista del receptor adrenérgico alfa 1" se refiere a un ligando que se une al receptor adrenérgico alfa 1 en las células del músculo liso y activa la contracción del músculo liso.

55 Como se usa en el presente documento, los términos "prevenir" o "prevención" y otros derivados de las palabras, cuando se usan en referencia a la alopecia, por ejemplo, alopecia por tracción, se refieren a una menor probabilidad de alopecia en un individuo que recibe un tratamiento dado en relación con el de un individuo similar en riesgo de alopecia pero que no recibe ese tratamiento. Como tal, los términos "prevenir" y "prevención" abarcan un tratamiento que resulta en un menor grado de alopecia, por ejemplo, alopecia por tracción, de lo que se esperaría de otro modo para un individuo dado. La eficacia para la prevención de la alopecia, por ejemplo, la alopecia por tracción, se puede establecer a través de estudios controlados, por ejemplo, en los que un sujeto recibe un tratamiento (por ejemplo, un tratamiento tópico) en un sitio que probablemente experimente o exhiba alopecia (por ejemplo, para la alopecia por tracción, un sitio en el que se tira del cabello durante un período prolongado de tiempo) pero no en otro sitio sometido a las mismas condiciones. En estas circunstancias, si el sitio tratado con el tratamiento tópico sufre menos pérdida de cabello con el tiempo en relación con el sitio no tratado, por ejemplo, al menos el 5 % menos, al menos el 10 % menos, al menos el 15 % menos, al menos el 20 % menos, al menos el 25 % menos, al menos el 30 % menos, al menos el 35 % menos, al menos el 40 % menos, al menos el 45 % menos, al menos el 50 % menos o más, el

tratamiento es eficaz para la prevención de la alopecia, por ejemplo, la alopecia por tracción. La eficacia para la prevención de otras formas de alopecia se puede establecer de manera similar, por ejemplo, mediante el tratamiento de un área afectada o que pueda verse afectada por dicha alopecia, pero no otra área sustancialmente similar (es decir, sometida a las mismas condiciones que causan alopecia o una probabilidad de alopecia) y comparar la pérdida o retención de cabello en las dos áreas.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren a tratamientos terapéuticos, en los que el objetivo es revertir, aliviar, mejorar, inhibir, ralentizar o detener la progresión o gravedad de una enfermedad o condición, por ejemplo, alopecia por tracción u otra forma de alopecia. El término "tratar" incluye reducir o aliviar al menos un efecto o síntoma adverso de una enfermedad o condición, por ejemplo, alopecia por tracción u otra forma de alopecia. El tratamiento generalmente es "efectivo" si se reducen uno o más síntomas. Alternativamente, el tratamiento es "efectivo" si se reduce o se detiene la progresión de una enfermedad. Es decir, el "tratamiento" incluye no solo la mejora de los síntomas, sino también el cese o, al menos, la desaceleración del progreso o empeoramiento de los síntomas en comparación con lo que se esperaría en ausencia de tratamiento. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de uno o más síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o desaceleración de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, remisión (ya sea parcial o total) y/o disminución de la mortalidad. Por ejemplo, el tratamiento se considera efectivo si se reduce la extensión o la cantidad de pérdida de cabello, o si la progresión de la pérdida de cabello se ralentiza o detiene. El término "tratamiento" de una enfermedad también incluye el alivio de los síntomas o efectos secundarios de la enfermedad (incluido el tratamiento paliativo).

Como se usa en este documento, el término "depilatorio" se refiere a la eliminación del cabello. Como se usa en el presente documento, el término "fuerza depilatoria creciente" se refiere a cualquier tratamiento que aumente la fuerza física requerida para eliminar un cabello. Como se ha señalado, el aumento de la fuerza se puede ver como al menos un equilibrio parcial de una fuerza de tracción por la fuerza ejercida por el músculo piloerector: la dirección del vector de la fuerza de contracción del músculo piloerector no necesariamente tiene que ser directamente opuesta a una fuerza de tracción sobre el tallo del cabello para aumentar la fuerza de depilación requerida para eliminar el cabello, pero el efecto neto es que el músculo proporciona al menos una fuerza de contra-acción parcial a la fuerza de tracción, ya sea que tira directamente del cabello o simplemente sostiene el cabello o folículo piloso más firmemente en su lugar. El aumento de la fuerza depilatoria se puede medir de varias maneras, incluso de forma empírica, a través de una reducción de la alopecia por tracción (por ejemplo, reducción del 10 % o menos en la pérdida de cabello) a pesar de la tracción continua, o mediante la medición de la fuerza real ejercida sobre el folículo piloso, por ejemplo, con un miógrafo, un tricofilómetro o un dispositivo utilizado para medir las fuerzas de tracción.

Como se usa en el presente documento, el término "que comprende" o "comprende" se usa en referencia a composiciones, métodos, etc., y se refiere a los componentes o etapas del método que están presentes en el método o composición, pero permite que la composición, método, etc. también incluya elementos no especificados.

El término "que consiste en" se refiere a composiciones, métodos y componentes respectivos de los mismos como se describe en el presente documento, que son exclusivos de cualquier elemento no mencionado en esa descripción de la realización.

Como se usa en el presente documento, el término "que consiste esencialmente en" se refiere a aquellos elementos requeridos para una realización dada. El término permite la presencia de elementos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas o funcionales de esa realización.

Los términos singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Del mismo modo, la palabra "o" pretende incluir "y" a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica o prueba de esta divulgación, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. La abreviatura "e.g." deriva del latín *exempli gratia*, y se usa en el presente documento para indicar un ejemplo no limitante. Por lo tanto, la abreviatura "e.g." es sinónimo del término "por ejemplo".

En varios aspectos, la tecnología descrita en el presente documento se refiere a la prevención de la alopecia por tracción. Un enfoque preventivo actualmente disponible para la alopecia por tracción es eliminar, limitar o evitar la aplicación de una fuerza de tracción en el cabello. Por lo tanto, para evitar la alopecia por tracción normalmente deben evitarse peinados u otros factores que tiran del cabello (por ejemplo, cascos ajustados). Sin embargo, mediante el uso de los enfoques establecidos en este documento, como la aplicación de un agonista de A1AR al folículo piloso o al cuero cabelludo, se puede limitar, reducir o prevenir, tal como se definen en este documento, los efectos inductores de la alopecia por tracción de tales peinados o factores a pesar de la tracción en curso involucrada. Este enfoque preventivo le permite a uno usar un peinado, casco, etc. que normalmente tendría un alto riesgo de inducir alopecia por tracción sin sufrir realmente la pérdida de cabello relacionada con la tracción.

Diversos aspectos de la tecnología descrita en el presente documento implican la estimulación pilomotora. La medición o detección de la estimulación pilomotora se puede realizar, en su forma más simple, mediante la

observación del área en la base del tallo del cabello: un agente o tratamiento que induce la contracción del piloerector hace que el folículo piloso se "levante" y provoque arrugas en la piel alrededor del tallo del cabello que se conoce comúnmente como "piel de gallina". Por lo tanto, si se aplica un agente y el cabello se levanta, se forma piel de gallina, o ambos, el agente ha estimulado el piloerector. La medición de la fuerza de la contracción muscular del piloerector se puede realizar, si es necesario, a través de una miografía adaptada para ese propósito. Se describen ejemplos en, por ejemplo, Zeveke y Gladysheva, Bull. Exp. Biol. Med. 71: 102-105 (1971); Hellmann, J. Physiol. 169: 603-620 (1963); Wyness LA, McNeill G, Prescott GL. Trichotillometry: the reliability and practicality of hair pluckability as a method of nutritional assessment. Nutr J 2007; 6: 9; y Chase ES, Weinsier RL, Laven GT, Krumdieck CL. Trichotillometry: the quantitation of hair pluckability as a method of nutritional assessment. Am J Clin Nutr 1981; 34(10): 2280-2286, cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia. Otros sistemas para medir la fuerza del músculo piloerector pueden usar un tricotilómetro o un dispositivo utilizado para medir las fuerzas de tracción. La alopecia por tracción es una forma de alopecia, o pérdida gradual del cabello, causada principalmente por la fuerza de tracción aplicada al cabello. Varios estilos de cabello y extensiones para el cabello diferentes pueden causar o exacerbar la alopecia por tracción. Por ejemplo, ciertos estilos o patrones de trenzado que tiran de la línea del cabello han demostrado causar alopecia por tracción. Las trenzas particularmente apretadas, los pasadores o la instalación de extensiones para el cabello pueden ejercer suficiente fuerza crónica sobre los folículos pilosos para causar alopecia por tracción. En general, la alopecia por tracción tiene un origen mecánico basado en la fuerza sobre el cabello. Por ejemplo, un tirón crónico de los folículos pilosos puede causar inflamación. Eventualmente, pueden producirse cicatrices foliculares y alopecia permanente debido a una tracción prolongada.

En consecuencia, la tensión mecánica de la fuerza de tracción sobre la raíz causa el daño al folículo en la raíz. Además, como se ilustra en las Figuras 1A-1B, cada unidad folicular contiene un músculo liso que ancla el cabello a la epidermis. Cuando el músculo liso está relajado como se ilustra en la Figura 1A, el músculo no proporciona mucha fuerza de restricción y el folículo se puede extraer fácilmente. Cuando el músculo liso o el piloerector (AP) se contrae como se ilustra en la Figura 1B, el folículo se levanta y es retenido por una fuerza adicional del músculo liso en lugar de solo principalmente por el tejido conectivo circundante de la dermis. En consecuencia, el músculo liso puede proporcionar más fuerza de retención en oposición a una fuerza que tiraría del cabello para desalojar el folículo si se contrae. Por lo tanto, al contraer el músculo piloerector (AP), la raíz se puede conectar más firmemente a la dermis de la piel, evitando que la tensión mecánica dañe la raíz y la dermis, es decir, requiriendo una fuerza de depilación más grande para eliminar el folículo piloso. Esto evitaría que el estrés crónico provocado por la tracción del cabello observada en diferentes peinados haga tanto daño a la raíz y, por lo tanto, evitaría o reduciría el riesgo de desarrollar alopecia por tracción.

En algunos aspectos, entonces, la tecnología descrita en el presente documento se refiere a la reducción de la fuerza ejercida sobre la raíz de un cabello. En la práctica, esta "reducción" en la fuerza es más similar a proporcionar un mejor equilibrio de fuerzas contra una tracción sobre el propio cabello, es decir, los tratamientos descritos en este documento no necesariamente reducirán la cantidad de tracción sobre el cabello, sino que al estimular la contracción de los músculos piloerectores, los tratamientos proporcionan una fuerza que contrarresta al menos parcialmente el efecto de la fuerza de tracción o tracción, protegiendo así la raíz contra el efecto depilatorio de la tracción.

En consecuencia, en el presente documento se desvelan métodos para contraer las células del músculo liso o los músculos piloerectores mientras un paciente usa una extensión del cabello, una peluca, un peinado muy tirante o fijado, se peina o involucra otro comportamiento que tira de los folículos cabello. Se describen varios métodos para contraer el músculo AP, incluida la aplicación de una composición farmacéutica que contiene un agonista de A1AR, estimulación eléctrica de los folículos pilosos y otros.

#### *Trastornos a tratar o prevenir*

Los solicitantes en el presente documento desvelan métodos para tratar o prevenir diversas afecciones relacionadas con el estrés mecánico en el cabello humano. En una realización, la invención se refiere al tratamiento, la reducción o la prevención de la pérdida de cabello por trastornos tales como alopecia por tracción, alopecia androgénica (también conocida como alopecia androgenética), alopecia areata y alopecia universal, y pérdida de cabello debido al cepillado, peinado, etc. que comprende la administración tópica a una persona que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de A1AR. En otra realización, la invención se refiere a un método para la reducción de la fuerza ejercida sobre la raíz de un cabello que comprende la administración tópica a una persona que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de A1AR. En otra realización, la invención se refiere a un método para aumentar la fuerza de depilación capilar que comprende la administración tópica a una persona que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de A1AR. En otra realización, la invención se refiere a un método cosmético para levantar el cabello o erguir el cabello que comprende la administración tópica a una persona que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de A1AR.

En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva del agente administrado, como el agonista de A1AR, es una cantidad pilomotoramente efectiva. En un aspecto, el agente terapéutico, como el agonista de A1AR, se aplica a una sección de la piel, como una sección del cuero cabelludo, que contiene al menos un folículo piloso. En una

realización adicional, el al menos un folículo piloso está bajo tensión.

Los agonistas de A1AR pueden administrarse al folículo piloso o al cuero cabelludo para promover la contracción del músculo AP y, por lo tanto, reducir, tratar o prevenir la alopecia y los otros trastornos discutidos en el presente documento. Se contempla específicamente que un agonista de A1AR o cualquier otro agonista de la contracción del músculo liso conocido en la técnica o descrito en la presente memoria se puede administrar al folículo piloso o al cuero cabelludo en combinación con un agente que retarde la absorción sistémica del agente a través de la dermis. De esta manera, pueden usarse agentes que de otro modo podrían tener efectos sistémicos no deseados para tratar, reducir o prevenir la alopecia u otros trastornos discutidos en este documento mientras se evitan tales efectos secundarios sistémicos. Una formulación de agentes para administración tópica de una manera que evita la absorción sistémica se discute en detalle en la patente US 2009/0068287, que se incorpora en el presente documento en su totalidad como referencia.

En otro aspecto, en el presente documento se describe un método para prevenir la alopecia por tracción que comprende: aplicar una cantidad terapéuticamente efectiva, tal como una cantidad pilomotoramente efectiva, de un agonista de A1AR al cuero cabelludo a un área con un grupo de folículos que experimentarán una fuerza de tracción de un dispositivo de aumento del cabello; y conectando el dispositivo de aumento del cabello al grupo de folículos. En una realización, el dispositivo de aumento del cabello es una extensión o extensiones para el cabello. En otra realización, el dispositivo de aumento del cabello es un postizo. En otra realización, el dispositivo de aumento del cabello es un pasador.

En otro aspecto, en el presente documento se describe un método para reducir la caída del cabello, como ocurre durante el cepillado, peinado, fijación de un postizo, planchado, ducha, rizado, soplado, unión de extensiones para el cabello o pelucas, intercambio, coletas o procedimientos cosméticos, el método que comprende aplicar una cantidad terapéuticamente efectiva, tal como una cantidad efectiva pilomotoramente, de un agonista de A1AR tópicamente a una porción de piel que incluye al menos un folículo piloso. En una realización, el agonista de A1AR está presente en un cepillo o peine que luego puede usarse para administrar el agente terapéutico tal como el agonista de A1AR. En otra realización, el agonista de A1AR se aplica a la piel antes del cepillado o peinado.

En otro aspecto, el procedimiento cosmético se selecciona del grupo que consiste en cepillado, trenzado, alisado y combinaciones de dos o más de los mismos. El agente terapéutico, como el agonista de A1AR, se puede aplicar tópicamente una vez, dos veces o con más frecuencia por día. En otra realización, el agonista de A1AR se aplica a la piel dos veces al día. En otra realización, el agonista de A1AR se aplica a la piel antes del procedimiento cosmético.

En otro aspecto, en el presente documento se describe un método para el tratamiento de la tricotilomanía que comprende aplicar una cantidad eficaz pilomotoramente de un agonista de A1AR por vía tópica a una porción de piel que incluye al menos un folículo piloso.

La divulgación también se refiere a evaluar la susceptibilidad de un individuo al tratamiento de acuerdo con los métodos descritos en este documento. En una realización, el método comprende (1) aplicar un agonista de A1AR (por ejemplo, sin limitación, sinefrina) en un sitio en la piel de una persona; y (2) 30 a 60 minutos después de la aplicación, observar si la piel de la persona muestra piel de gallina o pilioerección en el sitio; en donde si se observa pilioerección o piel de gallina, el diagnóstico de la persona es que es probable que sea un buen candidato para el uso del agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para cualquiera de los muchos métodos de tratamiento o prevención descritos en el presente documento. Este método puede combinarse con cualquiera de los otros métodos de tratamiento o prevención o reducción de la pérdida de cabello descritos en este documento para proporcionar un diagnóstico inicial de aquellas personas con mayores probabilidades de beneficiarse de los métodos descritos. La etapa de aplicación a la piel, en una realización, puede ser aplicar un vendaje o parche recubierto con el agonista del receptor adrenérgico alfa 1 al brazo o muslo de la persona. En otra realización de cualquier composición o método que implica un agonista de A1AR, el agonista es sinefrina o fenilefrina.

#### *Formulaciones*

Los agentes terapéuticos, particularmente los agonistas de A1AR, descritos en este documento y utilizados en los presentes métodos, pueden formularse en composiciones de acuerdo con el conocimiento de un experto en la materia. En una realización, el agonista de A1AR u otro estimulador de la contracción del músculo AP está formulado para la liberación tópica lenta o prolongada. Como ejemplo, en una realización, el agente estimulante AP se encapsula para la liberación lenta y se integra en una extensión del cabello.

En otra realización, el agonista de A1AR u otro estimulador de la contracción del músculo AP se formula en un champú (que puede reducir la caída del cabello durante el cepillado del cabello), una espuma, ungüento, aerosol, solución, gel, cápsula de liberación lenta, comprimido oral o cualquier compuesto o vehículo de administración o metodología similares. Se prefiere la aplicación tópica. En una realización, la composición se formula en una crema tópica. En otra realización, la composición se formula en un producto para peinar el cabello seleccionado del grupo que consiste en un gel para peinar, una espuma para peinar y un acondicionador para el cabello.

En otra realización, la composición puede comprender un agente exfoliante para promover la abrasión de la superficie del cuero cabelludo. Los ejemplos del agente exfoliante incluyen (1) partículas inorgánicas y/o metálicas tales como: nitruro de boro, en forma cúbica centrada en el cuerpo (Borazon®); aluminosilicato (por ejemplo, nefelina); circón; óxidos mixtos de aluminio tales como esmeril; óxido de zinc; óxidos de aluminio tales como alúminas o corindón; óxido de titanio; mica recubierta con óxido de titanio; carburos, en particular carburo de silicio (carborundo); u otros óxidos metálicos; metales y aleaciones metálicas tales como granalla de hierro, granalla de acero y, en particular, perlita; silicatos tales como vidrio, cuarzo, arena o vermiculita; carbonato de calcio (por ejemplo, arena de Bora-Bora o arena de Rose de Brignoles) o carbonato de magnesio; cloruro de sodio; piedra pómez; sílice amorfa; diamante; cerámica y (2) partículas orgánicas tales como: huesos de fruta, en particular huesos de albaricoque, por ejemplo, albaricoque Scrubami®; celulosa de madera, por ejemplo, tallo de bambú molido; cáscara de coco, por ejemplo, exfoliante de coco; poliamidas, en particular Nylon-6; azúcares; microperlas de plástico, por ejemplo, polietilenos o polipropilenos; nuez molida; semillas de albaricoque molido; conchas molidas y (3) partículas mixtas que asocian compuestos orgánicos e inorgánicos, y partículas recubiertas en los compuestos anteriores. Los agentes exfoliantes pueden estar en forma de microperlas de menos de cinco milímetros en su dimensión más grande que tienen un efecto exfoliante.

En una realización, la composición que comprende un agonista de A1AR puede formularse como un fármaco. En una realización, la composición que comprende un agonista de A1AR puede formularse como un producto cosmético.

En otra realización, el músculo AP puede contraerse mediante estimulación eléctrica al cuero cabelludo. La estimulación puede controlarse mediante una batería y una unidad de control integrada en una extensión del cabello o, por ejemplo, en un cepillo o peine. La unidad de control puede contener un acelerómetro para detectar el momento óptimo para contraer los músculos AP en función de la postura del sujeto o el cabello del sujeto.

Un experto en la materia puede determinar la cantidad de agente terapéutico presente en la composición utilizando metodologías conocidas. En ciertas realizaciones, el agonista de A1AR u otro estimulador de la contracción del músculo AP está presente en la composición en una concentración de aproximadamente el 0,20 % al 0,30 %, o aproximadamente el 0,25 % en peso. En otra realización, el agente terapéutico tal como un agonista de A1AR está presente en la composición en una concentración de aproximadamente el 0,25 %, el 0,33 %, el 0,5 %, el 1 %, el 2 %, el 2,5 % o el 10 % en peso.

En otras realizaciones, el agente terapéutico, tal como el agonista de A1AR, está presente en la composición tópica para su uso en los métodos descritos en el presente documento en una concentración de aproximadamente el 0,1 % al 35 %, de aproximadamente el 1,0 % al 30 %, de aproximadamente el 0,2 % al 30 %, de aproximadamente el 0,2 % al 25 %, de aproximadamente el 0,2 % al 20 %, de aproximadamente el 0,2 % al 15 %, de aproximadamente el 0,2 % al 10 %, de aproximadamente el 0,2 % al 5 %, de aproximadamente el 0,2 % al 4 %, de aproximadamente el 0,2 % al 3 %, de aproximadamente el 0,2 % al 2 %, de aproximadamente el 0,2 % al 1 %, de aproximadamente el 10,0 % al 30 %, de aproximadamente el 15,0 % al 30 %, de aproximadamente el 20,0 % al 30 %, de aproximadamente el 10 % al 20 %, de aproximadamente el 10 % al 15 %, de aproximadamente el 15 % al 20 %, de aproximadamente el 15 % al 60 %, de aproximadamente el 20 % al 60 %, de aproximadamente el 50 % al 60 % y de aproximadamente el 45 % al 55 % en peso. Para ciertos agentes terapéuticos, como la sinefrina (mezcla racémica), es deseable una concentración de aproximadamente el 25 % al 60 %, del 30 % al 50 %, del 30 % al 60 %, del 25 % al 30 %, del 40 % al 50 % o del 50 % al 55 % en peso del peso total de la composición.

En una realización, la composición comprende un agonista de A1AR en una concentración de aproximadamente el 0,25 %, de aproximadamente el 0,33 %, de aproximadamente el 0,5 %, de aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 2 %, de aproximadamente el 2,5 %, de aproximadamente el 3,0 %, de aproximadamente el 4,0 %, de aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 20 %, o de aproximadamente el 25 % en peso.

Las composiciones usadas en la presente divulgación, particularmente las composiciones que contienen un agonista de A1AR, pueden formularse con un conservante tal como EDTA (0,1-0,5 % en peso de la formulación) y/o metabisulfito de sodio (0,1-0,5 % en peso de la formulación). En algunas realizaciones, la composición incluye un potenciador de penetración, tal como un potenciador de penetración seleccionado de uno o más del grupo que consiste en alcoholes, glicoles, ácidos grasos, ésteres grasos, agentes oclusivos, agentes tensoactivos, derivados de ácido dimetilaminopropiónico, terpenos, sulfóxidos, éteres cíclicos, amidas y aminas. Otros componentes de las formulaciones usadas en este documento se pueden seleccionar entre los excipientes aprobados cosméticamente conocidos en la técnica, que incluyen agua, espesantes, etc.

La composición se puede empaquetar en un kit con un aplicador para su aplicación en la piel. La invención también se dirige a un kit que comprende una composición del agente terapéutico, como un agonista de A1AR, y un aplicador, y a un kit que comprende una composición del agente terapéutico, como un agonista de A1AR, y un cepillo o peine para el cabello, particularmente un cepillo o peine que proporciona un efecto exfoliante en el cuero cabelludo de modo que después de su uso haya una ligera abrasión que mejore la penetración del agente

terapéutico en el músculo AP. En una realización, el agente terapéutico se proporciona en un aplicador de dosificación medida que proporciona un volumen fijo de la composición a administrar con cada administración, tal como 1 ml de la composición tópica por administración.

- 5 Se entenderá que los rangos descritos anteriormente, y a lo largo de este documento, también pretenden abarcar valores individuales contenidos dentro de estos rangos. Por ejemplo, para una formulación que comprende un ingrediente particular en un rango entre el 1-50 %, también se pretende desvelar un porcentaje del 5 % o del 49 %.

#### Agentes terapéuticos

10 Los métodos de la presente divulgación se pueden usar con un agonista de A1AR u otro compuesto que causa la contracción directa o indirecta del músculo AP. Pueden utilizarse agonistas de A1AR adecuados como la fenilefrina, cirazolina, desvenlafaxina, etilfrina, metaraminol, metoxamina, nafazolina, oximetazolina, pseudoefrina, m-sinefrina, p-sinefrina, sinefrina, octopamina, hordenina, tetrahidrozolina, isometepto, metaraminol, nicergolina, ergonovina, levonordefrina, fendimetrazina, metoxamina, midodrina, clonidina, pergolida, xilometazolina, droxidopa, epinefrina, mefentermina, 4-metoxianfetamina, benzfetamina, nafazolina, apraclonidina, bromocriptina, oxametazina, fenilpropranolamina, pseudoefedrina, dipivefrina, xilometazolina y *Citrus aurantium* (por ejemplo, extracto de naranja amarga). Además, se pueden utilizar derivados de agonistas de A1AR que incluyen derivados de los compuestos mencionados anteriormente. En otras realizaciones, se puede utilizar un profármaco que se activa para convertirse en un agonista de A1AR. Por ejemplo, la midodrina es uno de esos profármacos. Un profármaco particular puede activarse mediante enzimas endógenas en el cuero cabelludo, como la Caspasa-1, cuando hay inflamación folicular, por ejemplo, en el lugar de aplicación de una extensión del cabello. En una realización, el agonista de A1AR es sinefrina. En una realización, el A1ARA es fenilefrina o sinefrina, que incluye composiciones que comprenden el l-enantiómero de sinefrina, que es R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol, que están esencialmente libres de otros enantiómeros de sinefrina, o en los que menos del 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 %, el 12 %, el 5 %, el 3 %, el 1 % o el 0,5 % en peso de la sinefrina presente en la composición es un enantiómero diferente. El enantiómero de sinefrina R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol se puede obtener del extracto natural de naranja amarga. En una realización, el agente terapéutico se deriva de naranja amarga, *Citrus aurantium*, o es un extracto de naranja amarga, como un extracto de naranja amarga que contiene el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 90 %, el 80 %, el 70 %, el 60 %, el 50 %, el 40 %, el 30 %, 20 %, el 10 %, el 9 %, el 8 %, el 7 %, el 6 %, el 5 %, el 4 %, el 3 % o el 2 % en peso o el 5-10 %, 10-15 %, 5-15 %, 20-25 %, 15-20 %, 25-30 %, 30-35 %, 35-40 %, 40-45 %, 45-55 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 %, 80- el 90 %, 85-95 %, o 90-99 % de un enantiómero de sinefrina, R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol. Los extractos de naranja amarga contienen altos niveles de un solo enantiómero de sinefrina, en concreto, R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol, y se prefieren para su uso en los presentes métodos y composiciones de la divulgación. En una realización, las composiciones de la presente invención contienen el 10 %, el 11 %, el 12 %, el 13 %, el 14 %, el 15 %, el 16 %, el 17 %, el 18 %, el 19 %, el 20 %, el 21 %, el 22 %, el 23 %, el 24 %, el 25 %, el 16 %, el 27 %, el 28 %, el 29 %, el 30 % o el 31 % en peso de extracto de naranja amarga, como un extracto que contiene el 3-5 %, 5-10 %, el 6 %, el 9 %, 10-15 %, 15-20 %, 20-40 %, 40-60 %, 60-80 % u 80-95 % de sinefrina, o la composición contiene aproximadamente el 5-10 %, 10-15 %, 15-20 %, 25-30 % o 30-40 % en peso de extracto de naranja amarga, como un extracto que contiene aproximadamente el 3-5 %, 5-10 %, 6 %, 9 %, 10-15 %, 15-20 %, 20-30 %, 30-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 %, 80-90 % u 80-99 % de sinefrina. En una realización preferida, las composiciones de la presente invención contienen el 10 %, el 11 %, el 12 %, el 13 %, el 14 %, el 15 %, el 16 %, el 17 %, el 18 %, el 19 %, el 20 %, el 21 %, el 22 %, el 23 %, el 24 %, el 25 %, el 16 %, el 27 %, el 28 %, el 29 %, el 30 % o el 31 % en peso de un extracto de naranja amarga, en el que el extracto contiene el 50-90 %, 50-60 %, 60 - 45 70 %, 70-80 %, 80-90 %, 85-95 % o 90-99 % de sinefrina y sustancialmente toda la sinefrina en el extracto es el enantiómero R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol.

50 En una realización, el agonista de A1AR es fenilefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una composición en una concentración del 0,25 % al 40 %, del 0,25 % al 25 % en peso, o del 0,5 % al 22,5 % en peso, o del 0,75 % al 20 % en peso, o del 1 % al 17,5 % en peso, o del 1,5 % al 15 % en peso, o del 2 % al 14,5 % en peso, o del 2,5 % al 14 % en peso, o del 5 % al 13,5 % en peso, o del 7,5 % al 12,5 % en peso, o del 8 % al 12 % en peso, o del 8,5 % al 11,5 % en peso, o del 9 % al 11 % en peso, o del 9,25 % a 10,75 % en peso, o 9,5 % al 10,5 % en peso, o del 9,6 % al 10,4 % en peso, o del 9,7 % al 10,3 % en peso, o del 9,8 % al 10,2 % en peso, o del 9,9 % al 10,1 % en peso, o del 9,95 % al 10,05 % en peso, o del 9,96 % al 10,04 % en peso, o del 9,97 % al 10,03 % en peso, o del 9,98 % al 10,02 % en peso, o del 9,99 % al 10,01 % en peso.

60 En una realización, el agonista de A1AR es fenilefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una composición en una concentración en un rango del 0,25 %, del 0,5 %, del 0,75 %, del 1 %, del 1,5 %, del 2 %, del 2,5 %, del 5 %, del 7,5 %, del 8 %, del 8,5 %, del 9 %, del 9,25 %, del 9,5 %, del 9,6 %, del 9,7 %, del 9,8 %, del 9,9 %, del 9,95 %, del 9,96 %, del 9,97 %, del 9,98 %, o del 9,99 % en peso como el límite de peso inferior del rango a un límite de peso superior de 10,01 %, 10,02 %, 10,03 %, 10,04 %, 10,05 %, 10,1 %, 10,2 %, 10,3 %, 10,4 %, 10,5 %, 10,75 %, 11 %, 11,5 %, 12 %, 12,5 %, 13,5 %, 14 %, 14,5 %, 15 %, 17,5 %, 20 %, 22,5 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o del 50 % en peso (por ejemplo, un rango del 0,25 % al 10,01 %, del 0,25 % al 10,02 %, del 0,5 % al 10,01 %, del 0,5 % al 10,02 %, etc.).

65 En una realización, el agonista de A1AR es fenilefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la



misma, en una composición en una concentración del 0,25 % en peso, o del 0,5 % en peso, o del 0,75 % en peso, o del 1 % en peso, o del 1,5 % en peso, o del 2 % en peso, o del 2,5 % en peso, o del 5 % en peso, o del 7,5 % en peso, o del 8 % en peso, o del 8,5 % en peso, o del 9 % en peso, o del 9,25 % en peso, o del 9,5 % en peso, o del 9,6 % en peso, o del 9,7 % en peso, o del 9,8 % en peso, o del 9,9 % en peso, o del 9,95 % en peso, o del 9,96 % en peso, o del 9,97 % en peso, o del 9,98 % en peso, o del 9,99 % en peso, o del 10 % en peso, o del 10,01 % en peso, o del 10,02 % en peso, o del 10,03 % en peso, o del 10,04 % en peso, o del 10,05 % en peso, o del 10,1 % en peso, o del 10,2 % en peso, o del 10,3 % en peso, o del 10,4 % en peso, o del 10,5 % en peso, o del 10,75 % en peso, o del 11 % en peso, o del 11,5 % en peso, o del 12 % en peso, o del 12,5 % en peso, o del 13,5 % en peso, o del 14 % en peso, o del 14,5 % en peso, o del 15 % en peso, o del 17,5 % en peso, o del 20 % en peso, o del 22,5 % en peso, o del 25 % en peso, o del 30 % en peso, o del 40 % en peso, o del 45 % en peso, o del 50 % en peso, o del 55 % en peso.

En otra realización, la composición comprende un agonista de A1AR que es sinefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, o que comprende un enantiómero de sinefrina, en concreto, R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol y está sustancialmente libre de otros enantiómeros de sinefrina o tiene menos del 30 %, del 25 %, del 20 %, del 15 %, del 10 %, del 12 %, del 5 %, del 3 %, del 1 % o del 0,5 % por peso de la sinefrina presente en la composición como un enantiómero diferente, en donde la sinefrina está presente en la composición en una concentración del 30 % al 70 % en peso, o del 35 % al 65 % en peso, o del 37,5 % al 62,5 % en peso, o del 40 % al 60 % en peso, o del 42,5 % al 57,5 % en peso, o del 45 % al 55 % en peso, o del 45,5 % al 54,5 % en peso, o del 46 % al 54 % en peso, o del 46,5 % al 53,5 % en peso, o del 47 % al 53 % en peso, o del 47,5 % al 52,5 % en peso, o del 48 % al 52 % en peso, o 48,25 % al 51,75 % en peso, o del 48,5 % al 51,5 % en peso, o del 48,75 % al 51,25 % en peso, o del 49 % al 51 % en peso, o del 49,25 % al 50,75 % en peso, o del 49,5 % al 50,5 % en peso, o del 49,6 % al 50,4 % en peso, o del 49,7 % al 50,3 % en peso, o del 49,8 % al 50,2 % en peso, o del 49,9 % al 50,1 % en peso.

En otra realización, la composición comprende un agonista de A1AR que es sinefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, o que comprende un enantiómero de sinefrina, en concreto, R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol y está sustancialmente libre de otros enantiómeros de sinefrina o tiene menos del 30 %, del 25 %, del 20 %, del 15 %, del 10 %, del 12 %, del 5 %, del 3 %, del 1 % o del 0,5 % por peso de la sinefrina presente en la composición como un enantiómero diferente, en donde la sinefrina está presente en la composición en una concentración del 20 % en peso, o del 25 % en peso, o del 30 % en peso, o del 35 % en peso, o del 37,5 % en peso, o del 40 % en peso, o del 42,5 % en peso, o del 45 % en peso, o del 45,5 % en peso, o del 46 % en peso, o del 46,5 % en peso, o del 47 % en peso, o del 47,5 % en peso, o del 48 % en peso, o del 48,25 % en peso, o del 48,5 % en peso, o del 48,75 % en peso, o del 49 % en peso, o del 49,25 % en peso, o del 49,5 % en peso, o del 49,6 % en peso, o del 49,7 % en peso, o del 49,8 % en peso, o del 49,9 % en peso, o del 50,1 % en peso, o del 50,2 % en peso, o del 50,3 % en peso, o del 50,4 % en peso, o del 50,5 % en peso, o del 50,75 % en peso, o del 51 % en peso, o del 51,25 % en peso, o del 51,5 % en peso, o del 51,75 % en peso, o del 52 % en peso, o del 52,5 % en peso, o del 53 % en peso, o del 53,5 % en peso, o del 54 % en peso, o del 54,5 % en peso, o del 55 % en peso, o del 57,5 % en peso, o del 60 % en peso, o del 62,5 % en peso, o del 65 % en peso, o del 70 % en peso.

En una realización, la composición comprende un agonista de A1AR que es R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol sustancialmente libre del otro enantiómero de sinefrina (o que tiene menos del 25 %, del 20 %, del 15 %, del 10 %, del 5 %, del 3 %, del 1 % o del 0,1 % del otro enantiómero de sinefrina) o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una composición en una concentración del 20 % en peso, o del 21 % en peso, o del 25 % en peso, o del 26 % en peso, o del 30 % en peso, o del 35 % en peso, o del 37,5 % en peso, o del 40 % en peso, o del 42,5 % en peso, o del 45 % en peso, o del 45,5 % en peso, o del 46 % en peso, o del 46,5 % en peso, o del 47 % en peso, o del 47,5 % en peso, o del 48 % en peso, o del 48,25 % en peso, o del 48,5 % en peso, o del 48,75 % en peso, o del 49 % en peso, o 49,25 % en peso, o del 49,5 % en peso, o del 49,6 % en peso, o del 49,7 % en peso, o del 49,8 % en peso, o del 49,9 % en peso, o del 50 % en peso, o del 50,1 % en peso, o del 50,2 % en peso, o del 50,3 % en peso, o del 50,4 % en peso, o del 50,5 % en peso, o del 50,75 % en peso, o del 51 % en peso, o 51,25 % en peso, o del 51,5 % en peso, o del 51,75 % en peso, o del 52 % en peso, o del 52,5 % en peso, o del 53 % en peso, o del 53,5 % en peso, o del 54 % en peso, o del 54,5 % en peso, o del 55 % en peso, o del 57,5 % en peso, o del 60 % en peso, o del 62,5 % en peso, o del 65 % en peso, o del 70 % en peso, o del 65 % en peso, o del 70 % en peso, o del 65 % en peso, o del 70 % en peso.

En otra realización, la composición comprende un agonista de A1AR que es sinefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, o que comprende un enantiómero de sinefrina, en concreto, R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol y está sustancialmente libre de otros enantiómeros de sinefrina o tiene menos del 30 %, del 25 %, del 20 %, del 15 %, del 10 %, del 12 %, del 5 %, del 3 %, del 1 % o del 0,5 % por peso de la sinefrina presente en la composición como un enantiómero diferente, en donde la sinefrina está presente en la composición en una concentración del 10 % al 60 % en peso, o del 12,5 % al 50 % en peso, o del 10 % al 50 % en peso, o del 15 % al 40 % en peso, o del 20 % al 30 % en peso, o del 20 % al 40 % en peso, o del 17,5 % al 30 % en peso, o del 20 % al 25 % en peso, o del 20,5 % al 24,5 % en peso, o del 21 % al 24 % en peso, o del 21,5 % al 23,5 % en peso, o 21,75 % al 23,25 % en peso, o del 22 % al 23 % en peso, o del 22,1 % al 22,9 % en peso, o del 22,2 % al 22,8 % en peso, o del 22,3 % al 22,7 % en peso, o del 22,4 % al 22,6 % en peso.

En otra realización, la composición comprende un agonista de A1AR que es sinefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, o que comprende un enantiómero de sinefrina, en concreto, R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol y está sustancialmente libre de otros enantiómeros de sinefrina o tiene menos del 30 %, del 25 %, del 20 %, del 15 %, del 10 %, del 12 %, del 5 %, del 3 %, del 1 % o del 0,5 % por peso de la sinefrina presente en la composición como un enantiómero diferente, en donde la sinefrina está presente en la composición en una concentración del 10 % en peso, o del 12,5 % en peso, o del 15 % en peso, o del 17,5 % en peso, o del 20 % en peso, o del 20,5 % en peso, o del 21 % en peso, o del 21,5 % en peso, o del 21,75 % en peso, o del 22 % en peso, o del 22,1 % en peso, o del 22,2 % en peso, o del 22,3 % en peso, o del 22,4 % en peso al 22,6 % en peso, o del 22,7 % en peso, o del 22,8 % en peso, o del 22,9 % en peso, o del 23 % en peso, o del 23,25 % en peso, o del 23,5 % en peso, o del 24 % en peso, o del 24,5 % en peso, o del 25 % en peso, o del 30 % en peso, o del 40 % en peso, o del 50 % en peso, o del 60 % en peso.

En una realización, la composición comprende un enantiómero de sinefrina, en concreto, R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol, y está sustancialmente libre de otros enantiómeros de sinefrina o tiene menos del 30 %, del 25 %, del 20 %, del 15 %, del 10 %, del 12 %, del 5 %, del 3 %, del 1 % o del 0,5 % en peso de la sinefrina presente en la composición como un enantiómero diferente, en donde el R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol está presente en la composición en una concentración del 20 % al 25 % en peso.

En una realización adicional, el agonista de A1AR es oximetazolina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una composición en una concentración del 0,01 % al 2 % en peso, o del 0,02 % al 1,75 % en peso, o del 0,03 % al 1,5 % en peso, o del 0,04 % al 1,25 % en peso, o del 0,05 % al 1 % en peso, o del 0,1 % al 0,9 % en peso, o del 0,15 % al 0,85 % en peso, o del 0,2 % al 0,8 % en peso, o del 0,25 % al 0,75 % en peso, o del 0,3 % al 0,7 % en peso, o del 0,35 % al 0,65 % en peso, o del 0,4 % al 0,6 % en peso, o del 0,41 % al 0,59 % en peso, o del 0,42 % al 0,58 % en peso, o del 0,43 % al 0,57 % en peso, o del 0,44 % al 0,56 % en peso, o del 0,45 % al 0,55 % en peso, o del 0,46 % al 0,54 % en peso, o del 0,47 % al 0,53 % en peso, o del 0,48 % al 0,52 % en peso, o del 0,49 % al 0,51 % en peso.

En una realización adicional, el agonista de A1AR es oximetazolina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una composición en una concentración del 0,01 % en peso, o del 0,02 % en peso, o del 0,03 % en peso, o del 0,04 % en peso, o del 0,05 % en peso, o del 0,1 % en peso, o del 0,15 % en peso, o del 0,2 % en peso, o del 0,25 % en peso, o del 0,3 % en peso, o del 0,35 % en peso, o del 0,4 % en peso, o del 0,41 % en peso, o del 0,42 % en peso, o del 0,43 % en peso, o del 0,44 % en peso, o del 0,45 % en peso, o del 0,46 % en peso, o del 0,47 % en peso, o del 0,48 % en peso, o del 0,49 % en peso al 0,51 % en peso, o del 0,52 % en peso, o del 0,53 % en peso, o del 0,54 % en peso, o del 0,55 % en peso, o del 0,56 % en peso, o del 0,57 % en peso, o del 0,58 % en peso, o del 0,59 % en peso, o del 0,6 % en peso, o del 0,65 % en peso, o del 0,7 % en peso, o del 0,75 % en peso, o del 0,8 % en peso, o del 0,85 % en peso, o del 0,9 % en peso, o del 1 % en peso, o del 1,25 % en peso, o del 1,5 % en peso, o del 1,75 % en peso, o del 2 % en peso.

En una realización adicional, el A1ARA es oximetazolina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una composición en una concentración del 0,01 % en peso, o del 0,02 % en peso, o del 0,03 % en peso, o del 0,04 % en peso, o del 0,05 % en peso, o del 0,1 % en peso, o del 0,15 % en peso, o del 0,2 % en peso, o del 0,25 % en peso, o del 0,3 % en peso, o del 0,35 % en peso, o del 0,4 % en peso, o del 0,41 % en peso, o del 0,42 % en peso, o del 0,43 % en peso, o del 0,44 % en peso, o del 0,45 % en peso, o del 0,46 % en peso, o del 0,47 % en peso, o del 0,48 % en peso, o del 0,49 % en peso, o del 0,5 % en peso, o del 0,51 % en peso, o del 0,52 % en peso, o del 0,53 % en peso, o del 0,54 % en peso, o del 0,55 % en peso, o del 0,56 % en peso, o del 0,57 % en peso, o del 0,58 % en peso, o del 0,59 % en peso, o del 0,6 % en peso, o del 0,65 % en peso, o del 0,7 % en peso, o del 0,75 % en peso, o del 0,8 % en peso, o del 0,85 % en peso, o del 0,9 % en peso, o del 1 % en peso, o del 1,25 % en peso, o del 1,5 % en peso, o del 1,75 % en peso, o del 2 % en peso.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un agonista de A1AR formulado con un portador o vehículo de administración optimizado para la administración del agonista de A1AR al cuero cabelludo. Se puede liberar un agonista de A1AR utilizando varias formulaciones o métodos de liberación diferentes, que incluyen liberación prolongada, cremas, pomadas, aerosoles, cápsulas u otros métodos de liberación. Por ejemplo, el agonista de A1AR se puede incorporar en un champú para utilizarlo durante la ducha, de modo que cuando un usuario se cepilla el cabello, los músculos AP sujetarán firmemente los folículos para evitar que el cepillado extraiga innecesariamente el cabello sano. En otras realizaciones, el agonista de A1AR puede incluirse en ungüentos u otras cremas tópicas que podrían aplicarse al cuero cabelludo para que pueda absorberse lentamente en la piel y estimular el músculo liso. En otras realizaciones, el agonista de A1AR puede incluirse en un aerosol o medio de aerosol líquido para aplicarse en el cuero cabelludo. En otras realizaciones, el agonista de A1AR puede incorporarse en cápsulas u otros vehículos de liberación lenta que permitan que el compuesto o agente químico se libere lentamente en la dermis del cuero cabelludo. Las cápsulas o vehículos que encapsulan el agonista de A1AR pueden incluir, entre otros, liposomas, liposomas no iónicos, niosomas, novasoma I, complejo de eritromicina-Zn, microesferas, nanopartículas, nanopartículas de lípidos y sólidos, y nanoemulsiones. En algunas realizaciones, esto puede incluir un gel o espuma que se aplica al cuero cabelludo. Se contempla específicamente que el agonista de A1AR pueda administrarse en productos para el cuidado del cabello como gel para peinar, espuma para peinar, acondicionador para el cabello, suero para el cabello, una mascarilla para el cabello, etc.

5 Cualquiera de los agonistas de A1AR mencionados anteriormente puede ser aplicado por un usuario antes de la aplicación de un dispositivo de extensión del cabello u otro dispositivo o condición que ejerza fuerza sobre el folículo piloso. Alternativamente, se puede usar un agonista de A1AR de forma rutinaria (por ejemplo, dos veces al día) después de que se haya instalado dicho dispositivo. El uso rutinario de un agonista de A1AR se indicaría como una profilaxis contra la alopecia por tracción para los usuarios de un dispositivo de extensión del cabello u otro dispositivo que ejerza fuerza sobre el folículo piloso.

10 Las cremas u otras formulaciones con diferentes agonistas de A1AR se pueden aplicar antes de que un usuario utilice un postizo para el cabello o se cepille el cabello. En algunas realizaciones, un postizo para el cabello o extensiones para el cabello pueden contener almohadillas u otro material absorbente que pueda absorber el agonista de A1AR en una espuma o crema aplicada antes de la aplicación en la cabeza de un usuario. En otras realizaciones, las cápsulas de liberación lenta pueden incorporarse en las extensiones para el cabello o postizos para el cabello, o pueden incluirse en pasadores. En algunas realizaciones, los pasadores incluirán almohadillas con una capa absorbente para la aplicación de crema agonista de A1AR u otra formulación tópica de agonista de A1AR.

15 La eficacia del tratamiento para tratar o prevenir la alopecia por tracción se puede determinar controlando la densidad de los cabellos en un área determinada del cuerpo del sujeto, por ejemplo, un área determinada del cuero cabelludo. Si la tasa de pérdida de cabello se reduce, por ejemplo, en un 10 % o más después del tratamiento, el tratamiento es efectivo para la prevención de la alopecia por tracción. Del mismo modo, si la densidad del cabello sigue siendo la misma, a pesar de la tracción continua que normalmente se esperaría que causara la alopecia por tracción, el tratamiento es efectivo para la prevención de la alopecia por tracción. Si la densidad del cabello aumenta, por ejemplo, en un 5 % o más, por ejemplo, en un 10 % o más después del tratamiento y, a pesar de la tracción continua, el tratamiento también se considera eficaz para el tratamiento y/o prevención de la alopecia por tracción.

20 Como se ha señalado anteriormente, se contempla que todas las formas de alopecia puedan beneficiarse de la tecnología descrita en el presente documento. Por ejemplo, la tecnología descrita en el presente documento puede ser aplicable para prevenir o tratar la alopecia androgénica. El músculo AP se degenera en el proceso de alopecia androgénica (revisado, por ejemplo, en Torkamani et al., Int. J. Trichology 6: 88-94 (2014)); sin querer limitarse a la teoría, se contempla que la estimulación regular de la contracción del músculo AP pueda retrasar o reducir la pérdida del músculo y, por lo tanto, beneficiar el tratamiento o la prevención de la alopecia androgénica.

25 También se contempla que la tecnología descrita en el presente documento pueda ser ampliamente aplicable a cualquier tipo de condición en la que al menos un folículo piloso esté bajo tensión. Usando las composiciones agonistas de A1AR u otros agentes que estimulan la contracción del músculo AP como se describe en este documento, se contempla que uno pueda limitar o reducir la caída del cabello en tales condiciones.

30 En un aspecto, la condición de que al menos un folículo piloso esté bajo tensión es el cepillado o peinado. En consecuencia, la tecnología descrita en el presente documento se refiere a un método para reducir la caída del cabello durante el cepillado o el peinado. Como se usa en el presente documento, el término "reducción de la caída del cabello" significa que la cantidad de caída del cabello de un sujeto se reduce en al menos el 5 %, al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 % o más, en comparación con lo que se esperaría en ausencia del método. Un agonista de A1AR u otro agente que estimula la contracción del músculo AP puede estar presente en el cepillo o peine utilizado para el cepillado o peinado. En una realización, el agonista de A1AR u otro agente se puede aplicar al cepillo o peine antes del cepillado o peinado, por ejemplo, en forma de un líquido, gel, crema o spray. En una realización, el cepillo o el peine pueden dispensar el A1ARA u otro agente.

35 Los agentes que promueven la contracción del músculo AP pueden administrarse opcionalmente por iontoforesis, que utiliza un campo eléctrico para impulsar el paso de agentes iónicos o fármacos a la piel. Como ejemplo, la iontoforesis se ha utilizado para administrar agentes como la fenilefrina a la piel para estimular la contracción del músculo AP (véase, por ejemplo, Siepmann et al., Neurology, 25 de abril de 2012; 78 (Meeting Abstracts 1): P05.197). Por lo tanto, en una realización, un cepillo o peine puede incorporar un dispositivo de iontoforesis, que puede dispensar el A1ARA u otro agente y/o usarse para la administración transdérmica del agente o agentes. El dispositivo de iontoforesis puede comprender uno o más contactos metálicos. Opcionalmente, el dispositivo de iontoforesis puede comprender uno o más compartimentos para contener el agonista de A1AR u otro agente o agentes.

40 En otro aspecto, la condición en la que al menos un folículo piloso está bajo tensión es un procedimiento cosmético relacionado con el cabello. En consecuencia, la tecnología descrita en el presente documento se refiere a un método para reducir la caída del cabello durante un procedimiento cosmético relacionado con el cabello. Los ejemplos de procedimientos cosméticos relacionados con el cabello incluyen, pero no se limitan a, cepillado, trenzado, alisado y combinaciones de los mismos.

45 En otro aspecto, la condición en la que al menos un folículo piloso está bajo tensión es la tricotilomanía, un trastorno

caracterizado por la necesidad compulsiva de arrancarse el cabello. Por consiguiente, en la medida en que aumentar la fuerza requerida para eliminar el cabello pueda ayudar a contrarrestar la pérdida de cabello debido a esta condición, la estimulación de la contracción del músculo AP como se describe en este documento puede proporcionar un método para reducir la pérdida de cabello.

5

#### *Estimulación eléctrica*

En otra realización de la invención, el músculo AP puede contraerse mediante estimulación eléctrica en el cuero cabelludo o la dermis del cráneo. La estimulación eléctrica puede controlarse, por ejemplo, mediante una unidad contenida en un cepillo o un peine, o, por ejemplo, incluida en una extensión del cabello. En algunas realizaciones, la unidad de control puede contener un acelerómetro para detectar el tiempo óptimo para contraer los músculos AP en función de la postura del sujeto o el cabello del sujeto. En algunas realizaciones, un medidor de tensión u otro medidor de fuerza unido a una porción de una extensión del cabello puede probar la fuerza que tira del cabello del paciente. Entonces, el estimulador eléctrico podría variar la cantidad de corriente, voltaje u otro componente de la estimulación eléctrica aplicada para variar la fuerza de la contracción del músculo liso en función de la cantidad de fuerza que tira del cabello en un momento determinado. En otras realizaciones, la unidad de control puede suministrar una cantidad de corriente convencional al cabello para alcanzar el umbral eléctrico para la contracción del músculo AP. Esto puede minimizar ventajosamente la cantidad de corriente que se aplica al cuero cabelludo en general y la cantidad de electricidad. En consecuencia, una ventaja de utilizar la estimulación eléctrica para contraer el músculo es que la fuerza de la contracción puede variar en consecuencia.

Los ejemplos de la aplicación de fuerzas eléctricas para contraer los músculos AP se describen, por ejemplo, en la publicación de patente de EE. UU. US2013/0199348 publicada el 8 de agosto de 2013, titulada Pilomotor Effect Stimulating Device and Method. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el voltaje o la amplitud de la señal aplicada al cuero cabelludo puede estar en el rango de 35 a 75 voltios, de 25 a 50 voltios, de 10-30 voltios u otros rangos adecuados para alcanzar el umbral de contracción muscular. La corriente aplicada al cuero cabelludo por un dispositivo como el desvelado en el presente documento, en algunas realizaciones, preferiblemente puede ser del orden de microamperios para evitar la electrocución del usuario. Se puede aplicar una frecuencia de 10 KHz a 15 KHz, o una frecuencia más baja o más alta. En algunas realizaciones, la longitud del pulso aplicada será de 1 a 50 milisegundos, de 1 a 100 milisegundos u otras longitudes adecuadas para contraer el músculo AP o cualquier otra cantidad de corriente pilomotor efectiva. En algunas realizaciones, una unidad de control activará automáticamente la estimulación eléctrica a intervalos aleatorios que son suficientes para mantener el músculo AP relativamente contraído. En otras realizaciones, los pulsos estarán lo suficientemente espaciados para permitir que el músculo AP se relaje entre pulsos.

35

La divulgación también se refiere a un dispositivo para el aumento del cabello y la prevención de la alopecia por tracción que comprende: un dispositivo de aumento del cabello; y un dispositivo de estimulación eléctrica conectado al dispositivo de aumento del cabello, comprendiendo el dispositivo de estimulación eléctrica: una batería; una memoria; un generador de estimulación eléctrica; una sonda de cuero cabelludo en comunicación eléctrica con el generador de estimulación eléctrica para aplicar un estímulo eléctrico; y un controlador en comunicación con la batería, la memoria y la estimulación eléctrica y la memoria en la que el controlador ordena al generador de estímulo eléctrico que produzca una cantidad efectiva de estímulo eléctrico pilomotor. En ciertas realizaciones, la cantidad efectiva de estímulo eléctrico pilomotor está entre 10 y 100 voltios, o entre 10 y 15 kHz. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de estímulo eléctrico pilomotor se aplica durante 1 a 100 milisegundos. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de estímulo eléctrico pilomotor se aplica periódicamente con períodos de descanso lo suficientemente largos como para permitir que el músculo AP se relaje entre estímulos. En otras realizaciones, la cantidad efectiva de estímulo eléctrico pilomotor se aplica periódicamente con períodos de descanso lo suficientemente cortos como para evitar que el músculo AP se relaje entre estímulos. El dispositivo de aumento del cabello puede ser cualquier producto que, cuando se aplica al cabello, ejerce una fuerza de tracción sobre el cabello. Por ejemplo, el dispositivo de aumento del cabello puede ser una extensión del cabello, un postizo o un pasador.

50

En algunas realizaciones, se puede conectar una sonda o puntas eléctricas a una extensión del cabello u otra pieza de cabello que administre la carga al cuero cabelludo. En algunas realizaciones, la sonda se puede conectar a una unidad de control con un interruptor de encendido, un procesador y una memoria con firmware u otras instrucciones para software para administrar los pulsos deseados. Las diferentes unidades de control pueden contener circuitos y algoritmos más avanzados para procesar datos de acelerómetro o fuerza y variar el estímulo eléctrico en consecuencia. En algunas realizaciones, la sonda se puede conectar a cualquier porción de un postizo de cabello usando cualquier aparato y método adecuados.

60

#### *Otros agentes o enfoques para contraer el músculo liso*

Se pueden usar otros agentes o enfoques para contraer el músculo liso para la prevención o el tratamiento de la alopecia, por ejemplo, alopecia por tracción. Como se ha señalado anteriormente, cualquier agente o tratamiento que estimule la contracción del músculo AP tiene un uso potencial en los métodos de tratamiento, reducción o prevención de la alopecia como se describe en el presente documento.

65

En una realización, el músculo liso puede contraerse estimulando o activando un receptor del frío. Se puede estimular un receptor del frío, por ejemplo, activando el canal TRPM8. Los ejemplos de agentes que pueden estimular un receptor del frío incluyen, entre otros, mentol e icilina. Las composiciones y métodos para estimular un receptor del frío se desvelan, por ejemplo, en Patente de Estados Unidos 4.034.109.

5 Cuando el músculo AP es servido por o asociado con fibras noradrenérgicas y un sistema colinérgico, pueden usarse agentes que estimulan la liberación de transmisores de estos sistemas para estimular la contracción del músculo AP. Por lo tanto, para su uso en los métodos y composiciones descritos en el presente documento no solo se contemplan agonistas adrenérgicos alfa 1, sino también agonistas colinérgicos, que incluyen, pero no se limitan a, acetilcolina y otros neurotransmisores que estimulan la contracción del músculo liso.

15 El receptor adrenérgico alfa 1 es un receptor acoplado a proteína G. También pueden usarse agonistas de otros receptores acoplados a proteínas G (por ejemplo, el receptor adrenérgico alfa 2) para estimular la contracción del músculo liso. Los ejemplos de agonistas de los receptores adrenérgicos alfa 2 incluyen, pero no se limitan a, 4-NEMD, 7-Me-marsanidina, agmatina, apraclonidina, brimonidina, clonidina, detomidina, dexmedetomidina, fadolmidina, guanabenz, guanfacina, lofexidina, marsanidina, medetomidina, metanfetamina, mivazerol, rilmenidina, romifidina, talipexol, tizanidina, tolonidina, xilazina y xilometazolina. Como se ha señalado anteriormente, en la medida en que sería desventajoso administrar estos u otros agentes sistémicamente, se pueden administrar en una formulación que permita la absorción por el músculo AP en la dermis pero limite la absorción sistémica.

20 En una realización, se contempla la halostaquina (también conocida como N-metilfeniletanolamina) para su uso como agente terapéutico en los métodos y composiciones descritos en el presente documento para estimular la contracción del músculo liso.

25 Cabe señalar que los agonistas descritos en el presente documento también abarcan sus sales inorgánicas u orgánicas. Las sales representativas incluyen sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, succinato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares.

30 Cabe señalar que se pueden usar combinaciones de los métodos y agentes anteriores para promover la contracción del músculo liso.

#### *Tratamiento del acné*

35 Las composiciones descritas en el presente documento también se pueden usar para el tratamiento del acné. Se sabe que la contracción del músculo AP juega un papel en la secreción del sebo (véase Mahfouz et al., J. Egypt wom. Dermatol. Soc. 2005, 2, 25-29). Las composiciones se pueden aplicar en forma de loción, crema, aerosol o toallita. Las composiciones se pueden usar en combinación con peróxido de benzoilo u otros medicamentos tópicos para el tratamiento del acné.

40 Los diversos métodos y técnicas descritos anteriormente proporcionan varias formas de llevar a cabo la invención. Naturalmente, debe entenderse que no necesariamente pueden lograrse todos los objetivos o ventajas descritos de acuerdo con cualquier realización particular descrita en el presente documento. Por lo tanto, por ejemplo, los expertos en la materia reconocerán que los métodos pueden realizarse de una manera que logre u optimice una ventaja o grupo de ventajas como se enseña en el presente documento sin necesariamente alcanzar otros objetivos o ventajas como se enseña o sugiere en el presente documento. En el presente documento se mencionan una variedad de alternativas. Debe entenderse que algunas realizaciones incluyen específicamente una, otra o varias características, mientras que otras excluyen específicamente una, otra o varias características, mientras que otras mitigan una característica particular mediante la inclusión de una, otra o varias características ventajosas.

50 Además, el experto en la materia reconocerá la aplicabilidad de diversas características de diferentes realizaciones. De manera similar, los diversos elementos, características y etapas discutidos anteriormente, así como otros equivalentes conocidos para cada elemento, característica o etapa, se pueden emplear en diversas combinaciones por un experto en esta técnica para realizar los métodos de acuerdo con los principios descritos en el presente documento. Entre los diversos elementos, características y etapas, en diversas realizaciones algunos se incluirán específicamente y otros se excluirán específicamente.

60 Aunque la solicitud se ha desvelado en el contexto de ciertas realizaciones y ejemplos, los expertos en la materia entenderán que las realizaciones de la solicitud se extienden más allá de las realizaciones desveladas específicamente a otras realizaciones y/o usos alternativos y modificaciones y equivalentes de las mismas.

65 La mención de rangos de valores en el presente documento solo pretende servir como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del rango. A menos que se indique lo contrario en este documento, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en este documento. Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y

todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado con respecto a ciertas realizaciones en el presente documento tiene la intención meramente de ilustrar mejor la solicitud y no plantea una limitación en el alcance de la solicitud reivindicada de otro modo. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicativo de ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la solicitud.

5 En este documento se describen ciertas realizaciones de esta solicitud. Las variaciones en esas realizaciones serán evidentes para los expertos en la materia al leer la descripción anterior. Se contempla que los expertos puedan emplear tales variaciones según sea apropiado, y la solicitud se puede poner en práctica de otra manera distinta a la descrita específicamente en el presente documento. Por consiguiente, muchas realizaciones de esta solicitud incluyen todas las modificaciones y equivalentes de la materia mencionada en sus reivindicaciones adjuntas según lo permitido por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos está incluida en la solicitud, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

15 Todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones de solicitudes de patentes y otro material, como artículos, libros, memorias descriptivas, publicaciones, documentos, cosas y/o similares, a los que se hace referencia en este documento, se incorporan en el presente documento en su totalidad por esta referencia para todos los fines, con excepción de cualquier historial de enjuiciamiento asociado con el mismo, cualquiera de los mismos que sea inconsistente con o en conflicto con el presente documento, o cualquiera de los mismos que pueda tener un efecto limitante en cuanto al alcance más amplio de las reivindicaciones asociadas actualmente o más tarde con el presente documento. A modo de ejemplo, si hubiera alguna inconsistencia o conflicto entre la descripción, la definición y/o el uso de un término asociado con cualquiera de los materiales incorporados y el asociado con el presente documento, prevalecerá la descripción, definición y/o el uso del término en el presente documento.

## 25 Ejemplos

### Ejemplo 1: HCl de oximetazolina al 0,1 %, 0,2 %, 0,5 % en peso

30 Se realizó un estudio para evaluar la dosificación de la solución tópica de oximetazolina requerida para provocar el reflejo pilomotor del músculo piloerector del cabello. Cinco sujetos participaron en el estudio. Se usaron tres formulaciones: Fórmula A: Solución de clorhidrato de oximetazolina tópica al 0,1 %; Fórmula B: Solución de clorhidrato de oximetazolina tópica al 0,2 %; Fórmula C: Solución tópica de clorhidrato de oximetazolina al 0,5 %.

35 El estudio se realizó durante 3 días. El día 1, los sujetos recibieron instrucciones para aplicar la Fórmula A en su brazo. El día 2, los sujetos recibieron instrucciones para aplicar la Fórmula B en su brazo. El día 3, los sujetos recibieron instrucciones para aplicar la Fórmula C en su brazo. Se aplicaron 0,1 ml de cada fórmula usando un dispensador de dosificación medida en cada brazo. La Tabla 1 resume los hallazgos de este estudio.

Sujeto n.º	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C
1	NR	NR	R
2	NR	NR	R
3	NR	NR	R
4	NR	NR	R
5	NR	NR	R

R = Responde, es decir, piel de gallina; NR = No responde

Tabla 1: Estudio de oximetazolina

40 La solución tópica de oximetazolina al 0,5 % (Fórmula C) provocó una respuesta clínica en todos los sujetos, mientras que las formulaciones del 0,1 % y el 0,2 % (Fórmula A y B) no lograron obtener una respuesta. Con la solución de oximetazolina tópica al 0,5 %, la respuesta en la contracción del músculo arrector-pilomotor se obtuvo aproximadamente en 1 hora y duró más de 8 horas.

45 Debido al efecto de acción prolongada de la oximetazolina, puede ser beneficioso aplicarla una vez al día, cada dos días, o según sea necesario antes de los procedimientos mecánicos que pueden ejercer fuerzas de depilación sobre los folículos pilosos.

### 50 Ejemplo 2: HCl de fenilefrina al 5,0 %, 7,5 %, 10 % en peso

55 Se realizó un estudio para evaluar la dosis de solución tópica de fenilefrina requerida para provocar el reflejo pilomotor del músculo piloerector del cabello. Cinco sujetos participaron en el estudio. Se usaron tres formulaciones: Fórmula A: Solución tópica de clorhidrato de fenilefrina al 5,0 %; Fórmula B: Solución tópica de clorhidrato de fenilefrina al 7,5 %; Fórmula C: Solución tópica de clorhidrato de fenilefrina al 10,0 %.

El estudio se realizó durante 3 días. El día 1, los sujetos recibieron instrucciones para aplicar la Fórmula A en su brazo. El día 2, los sujetos recibieron instrucciones para aplicar la Fórmula B en su brazo. El día 3, los sujetos

recibieron instrucciones para aplicar la Fórmula C en su brazo. Se aplicaron 0,1 ml de cada fórmula usando un dispensador de dosificación medida en cada brazo. La Tabla 2 resume los hallazgos de este estudio.

Sujeto n.º	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C
1	NR	NR	R
2	NR	NR	R
3	NR	NR	R
4	NR	NR	R
5	NR	NR	R

R = Responde, es decir, piel de gallina; NR = No responde

Tabla 2: Estudio de fenilefrina-1

5 La solución tópica de fenilefrina al 10,0 % (Fórmula C) provocó una respuesta clínica en todos los sujetos, mientras que las formulaciones del 5,0 % y del 7,5 % (Fórmula A y B) no lograron obtener una respuesta. Con la solución de fenilefrina tópica al 10,0 %, la respuesta en la contracción del músculo arrector-pilomotor se obtuvo en aproximadamente 20-30 minutos y duró más de 3 horas.

10 Debido al efecto de acción más duradera de la fenilefrina en comparación con la oximetazolina, puede ser beneficioso aplicarla según sea necesario antes de los procedimientos mecánicos que pueden ejercer fuerzas de depilación sobre los folículos pilosos.

### 15 Ejemplo 3: HCl de fenilefrina al 10 % en peso

En otro estudio, se usó el 10,0 % de clorhidrato de fenilefrina para evaluar el uso de la solución tópica de clorhidrato de fenilefrina como nuevo fármaco para la prevención/reducción de la pérdida de cabello debido a la tracción mecánica. Los participantes incluidos en el estudio eran sujetos femeninos de entre 18 y 60 años que frecuentemente usan prácticas traumáticas para el cuidado del cabello, como trenzas apretadas, pañuelos en la cabeza, coletas, extensiones, rizadores para el cabello, postizos para el cabello y aparatos de peinado con calefacción, como secadores, alisadores, fijadores de calor y rizadores. Los sujetos excluidos fueron aquellos que experimentaron hipertensión no controlada, aquellos que estaban embarazadas o en período de lactancia, aquellos que fueron diagnosticados con patrón de pérdida de cabello o aquellos que experimentaron otra pérdida de cabello junto con el patrón femenino de pérdida de cabello. En total, quince mujeres, de 24 a 40 años, participaron en el estudio.

El estudio se realizó durante 4 días. El día 1, los sujetos recibieron instrucciones para lavarse el cabello. El día 2, los sujetos recibieron instrucciones para aplicar 1 ml de solución placebo que contenía el vehículo y el área objetivo del cepillo después de 30 minutos. El cepillado se realizó en el cabello frontal con un cepillo regular de 8 x 10 cm. El día 3, los sujetos recibieron nuevamente instrucciones para lavarse el cabello. El día 4, los sujetos recibieron instrucciones para aplicar 1 ml de solución de clorhidrato de fenilefrina al 10 % en el área objetivo y cepillarse después de 30 minutos. Las Figuras 2-5 resumen los hallazgos de este estudio.

35 Las Figuras 2 y 3 muestran que la aplicación de la solución de clorhidrato de fenilefrina al 10 % redujo la caída del cabello en el 80 % de las pacientes, en comparación con la solución de placebo que contiene el vehículo, con una reducción promedio de aproximadamente el 42 %. Las Figuras 4 y 5 muestran que el umbral de fuerza depilatoria para arrancar los folículos pilosos después de la aplicación tópica de clorhidrato de fenilefrina al 10 % aumentó en aproximadamente un 172 %. Por lo tanto, hay una reducción significativa de la pérdida de cabello por tracción mecánica y un aumento de la fuerza depilatoria después de la aplicación tópica de clorhidrato de fenilefrina al 10 %. Este novedoso estudio demuestra la utilidad de los agonistas de  $\alpha 1$ -AR en el tratamiento de la alopecia por tracción y la pérdida excesiva de cabello como resultado de los procedimientos cosméticos mecánicos.

### 45 Ejemplo 4: HCl de sinefrina al 40 %, 50 % en peso

Se realizó un estudio para evaluar la dosificación de solución de sinefrina tópica requerida para provocar el reflejo pilomotor del músculo piloerector del cabello. Cinco sujetos premenopáusicas participaron en el estudio. Se usaron dos formulaciones: Fórmula A: Solución tópica de clorhidrato de sinefrina al 40 %; Fórmula B: Solución tópica de clorhidrato de sinefrina al 50 %. En ambas soluciones, la sinefrina estaba presente en aproximadamente una mezcla racémica de HCl de (+/-)sinefrina.

El estudio se realizó durante 2 días. El día 1, los sujetos recibieron instrucciones para aplicar la Fórmula A en su brazo. El día 2, los sujetos recibieron instrucciones para aplicar la Fórmula B en su brazo. Se aplicaron 0,1 ml de cada fórmula usando un dispensador de dosificación medida en cada brazo. La Tabla 3 resume los hallazgos de este estudio.

Sujeto n.º	Fórmula A	Fórmula B
1	NR	R
2	NR	R
3	NR	R
4	NR	NR
5	NR	R

Tabla 3: Estudio de sinefrina

5 La solución tópica de clorhidrato de sinefrina al 50 % (Fórmula B) provocó una respuesta clínica en 4 de 5 sujetos, mientras que la Fórmula A no logró obtener una respuesta.

### Ejemplo 5: Fenilefrina

10 Se reclutaron mujeres de entre 18 y 40 años para estudiar el efecto de la fenilefrina aplicada tópicamente, un agonista selectivo de  $\alpha$ 1-AR, sobre la fuerza de depilación y la caída del cabello durante los procedimientos cosméticos. En el estudio ciego, el 80 % de los sujetos demostraron una reducción de la caída en los días en que usan fenilefrina en comparación con los días en que usan una solución de placebo. La reducción promedio en la pérdida de cabello fue aproximadamente del 42 %. Además, el umbral de fuerza requerido para la depilación aumentó en aproximadamente un 172 % después de la aplicación tópica de fenilefrina. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que demuestra la utilidad de los agonistas de  $\alpha$ 1-AR en el tratamiento de la alopecia por tracción y la caída del cabello durante los procedimientos cosméticos.

### MÉTODOS

20 Pacientes: Quince mujeres, de 18 a 40 años, fueron incluidas en el estudio. Los sujetos fueron reclutados en base a su uso frecuente de prácticas traumáticas para el cuidado del cabello, como trenzas apretadas, pañuelos en la cabeza, coletas, extensiones, rulos, postizos para el cabello y aparatos de peinado con calefacción, como secadores de pelo, planchas, planchas de calor y rizadores. Los sujetos con hipertensión no controlada, que estaban embarazadas o en período de lactancia, habían sido diagnosticadas con patrón de pérdida de cabello o con otra pérdida de cabello junto con el patrón de pérdida de cabello femenino fueron excluidas del estudio. Antes de iniciar el estudio, se probó la eficacia de la solución de fenilefrina al 10 % aplicando una pequeña alícuota (50  $\mu$ l) de la solución en el antebrazo de tres sujetos. La piloerección y la palidez fueron visibles después de 30 minutos; el efecto duró aproximadamente 2-3 horas.

30 Caída del cabello: para medir la pérdida de cabello durante los procedimientos cosméticos, se diseñó un protocolo de 4 días. El primer día, las pacientes recibieron instrucciones para lavarse el cabello y usar productos y procedimientos de peinado como lo harían normalmente. El segundo día, se indicó a las pacientes que no se lavaran el cabello y que aplicaran 0,5 ml de una solución de placebo, que solo contenía un vehículo, en el área frontal del cuero cabelludo en un área objetivo de 8 x 10 cm<sup>2</sup>. Las pacientes recibieron instrucciones de esperar 45 minutos, después de lo cual, se cepillaron el cabello 20 veces desde la parte frontal del cuero cabelludo hasta la parte inferior de la cabeza con un cepillo nuevo. Después del procedimiento, los cepillos se sellaron en una bolsa de plástico. El tercer día, se instruyó a las pacientes para que se lavaran el cabello y usaran productos y procedimientos de peinado como lo harían normalmente. El cuarto día, las pacientes repitieron los procedimientos del día dos; solo se aplicaron 0,5 ml de una solución de fenilefrina al 10 % en el área objetivo. Después de cada procedimiento clínico, el investigador contó los cabellos recogidos en cada cepillo. Se usó un nuevo cepillo para cada procedimiento.

#### Fuerza de depilación:

45 Para evaluar el efecto de un agonista  $\alpha$ 1-AR aplicado tópicamente sobre la fuerza requerida para arrancar los cabellos del cuero cabelludo, se utilizó un dinamómetro de resorte manual o "tricotilómetro" (8). El tricotilómetro registra el umbral de fuerza máxima, en gramos, requerido para arrancar un solo cabello del cuero cabelludo; el rendimiento y la varianza estadística del instrumento se han informado previamente (8-10). Las mediciones de fuerza se realizaron utilizando el tricotilómetro sobre 10 sujetos. El área frontal del cuero cabelludo se dividió en dos áreas de 8 x 10 cm<sup>2</sup>. En el lado derecho se aplicaron 0,5 ml de un vehículo placebo. En el lado izquierdo, se aplicaron 0,5 ml de una solución de fenilefrina al 10 %. Después de 45 minutos, se arrancaron diez cabellos de cada una de las áreas objetivo con el tricotilómetro.

### RESULTADOS

55 Después de tabular los datos de 15 sujetos estudiados en el experimento de caída del cabello (Tabla 1), encontramos una disminución en la pérdida de cabello en 12 de 15 pacientes (80 %) en el área objetivo después de la aplicación de una solución de fenilefrina al 10 % en comparación con la pérdida de cabello en el área objetivo después de la aplicación de una solución placebo. La reducción en la pérdida de cabello varió del 9 % al 100 %, con



una reducción promedio del 42 %.

Tabla 1:

Paciente n.º	Número de cabellos eliminados con un cepillo		
	Placebo	PE al 10 %	Reducción
1	35	16	54 %
2	3	0	100 %
3	10	10	0 %
4	14	8	43 %
5	28	17	39 %
6	31	11	65 %
7	3	2	33 %
8	12	6	50 %
9	5	2	60 %
10	35	32	9 %
11	28	8	71 %
12	2	2	0 %
13	7	7	0 %
14	8	2	75 %
15	7	5	29 %
		Promedio:	42 %

- 5 Tabla 1. Número de cabellos eliminados con un cepillo después de la aplicación de fenilefrina al 10 % (PE al 10 %) o placebo:

Las mediciones del umbral de la fuerza de depilación en 10 sujetos mostraron mejoras similares (Tabla 2). El umbral de la fuerza de depilación sobre los folículos pilosos del cuero cabelludo aumentó un 172 % en promedio (rango: del 5 % al 462 %) después de la aplicación de una solución tópica de fenilefrina al 10 %.

10

Tabla 2:

Paciente n.º	Fuerza para la depilación (gramos)		
	Placebo	PE al 10 %	Incremento
1	2,6 (2,6)	13,0 (6,6)	400 %
2	16,6 (2,7)	24,8 (2,9)	49 %
3	15,2 (2,4)	34,8 (2,9)	129 %
4	6,8 (6,4)	26,0 (7,9)	282 %
5	2,6 (1,5)	14,6 (4,8)	462 %
6	18,0 (3,2)	23,6 (11,1)	31 %
7	17,6 (4,4)	18,4 (2,3)	5 %
8	14,6 (4,2)	20,4 (4,6)	40 %
9	11,2 (5,9)	22,0 (5,5)	96 %
10	9,4 (4,8)	30,2 (8,3)	221 %
		Promedio:	172 %

- 15 Tabla 2. Gramos de fuerza requeridos para la depilación después de la aplicación de fenilefrina al 10 % (PE al 10 %) o placebo. Cada punto de los datos es el promedio de 10 pelos arrancados [promedio (estándar)].

#### DISCUSIÓN:

En la actualidad, muchas personas usan varios procedimientos mecánicos para el cabello, lo que resulta en una mayor fuerza traumática sobre los folículos pilosos y produce alopecia por tracción. Cada folículo piloso en la piel humana contiene un músculo piloerector, que expresa los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  ( $\alpha_1$ -AR). La estimulación del músculo piloerector con el agonista  $\alpha_1$ -AR provoca la contracción del músculo, lo que puede proporcionar una fuerza contraria para resistir la depilación de los folículos pilosos. En este experimento, demostramos que una solución al 10 % de fenilefrina, un agonista selectivo de  $\alpha_1$ , podía inducir una piloerección en el cuero cabelludo que reducía la caída del cabello y aumentaba la fuerza umbral para la depilación.

25

#### Ejemplo 6: Extracto de naranja amarga

El extracto de naranja amarga natural altamente purificado (más del 90 %) de *Citrus aurantium* se probó al 25 % y al 12,5 % en una solución tampón a pH 5,2 en los brazos de cuatro sujetos para determinar la respuesta de piloerección. La dosificación del 12,5 % no logró obtener una respuesta. La solución al 25 % provocó una respuesta. La respuesta apareció después de unos 15-30 minutos. La piloerección duró 3-4 horas.

30

#### Referencias

35

1. Ozçelik D. Extensive traction alopecia attributable to ponytail hairstyle and its treatment with hair transplantation. *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29(4): 325-327.
2. Hjorth N. Traumatic marginal alopecia; a special type: alopecia groenlandica. *Br J Dermatol* 1957; 69(9): 319-322.
- 5 3. Khumalo NP, Jessop S, Gumedze F, Ehrlich R. Determinants of marginal traction alopecia in African girls and women. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(3): 432-438.
4. Hellmann K. The isolated pilomotor muscles as an in vitro preparation. *J Physiol* 1963; 169: 603-620.
5. Siepmann T, Gibbons CH, Illigens BM, Lafo JA, Brown CM, Freeman R. Quantitative pilomotor axon reflex test: a novel test of pilomotor function. *Arch Neurol* 2012; 69(11): 1488-1492.
- 10 6. Lewis T, Marvin HM. Observations upon a pilomotor reaction in response to faradism. *J Physiol* 1927; 64(1): 87-106.
7. Piascik MT, Perez DM. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(2): 403-410.
- 15 8. Wyness LA, McNeill G, Prescott GL. Trichotillometry: the reliability and practicality of hair pluckability as a method of nutritional assessment. *Nutr J* 2007; 6: 9.
9. Chase ES, Weinsier RL, Laven GT, Krumdieck CL. Trichotillometry: the quantitation of hair pluckability as a method of nutritional assessment. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(10): 2280-2286.
- 20 10. Smelser DN, Smelser NB, Krumdieck CL, Schreeder MT, Laven GT. Field use of hair epilation force in nutrition status assessment. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 342-346.

## REIVINDICACIONES

1. Un agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para su uso en el tratamiento o prevención de la alopecia por tracción que comprende aplicar una composición que comprende una cantidad pilomotorica eficaz de un agonista del receptor adrenérgico alfa 1 tópicamente a una porción de piel en la cabeza que incluye al menos un folículo piloso,  
5 en la que la composición comprende un agonista de receptor adrenérgico alfa 1 que es sinefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. El agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para el uso de la reivindicación 1, en el que al menos un folículo piloso está bajo tensión  
10 o  
la porción de piel está en riesgo de desarrollar alopecia por tracción.
3. El agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para el uso de la reivindicación 1, en el que la sinefrina está presente en la composición en una concentración del 5 % al 60 % en peso.  
15
4. El agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para el uso de la reivindicación 1, en el que la composición comprende el enantiómero I de sinefrina que es R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol y tiene menos del 10 % en peso de otros enantiómeros de sinefrina, en el que preferiblemente el R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol está presente en la composición del 20 % al 40 % en peso.  
20
5. Un agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para su uso en un método para reducir la caída del cabello debido a la tracción mecánica que implica actos de cepillado, peinado o ducha, el que método comprende aplicar una composición que comprende una cantidad eficaz pilomotorica de un agonista del receptor adrenérgico alfa 1 que es sinefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, tópicamente a una porción de piel en la cabeza que incluye al menos un folículo piloso.  
25
6. El agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para el uso de la reivindicación 5, en el que la composición se aplica a la piel antes del cepillado o peinado  
30 o  
en el que al menos un folículo piloso está bajo tensión.
7. El agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para el uso de la reivindicación 5, en el que la sinefrina está presente en la composición en una concentración del 5 % al 60 % en peso.  
35
8. El agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para el uso de la reivindicación 5, en el que la composición comprende el enantiómero I de sinefrina que es R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol y tiene menos del 10 % en peso de otros enantiómeros de sinefrina, en el que preferiblemente el R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol está presente en la composición del 20 % al 40 % en peso.  
40
9. Un agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para su uso en un método para aumentar la fuerza depilatoria del cabello para aliviar los efectos debidos a las fuerzas mecánicas que tiran del cabello, el método que comprende aplicar una composición que comprende una cantidad eficaz pilomotorica de un agonista del receptor adrenérgico alfa 1 tópicamente a una porción de piel en la cabeza de una persona que incluye al menos un folículo piloso,  
45 en la que la composición comprende un agonista del receptor adrenérgico alfa 1 que es sinefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.
10. El agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para el uso de la reivindicación 9,  
50 en el que  
antes, durante o después de la aplicación de la composición, la persona se somete a un procedimiento cosmético para el cabello seleccionado del grupo que consiste en trenzado, alisado, fijación de un postizo, unión de una extensión del cabello, o sujeción del cabello en una coleta,  
o  
el agonista del receptor adrenérgico alfa 1 se aplica a la piel una vez al día o dos veces al día.  
55
11. El agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para el uso de la reivindicación 9, en el que la sinefrina está presente en la composición en una concentración del 5 % al 60 % en peso.
12. El agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para el uso de la reivindicación 9, en el que la composición comprende el enantiómero I de sinefrina que es R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol y tiene menos del 10 % en peso de otros enantiómeros de sinefrina, en el que preferiblemente el R-(-)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino) etil] fenol está presente en la composición del 20 % al 40 % en peso.  
60
13. Un agonista del receptor adrenérgico alfa 1 para su uso en la prevención de la alopecia por tracción, uso que comprende:  
65

- 5 aplicar una composición que comprende una cantidad efectiva pilomotora de un agonista del receptor adrenérgico alfa 1 en el cuero cabelludo a un área con un grupo de folículos que experimentarán una fuerza de tracción procedente de un dispositivo de aumento del cabello; y unir el dispositivo de aumento del cabello al grupo de folículos, en el que la composición comprende un agonista del receptor adrenérgico alfa 1 que es sinefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma.
14. Un método cosmético para levantar o erguir el cabello, que comprende la administración tópica a una persona que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de sinefrina.
- 10 15. Sinefrina o una composición que comprende sinefrina, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento o prevención de la alopecia por tracción.

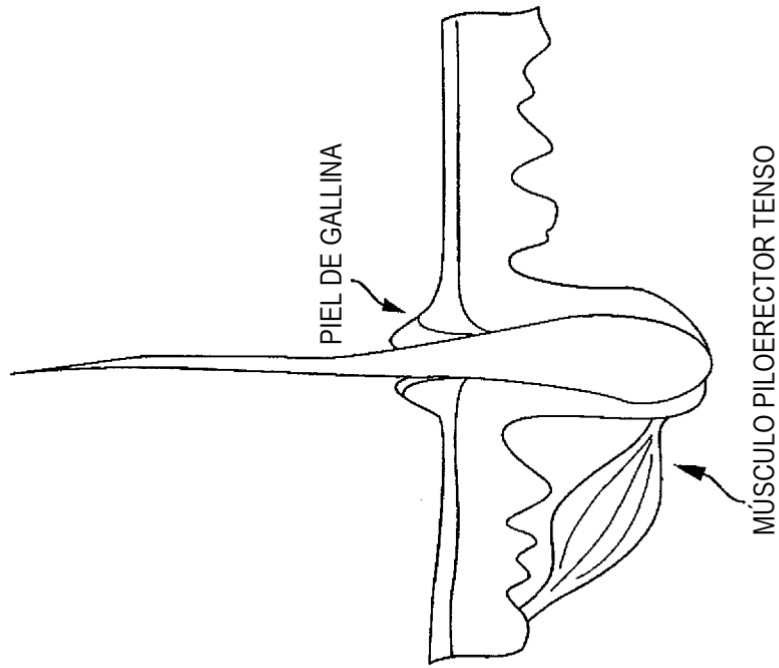


FIG. 1B

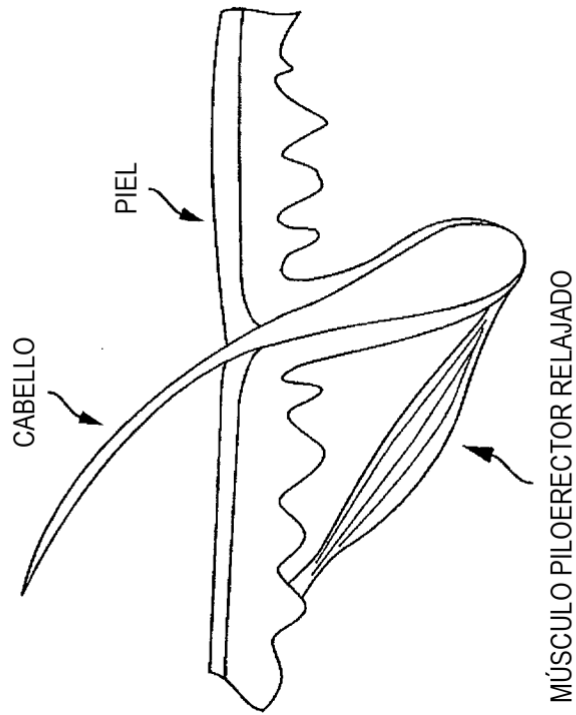


FIG. 1A

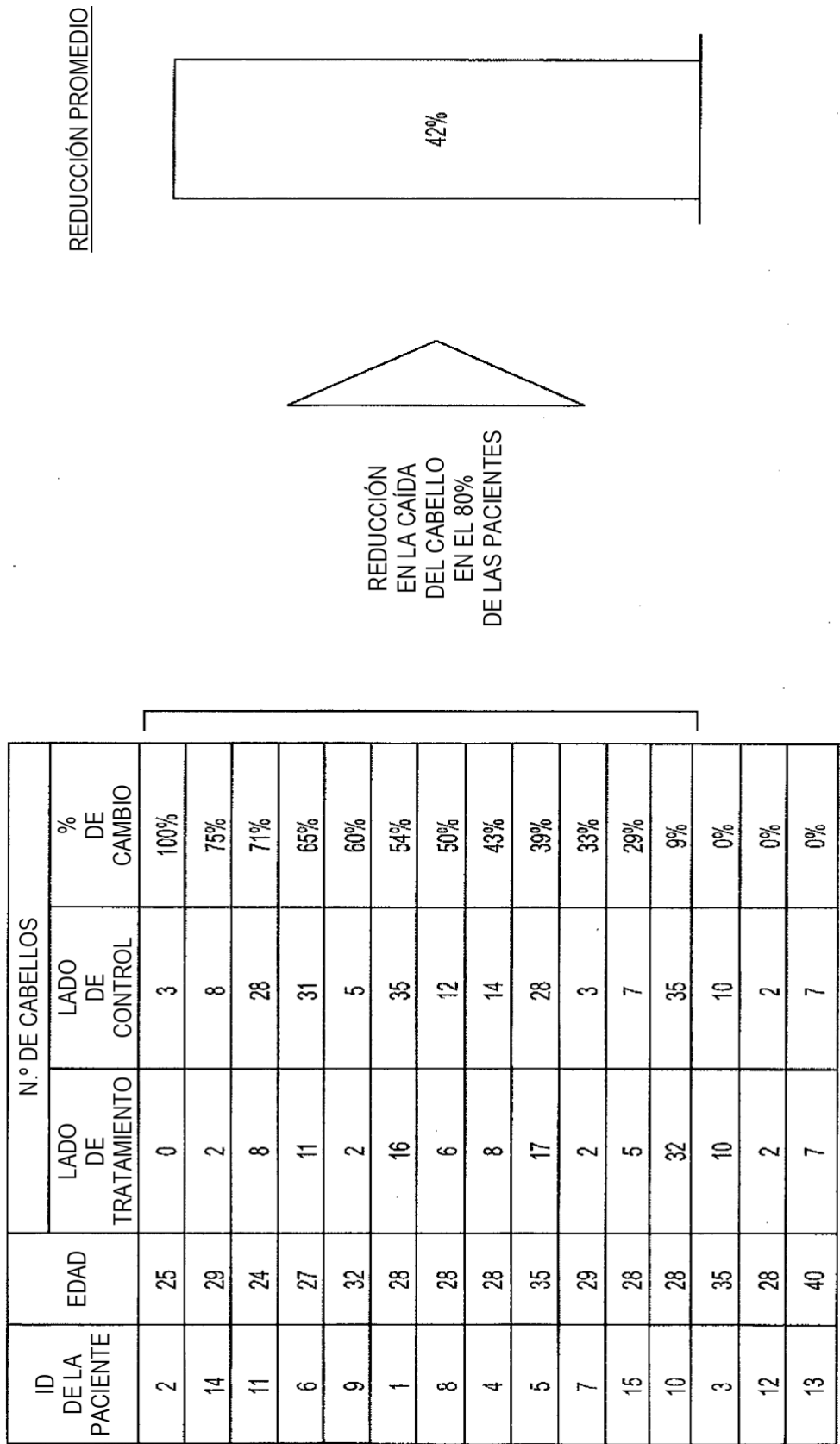


FIG. 2

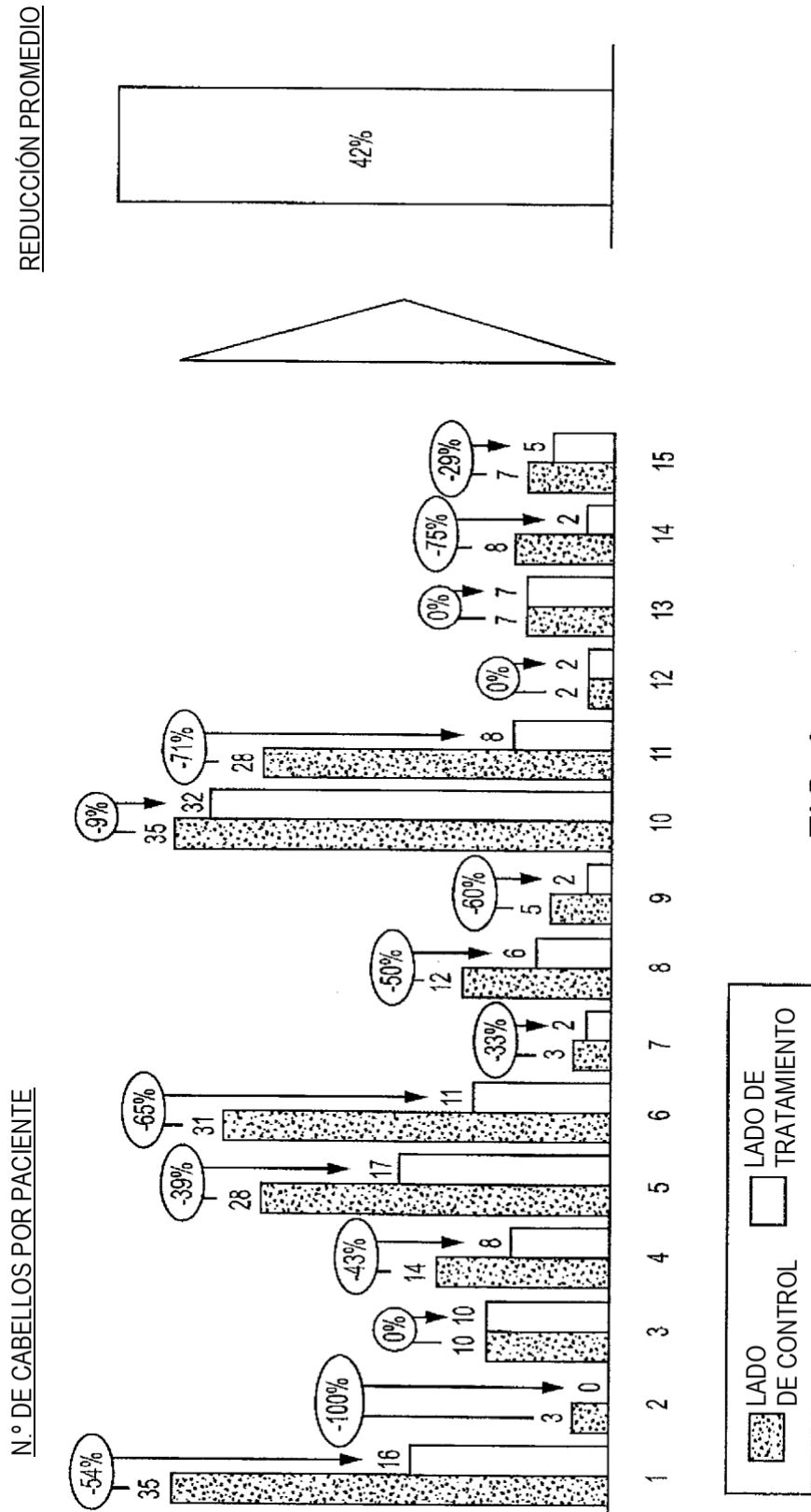


FIG. 3

N.º DE PACIENTE	GRAMOS DE FUERZA [PROM. (EST.)]			INCREMENTO
	EXPERIMENTAL	CONTROL		
5	14,6 (4,8)	2,6 (1,5)		462%
1	13,0 (6,6)	2,6 (2,6)		400%
4	26,0 (7,9)	6,8 (6,4)		282%
10	30,2 (8,3)	9,4 (4,8)		221%
3	34,8 (2,9)	15,2 (2,4)		129%
9	22,0 (5,5)	11,2 (5,9)		96%
2	24,8 (2,9)	16,6 (2,7)		49%
8	20,4 (4,6)	14,6 (4,2)		40%
6	23,6 (11,1)	18,0 (3,2)		31%
7	18,4 (2,3)	17,6 (4,4)		5%

EL UMBRAL DE FUERZA SOBRE  
LOS FOLÍCULOS PILOSOS  
DEL CUERO CABELLUDO DESPUÉS  
DE LA APLICACIÓN TÓPICA  
DE FENILEFRINA AUMENTÓ  
EN APROXIMADAMENTE UN 172%

FIG. 4



GRAMOS DE FUERZA POR PACIENTE [PROM.]

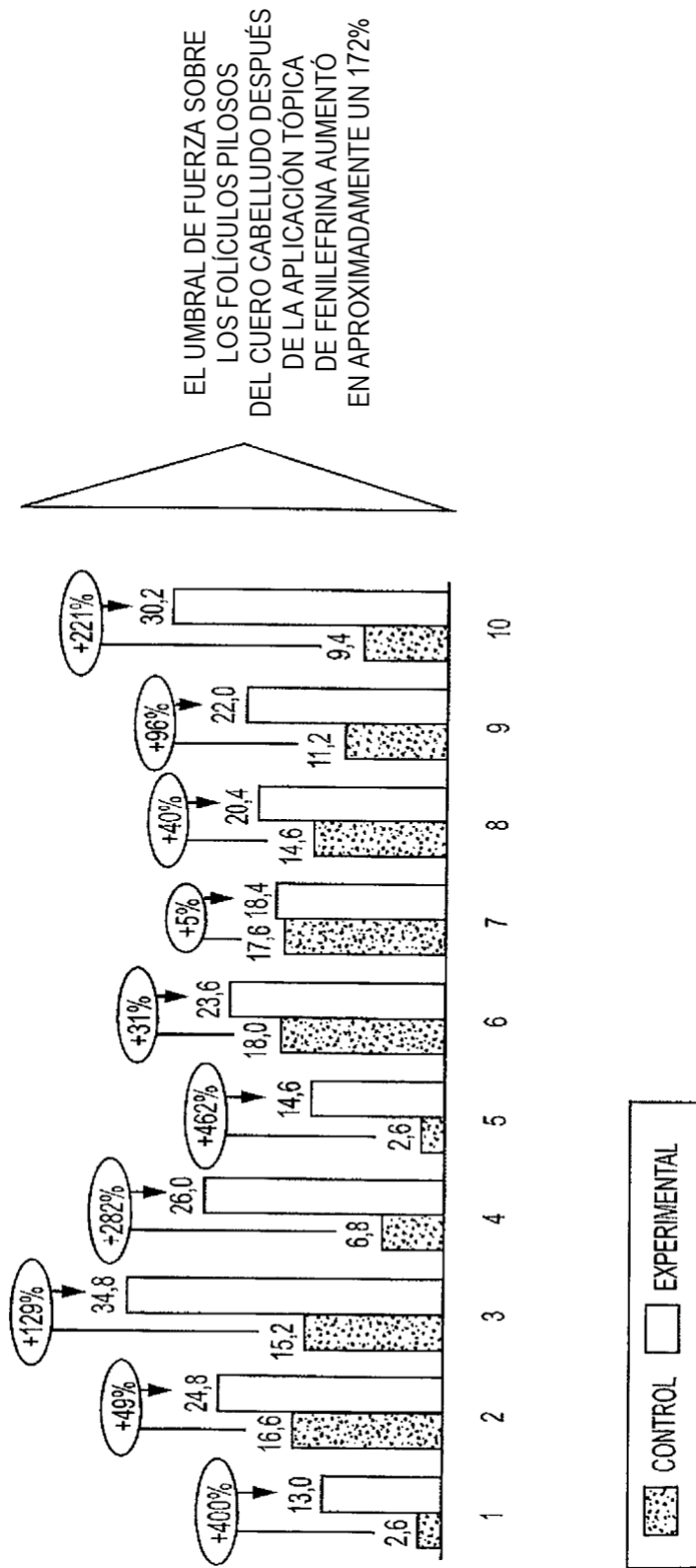


FIG. 5