

ACETATO DE ACETIL SH-HEXAPÉPTIDO-5 AMIDA PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE LA CAÍDA DEL CABELLO Y COMO AGENTE PARA EL CUIDADO DEL CABELLO

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente europea EP21382340.4 presentada el 20 de abril de 2021.

La presente invención se refiere al campo de la farmacia y la cosmética. En particular, se refiere al uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, solo o en combinación con tripéptido-10 citrulina en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que sufre un trastorno de caída del cabello, o como alternativa como agente para el cuidado del cabello en un sujeto que no sufre pérdida de cabello. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y cosméticas que comprenden el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y el tripéptido-10 citrulina.

Estado de la técnica

El cabello es símbolo de vitalidad y salud, así como una característica fundamental de la individualidad e identidad de una persona. El tratamiento del cabello y del cuero cabelludo y, en particular, el tratamiento y prevención de la caída del cabello, seborrea, caspa, dermatitis así como la mejora del grosor o volumen ha sido un problema frecuente de consulta durante muchos años a los dermatólogos, tanto en hombres como en mujeres.

El cabello es un apéndice de la piel que incluye una parte externa, o tallo del cabello, y una parte interna, llamada folículo piloso. Dentro del folículo, se pueden distinguir diferentes partes: la matriz folicular, donde se creará el cabello, y la glándula sebácea que lubricará el tallo en su salida. Cada folículo piloso está sujeto a varios ciclos de crecimiento del cabello. Estos ciclos constan de tres fases distintas: una fase de crecimiento y formación del tallo del cabello (llamada fase anágena), seguido de una fase de regresión basada en la apoptosis celular de la matriz (llamada fase catágena) y, finalmente, un período de descanso del folículo piloso (llamado fase telógena). Resumiendo, el ciclo capilar se divide en 3 fases: la fase anágena (o fase de crecimiento); la fase catágena (donde el crecimiento se ralentiza y el cabello comienza a separarse de la papila dérmica); y la fase telógena (es la fase de caída en la que el pelo es expulsado al exterior).

Las caídas del cabello pueden considerarse "normales" como parte del ciclo de renovación natural del cuerpo. La Academia Estadounidense de Dermatología ha observado que es normal que una persona pierda entre 50 y 100 cabellos cada día. Sin embargo, el trastorno de caída del cabello implica una caída mayor (anormal) del cabello. La caída anormal del cabello comúnmente es causada o inducida por una alteración en los ciclos de crecimiento del cabello debido a una multitud de factores como el impacto de los andrógenos y sus receptores genéticos, cambios en la piel o estrés, entre otras. Estas alteraciones en el ciclo capilar implican principalmente una reducción del número de cabellos en la fase anágena y un aumento del número de cabellos en la fase telógena; así como un acortamiento de la fase anágena. La consecuencia de estas modificaciones del ciclo

hace que el cabello no pueda crecer equilibrado durante el tiempo necesario y entonces, los folículos pilosos se vuelven progresivamente más pequeños y el cabello se vuelve más corto y fino, mientras cae prematuramente.

El crecimiento y la diferenciación de los folículos pilosos posnatales están controlados por interacciones recíprocas entre la papila dérmica y los precursores del pelo epidérmico circundante. La naturaleza molecular de estas interacciones es en gran medida desconocida, pero es probable que impliquen a varias familias de moléculas de señalización, incluyendo activadores e inhibidores, por ejemplo, factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), Noggin (NOG) y proteínas morfogenéticas óseas (BMP). La longitud y el tamaño del cabello dependen del término anágeno de su ciclo capilar. Se ha descrito que algunos factores de crecimiento celular, incluidos VEGF, IGF-1, FGF1 y FGF-5S, inducen la proliferación de células en la matriz, papila dérmica y sistema vascular papilar dérmico. Por otro lado, los factores negativos como FGF-5, TGF- β 1, u otros desconocidos, terminan la fase anágena.

Específicamente, FGF7 (factor de crecimiento de fibroblastos 7), también conocido como factor de crecimiento 7 de unión a heparina, es un miembro de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos con amplias actividades mitogénicas y de supervivencia celular, implicado en una variedad de procesos biológicos, incluido el desarrollo embrionario, el crecimiento celular, la morfogénesis, la reparación tisular, el crecimiento e invasión tumoral. Esta proteína modificó la migración y proliferación de las células endoteliales, así como un factor angiogénico. En particular, FGF7 se expresa a altos niveles durante el ciclo de crecimiento del cabello; mientras que en el ciclo de los folículos pilosos normales, la expresión de FGF-7 dejará de aumentar para evitar el crecimiento excesivo del cabello.

De la misma manera, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) se ha identificado como un factor de crecimiento importante en muchos sistemas biológicos. Recientemente, se ha sugerido que desempeña un papel en la regulación de la proliferación y migración celular durante el desarrollo de los folículos pilosos. IGF1 tiene un papel esencial en el control del ciclo del cabello, así como en la diferenciación del tallo piloso durante el desarrollo de los folículos pilosos. Se ha divulgado que el IGF1 promueve el crecimiento de los folículos pilosos *in vitro* regulando la proliferación celular. En particular, se ha observado que la ausencia de IGF-1 o insulina, en los folículos pilosos en cultivo de órganos promueve la entrada del cabello en fase catágena. Y, por otra parte, los ratones con receptor de IGF-1 desactivado, muestran una marcada disminución en el número absoluto de folículos pilosos, un patrón folicular piloso y diferenciación del cabello anormales. Por consiguiente, IGF se ha revelado como candidato a factor de crecimiento del cabello inducido por andrógenos.

Finalmente, el antígeno Ki-67, también conocido como Ki-67 o MKI67 (Marcador de proliferación Ki-67), es una proteína codificada por el gen MKI67 en humanos. La proteína Ki-67 es un marcador celular de proliferación y puede utilizarse en inmunohistoquímica. Está estrictamente asociado con la proliferación celular. Durante la interfase, el antígeno Ki-67 se puede detectar exclusivamente dentro del núcleo celular, mientras que en la mitosis la mayor parte de la proteína se traslada a la superficie de los cromosomas. De hecho, la proteína Ki-67 está presente durante todas las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y mitosis), pero está ausente en

las células en reposo (inactivas) (G0).

En el estado de la técnica se han divulgado numerosos compuestos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos del cabello, especialmente para la pérdida anormal de cabello, como el minoxidil por ejemplo. La mayoría de estos compuestos intentan normalizar los ciclos capilares ajustando o aumentando la fase anágena. Desafortunadamente, estos tratamientos conllevan la aparición de muchos efectos secundarios asociados a su aplicación tópica como ardor, irritación, picazón y enrojecimiento del área tratada del cuero cabelludo, así como el crecimiento de vello no deseado en cualquier parte del cuerpo.

Por otro lado, también se han divulgado otros compuestos para mejorar las condiciones generales de la piel/cuero cabelludo y restaurar la función barrera de la piel/cuero cabelludo y reducir las reacciones inflamatorias. Sin embargo, estos compuestos se utilizan en tratamientos que son largos y tediosos y que implican meses. Por otra parte, el efecto beneficioso de estos tratamientos se observa a largo plazo, es decir, también se trata de meses. Esto es desventajoso porque causa un aumento significativo de los abandonos por no observar un beneficio para el cabello en un corto período de tiempo, aumentando por lo tanto, el abandono del tratamiento.

Con el fin de aumentar el cumplimiento y reducir el período de tiempo para observar un efecto beneficioso, se han divulgado tratamientos combinados. Normalmente, se ha divulgado el uso de diferentes composiciones con diferentes regímenes y vías de administración. En particular, se usa habitualmente un tratamiento tópico combinado con un tratamiento oral; o incluso con composiciones limpiadoras de aclarado durante meses por tener un doble efecto capilar a corto y largo plazo. Sin embargo, incluso los beneficios del tratamiento combinado, no compensan la complejidad de su modo de uso, implicando un bajo porcentaje de adherencia al tratamiento.

Así pues, se puede concluir que la baja efectividad y los efectos secundarios asociados al tratamiento, en combinación con la complejidad de su administración/aplicación son la principal causa de la falta de cumplimiento por parte del paciente, provocando un alto porcentaje de abandono del tratamiento.

Por consiguiente, a partir de lo que se conoce en el estado de la técnica, todavía existe la necesidad de desarrollar un tratamiento más efectivo y sencillo para los trastornos del cabello, así como un uso cosmético para un cuidado del cabello efectivo con menos o ningún efecto secundario.

Resumen de la invención

Los inventores han descubierto que el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida permite aumentar la expresión génica del factor de crecimiento de fibroblastos-7 (FGF7), El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) y Ki67 (MKI67) y, por lo tanto, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida es útil como principio activo farmacéutico para el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que padece un trastorno de caída del

cabello; y también como agente para el cuidado del cabello en un sujeto que no sufre un trastorno de pérdida de cabello, porque es capaz de mejorar síntomas como la fragilidad del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello.

Por otra parte, los inventores también han descubierto que la terapia combinada de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida con uno o más principios activos adicionales, como tripéptido-10 citrulina, también es útil como principio activo farmacéutico y también como agente para el cuidado del cabello como se ha descrito anteriormente. En particular, la terapia combinada implica: (i) el uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida con indicaciones de uso en combinación con otros principios activos, tales como tripéptido-10 citrulina; o como alternativa, (ii) el uso de una forma farmacéutica unitaria (composición única) que comprende acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida con uno o más principios activos adicionales, tales como tripéptido-10 citrulina; o como alternativa, (iii) el uso de dos formas farmacéuticas diferentes que contienen una de ellas el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida; y el otro(s) uno o más principios activos adicionales, como tripéptido-10 citrulina, en donde las diferentes formas farmacéuticas pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado. Independientemente del régimen de administración, se mantiene la eficacia del tratamiento.

En particular, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y los principios activos adicionales, como tripéptido-10 citrulina, pueden estar en forma de liposomas (tales como liposomas de lecitina) o en forma libre. En ambas formas, también se ha demostrado la eficacia de los compuestos, incrementándose significativamente con el uso tópico de los liposomas de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y los liposomas de tripéptido-10 citrulina.

Por otra parte, también es parte de la invención una composición que comprende una cantidad farmacéutica o cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y una cantidad farmacéutica o cosméticamente efectiva de uno o más principios activos adicionales, como el tripéptido-10 citrulina.

Así pues, el primer aspecto de la invención se refiere al acetato de cetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo;

o una composición farmacéutica que comprende la cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables; para su uso en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que sufre un trastorno de caída del cabello.

El segundo aspecto de la invención se refiere al acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, para su uso en el tratamiento de la caída del cabello, en donde el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, es para su uso en terapia combinada con tripéptido-10 citrulina, o un liposoma

del mismo.

El tercer aspecto de la invención se refiere al acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, para su uso en el tratamiento de la caída del cabello.

El cuarto aspecto de la invención se refiere al uso cosmético del acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, o una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables; como agente para el cuidado del cabello en un sujeto que no sufre un trastorno de caída del cabello, en donde el cuidado del cabello comprende mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: fragilidad del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello.

El quinto aspecto de la invención se refiere al uso cosmético del acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, como agente para el cuidado del cabello en un sujeto que no sufre un trastorno de caída del cabello; en terapia combinada con tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo; en donde el cuidado del cabello comprende mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: fragilidad del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello.

El sexto aspecto de la invención se refiere al uso cosmético del acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, como agente para el cuidado del cabello en un sujeto que no sufre un trastorno de caída del cabello; en donde el cuidado del cabello comprende mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: fragilidad del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello.

Y, el séptimo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica o cosmética que comprende: una cantidad terapéutica o cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y una cantidad terapéutica o cosméticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente o cosméticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

Todos los términos como se utilizan en el presente documento, salvo que se especifique lo contrario, se entenderán en su significado habitual, como es conocido en la técnica. Otras definiciones más específicas para determinados términos y expresiones, tal como se usan en la presente solicitud, son tal como se exponen a continuación y están destinadas a aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición expuesta expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia.

Para los fines de la presente invención, cualquier intervalo dado incluye los extremos tanto inferior como superior del intervalo. Los intervalos proporcionados, como peso, temperaturas, tiempos, pesos y similares, se deben considerar aproximados, a menos que se indiquen específicamente.

Las expresiones "porcentaje (%) en peso", "% peso/peso %" y "% p/p" tienen el mismo significado y se usan de manera intercambiable. Se refieren al porcentaje de cada ingrediente de la composición con relación al peso total de la composición.

Como se ha mencionado anteriormente, el primer aspecto de la invención se refiere al uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, o una composición farmacéutica que comprende la cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que sufre un trastorno de caída del cabello.

El acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida es la DCI de la sal acetato del producto obtenido por acetilación del sh-hexapéptido-5 SP en el que el extremo C del péptido es una amida. El acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida está disponible comercialmente con el nombre de Versillin y contiene además agua y fenoxietanol (Lipotrue®).

La expresión "cantidad efectiva " de un principio activo se refiere a la cantidad del principio activo que proporciona el efecto terapéutico y/o cosmético después de su aplicación/administración. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva ", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un principio activo, por ejemplo, acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida o tripéptido-10 citrulina que, cuando se administra/aplica, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad que se está tratando. La dosis particular del principio activo administrado de acuerdo con esta invención será determinada por las circunstancias particulares que rodean al caso, incluyendo el compuesto administrado, la vía de administración, la afección particular a tratar y las consideraciones similares. El uso terapéutico implica la administración/aplicación de una cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida para el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que padece un trastorno de caída del cabello. Para el fin de la presente invención, el

término "tratar" significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de un trastorno, aliviar la gravedad del trastorno o reducir los síntomas asociados con el trastorno. La expresión "trastorno de caída del cabello" se refiere a cualquier afección que implique una pérdida excesiva o anormal de cabello en una o más áreas del cuerpo, particularmente en la cabeza (cuero cabelludo). En una realización, el trastorno de caída del cabello se selecciona del grupo que consiste en alopecia androgenética, alopecia areata, efluvio telógeno, alopecia total, alopecia universal, alopecia senil y alopecia causada por dermatitis seborreica. En una realización, el tratamiento de un trastorno de caída del cabello se lleva a cabo mediante nuevo crecimiento del cabello, previniendo una mayor caída del cabello, disminuyendo la tasa de pérdida de cabello, reduciendo la fase telógena y aumentando la fase anágena y/o mediante inhibición enzimática de la enzima 5-alfa reductasa. Como se demuestra en la sección experimental de la presente solicitud, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida solo o en terapia combinada con tripéptido-10 citrulina es capaz de aumentar la expresión genética del factor de crecimiento de fibroblastos-7 (FGF7), el factor de crecimiento insulínico-1 (IGF1) y el marcador de proliferación KI-67 (MKI67) que están implicados en la proliferación celular de los folículos pilosos y, por lo tanto, implicados en el tratamiento de la caída del cabello.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida es útil para el tratamiento de los trastornos de caída del cabello, ya sea en forma libre o en forma de liposoma. En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida está en forma libre. En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida se encuentra en forma de liposoma. Para los fines de la invención, el término "liposoma" se refiere a una vesícula esférica que tiene al menos una bicapa lipídica. Los liposomas suelen estar compuestos por fosfolípidos, especialmente fosfatidilcolina, pero también pueden incluir otros lípidos, como la fosfatidiletanolamina de huevo, siempre y cuando sean compatibles con la estructura de la bicapa lipídica. Los principales tipos de liposomas son la vesícula multilamelar (MLV, con varias bicapas lipídicas en fase lamelar), el pequeño liposoma unilamelar vesícula (SUV, con una bicapa lipídica), la vesícula unilamelar grande (LUV), y la vesícula cocleato. Una forma menos deseable son los liposomas multivesiculares en los que una vesícula contiene una o más vesículas más pequeñas. El término "liposomas" no abarca micelas ni micelas inversas compuestas de monocapas en lugar de bicapas. En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida se encuentra en forma de liposomas de lecitina. El término lecitina hace referencia a un término genérico para designar cualquier grupo de sustancias grasas de color amarillo-parduzco que se encuentran en los tejidos animales y vegetales y que son anfífilas compuestas por una mezcla de glicerofosfolípidos incluida la fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, y ácido fosfatídico. El proceso para la preparación de liposomas de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida puede ser determinado fácilmente por los expertos en la materia a partir de los descritos en el estado de la técnica de acuerdo con el tipo de formulación que se esté preparando. Normalmente, el proceso para la preparación de liposomas implica mezclar los fosfolípidos (como la lecitina) con el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y la mezcla obtenida se diluye en un medio acuoso.

Adicionalmente, el primer aspecto de la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma

del mismo, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables; para su uso en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que sufre un trastorno de caída del cabello. Todas las realizaciones divulgadas anteriormente para las composiciones de la presente invención también se aplican aquí para la composición para su uso del primer aspecto de la invención.

El segundo aspecto de la invención se refiere al acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, para su uso en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que sufre un trastorno de caída del cabello, en donde el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, es para su uso en terapia combinada con tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo. Esto significa que el tratamiento del trastorno de caída del cabello implica el uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida e indicaciones para el uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, en terapia combinada con tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo.

El tercer aspecto de la invención se refiere al acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, para su uso en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que sufre un trastorno de caída del cabello.

En una realización, el uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que padece un trastorno de caída del cabello, es uno en donde el tratamiento comprende administrar a un sujeto:

o (a) una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo;
y

una cantidad terapéuticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo;

junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables;

o como alternativa, (b) simultáneamente, secuencialmente o por separado:

(b1) una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables; y

(b2) una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, para su uso en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que sufre un trastorno de caída del cabello es uno en donde el tratamiento comprende administrar a un sujeto: (a) una composición farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y una cantidad terapéuticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Esto significa que el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y el tripéptido-10 citrulina se encuentran en una

forma farmacéutica unitaria. La expresión "unitaria" abarca una entidad tal como un solo comprimido, un solo gránulo, un solo microgránulo y una sola ampolla. La expresión "forma farmacéutica unitaria" define una forma farmacéutica que consiste solo en una unidad que contiene la cantidad efectiva de los principios activos, particularmente acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo y/o el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo.

En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, para su uso en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que sufre un trastorno de caída del cabello es uno en donde el tratamiento comprende administrar a un sujeto: (b) simultáneamente, secuencialmente o por separado: (b1) una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables; y (b2) una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Esto significa que el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, están en diferentes formas farmacéuticas unitarias que pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado.

Para los fines de la invención, la expresión tripéptido-10 citrulina es la DCI de la siguiente secuencia de aminoácidos: L-Ornitinamida, L-lisil-L-alfa-aspartil-L-isoleucil-N5-(aminocarbonil)-, que tiene el número CAS 960531-53-7. El tripéptido-10 citrulina está comercializado en forma de liposomas de lecitina con el nombre de Decorinyl® que además contiene agua, lecitina, carbómero, trietanolamina, caprililglicol y fenoxietanol.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el tripéptido-10 citrulina es útil para el tratamiento de los trastornos de caída del cabello, ya sea en forma libre o en forma de liposoma. En una realización, el tripéptido-10 citrulina se encuentra en forma libre. En una realización, el tripéptido-10 citrulina se encuentra en forma de liposoma. En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida se encuentra en forma de liposomas de lecitina. El proceso para la preparación de liposomas de tripéptido-10 citrulina puede ser determinado fácilmente por los expertos en la técnica a partir de los divulgados en el estado de la técnica según el tipo de formulación que se esté preparando. Normalmente, el proceso para la preparación de liposomas implica mezclar los fosfolípidos (como la lecitina) con el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y la mezcla obtenida se diluye en un medio acuoso.

En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida está en forma libre y el tripéptido-10 citrulina está en forma libre. En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida está en forma de liposomas, liposomas de lecitina, y el tripéptido-10 citrulina está en forma de liposomas, liposomas de lecitina. En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida está en forma libre y el tripéptido-10 citrulina está en forma de liposomas, liposomas de lecitina. En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida está en forma de liposomas, los liposomas de lecitina y el tripéptido-10 citrulina se encuentran en forma libre. En

una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida está en forma de liposomas y el tripéptido-10 citrulina está en forma de liposomas. En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida está en forma de liposomas de lecitina y el tripéptido-10 citrulina está en forma de liposomas de lecitina.

Los aspectos del "compuesto para su uso" mencionados anteriormente también podrían formularse como el uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, o una composición farmacéutica que comprenda la cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables; en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que padece un trastorno de caída del cabello. Uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que padece un trastorno de caída del cabello, en donde dicho medicamento es para su uso en terapia combinada con tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo. Uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, y tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que padece un trastorno de caída del cabello. Uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que padece un trastorno de caída del cabello, en donde dicho tratamiento comprende administrar a un sujeto simultáneamente, secuencialmente o por separado tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, y acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo.

Los aspectos de "compuesto para su uso" mencionados anteriormente también podrían formularse como un método para el tratamiento de un sujeto que sufre o es susceptible de sufrir un trastorno de pérdida de cabello, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, o una composición farmacéutica que comprende la cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Un método para el tratamiento de un sujeto que sufre o es susceptible de sufrir un trastorno de pérdida de cabello, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, o una composición farmacéutica que comprende la cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables en terapia combinada con tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo. Un método para el tratamiento de un sujeto que sufre o es susceptible de sufrir un trastorno de pérdida de cabello, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, y tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo; o una composición farmacéutica que comprende la cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, y la cantidad terapéuticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que padece un trastorno de caída del cabello. Un

método para el tratamiento de un sujeto que sufre o es susceptible de sufrir un trastorno de pérdida de cabello, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, para el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que padece un trastorno de caída del cabello, en donde dicho método comprende administrar a un sujeto simultáneamente, secuencialmente o por separado tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, y acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo.

El cuarto aspecto de la invención se refiere al uso cosmético del acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, o una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables;

como agente para el cuidado del cabello en un sujeto que no sufre un trastorno de caída del cabello, en donde el cuidado del cabello comprende mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: fragilidad del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello. La expresión "cantidad cosméticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un principio activo, por ejemplo, acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, un liposoma del mismo, y/o tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo que, cuando se administra/aplica, es suficiente para mejorar el aspecto o embellecer, conservar, proteger el cabello en un sujeto que no sufre un trastorno de caída del cabello, mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: fragilidad del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello. Por consiguiente, el uso cosmético anterior se usa adjetivamente para una aplicación no médica. La dosis particular del principio activo para el uso cosmético de acuerdo con la presente invención estará determinada por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo el compuesto administrado, la vía de administración, la afección particular a tratar y las consideraciones similares.

El quinto aspecto de la invención se refiere al uso cosmético del acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, como agente para el cuidado del cabello en un sujeto que no sufre un trastorno de caída del cabello; en terapia combinada con tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo; en donde el cuidado del cabello comprende mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: fragilidad del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello. De nuevo, esto significa que el uso cosmético implica el uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida e indicaciones para el uso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, en terapia combinada con tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo.

El sexto aspecto de la invención se refiere al uso cosmético del acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, como agente para el cuidado del

cabello en un sujeto que no sufre un trastorno de caída del cabello; en donde el cuidado del cabello comprende mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: fragilidad del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello.

En una realización, el uso cosmético de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, como agente para el cuidado del cabello como se define anteriormente es aquel en donde el tratamiento cosmético comprende administrar a un sujeto:

cualquiera de

(c) una composición cosmética que comprende:

una cantidad cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y

una cantidad cosméticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina o un liposoma del mismo;

junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables;

o como alternativa,

(d) simultáneamente, secuencialmente o por separado:

(d1) una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables; y

(d2) una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables.

En una realización, el uso cosmético de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, como agente para el cuidado del cabello como se define anteriormente es aquel en donde el tratamiento cosmético comprende administrar a un sujeto: (c) una composición cosmética que comprende: una cantidad cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y una cantidad cosméticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables. De nuevo, esto significa que el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y el tripéptido-10 citrulina están en una forma de dosificación unitaria como se ha descrito anteriormente para la composición (a).

En una realización, el uso cosmético de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, como agente para el cuidado del cabello como se define anteriormente es aquel en donde el tratamiento cosmético comprende administrar a un sujeto: (d) simultáneamente, secuencialmente o por separado:

(d1) una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables; y

(d2) una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables. De nuevo, esto significa que el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, están en diferentes formas farmacéuticas unitarias que pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado como se ha descrito anteriormente para las composiciones (b).

En una realización, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida para su uso tal como se define en el primero, el segundo o el tercer aspecto de la invención; o como alternativa el uso cosmético del acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida del cuarto, quinto y sexto aspecto de la invención, es aquel en donde el tratamiento se administra una vez al día. El acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida para su uso tal como se define en el primero, el segundo o el tercer aspecto de la invención; o como alternativa el uso cosmético del acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida del cuarto, quinto y sexto aspecto de la invención, es aquel en donde el tratamiento se administra una vez al día por la noche. Habitualmente, el tratamiento se aplica/administra una vez al día por la noche antes de acostarse.

El séptimo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica o cosmética que comprende: una cantidad terapéutica o cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y una cantidad terapéutica o cosméticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente o cosméticamente aceptables; y opcionalmente uno o más principios activos adicionales.

Para los fines de la invención, la expresión "composiciones farmacéuticas o cosméticas" se refiere a todas las composiciones divulgadas o reivindicadas de la presente invención, y particularmente tanto a la composición que comprende acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida como tripéptido-10 citrulina (véase, composición farmacéutica (a) y composición cosmética (c)); y también las composiciones que comprenden acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida o, como alternativa, el tripéptido-10 citrulina (véase la composición farmacéutica (b1) y (b2); y composiciones cosméticas (d1) y (d2)).

En una realización, la cantidad efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida es del 0,001 % al 5 % en peso del peso de la composición. En una realización, la cantidad efectiva de tripéptido-10 citrulina es del 0,001 % al 5 % en peso del peso de la composición. En una realización, las composiciones farmacéuticas o cosméticas definidas anteriormente comprenden de 0,001 % a 5 % en peso del peso de la composición de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida. En una realización, las composiciones farmacéuticas o cosméticas como se han definido anteriormente comprenden del 0,001 % al 5 % en peso del peso de la composición de tripéptido-10 citrulina. En una realización, las composiciones farmacéuticas o cosméticas como se han definido anteriormente comprenden: del 0,001 % al 5 % en peso del peso de la composición de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida; y del 0,001 % al 5 % en peso del peso de la composición de tripéptido-10 citrulina.

Tal como se ha mencionado anteriormente, las composiciones definidas anteriormente comprenden uno o más excipientes o vehículos farmacéutica o cosméticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los excipientes o vehículos adecuados para usar en la tecnología farmacéutica para preparar composiciones de uso médico. Y las expresiones "cosméticamente aceptable" o "dermatológicamente aceptable" tienen el mismo significado y se utilizan en el presente documento indistintamente. Se refieren a los excipientes o vehículos adecuados para usar en contacto con la piel humana sin provocar toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica excesivas, entre otras. Los excipientes o vehículos usados tienen afinidad por la piel, son bien tolerados, estables y se usan en una cantidad adecuada para proporcionar la consistencia deseada y la facilidad de aplicación. Los excipientes y/o vehículos apropiados, y sus cantidades, pueden determinarlo fácilmente los expertos en la materia de acuerdo con el tipo de formulación que se esté preparando para proporcionar la consistencia deseada y facilitar la aplicación.

Ejemplos de excipientes o vehículos apropiados pueden incluir, pero sin limitación, vehículo, agente de dispersión, control de viscosidad, ajustador del pH, conservante, antioxidante, tensioactivo, emulsionante y una mezcla de los mismos

El término "vehículo" se refiere a una sustancia que facilita el uso de los principios activos mezclados con él. Ejemplos de vehículos incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles tales como glicerina, propilenglicol, pentilenglicol y butilenglicol; alcoholes tales como etanol e isopropanol; en particular, agua.

El término "conservante" se refiere a un material que previene o reduce o frena el crecimiento microbiano, siempre que la estabilidad de la emulsión no se vea afectada. Ejemplos de agentes conservantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, metilparabeno, ácido sórbico, sorbato de potasio, benzoato de sodio, sorbato de potasio, fenoxietanol, triclosán, etilhexilglicerina, ácido deshidroacético y una sal del mismo, o sus mezclas. Si está presente, la cantidad de conservantes en las composiciones de la presente invención es del 0,5 al 5 % en peso.

El término "tensioactivo" se refiere a un material que reduce la tensión superficial de un líquido y la tensión interfacial entre dos líquidos, lo que permite su propagación más fácil. Los tensioactivos tienen una cabeza hidrófila que es atraída hacia las moléculas de agua y una cola hidrófoba que repele el agua y simultáneamente se une por sí misma al aceite y la grasa en la suciedad. Estas fuerzas opuestas separan la suciedad y la suspende en agua, por lo que tienen la capacidad de eliminarla de superficies tales como la piel humana, tejidos, y otros sólidos, cuando los tensioactivos se disuelven en agua. Ejemplos de agentes tensioactivos apropiados incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos no iónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros, tensioactivos zwitteriónicos y mezclas de los mismos. Los ejemplos de tensioactivos específicos apropiados para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, poligliceril-4 diisosteato/polihidroxiesteato/sebacato, aceite de ricino hidrogenado, Aceite de ricino hidrogenado PEG-40, polioxietilen 2 estearil éter, polioxietilen 20 estearil éter y mezclas de los mismos. Si está presente, la cantidad de tensioactivo en las composiciones de la presente invención es del 0,05 % al 10 % en peso.

La expresión "agente emulsionante" o el término "emulsionante", que se usan indistintamente en el presente documento, se refieren a cualquier sustancia que reduzca la tensión superficial, lo que fomenta la formación de mezclas íntimas de líquidos inmiscibles al alterar la tensión interfacial. El emulsionante estabiliza una emulsión aumentando su estabilidad cinética. Los ejemplos de emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, trioleato de glicerilo, oleato de glicerilo, diestearato acetilado de sacarosa, trioleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno, monooleato de glicerol, diestearato de sacarosa, monoestearato de polietilenglicol (etileno fenoxipoli) etanol, pentaisoestearato de deacilerina, sesquioleato de sorbitán, lanolina hidroxilada, lecitina, lanolina, trigliceril diisoestearato, éter polioxietilenoleílico, estearoil 2-lactilato de sodio, lauroil lactilato de sodio, estearoil lactilato de sodio, esterocosaroil lactilato cetearilo, sesquiestearato de metilglucósido, monopalmitato de sorbitán, metoxi polietilenglicol-22/copolímero de dodeciliglicol, copolímero de polietilenglicol-45/dodeciliglicol, estearato de glicerilo y diestearato de polietilenglicol 400 / diestearato de candelion glicol salvado-3 ésteres de poligobacterias 400, fosfato de cetilo, fosfato de cetil potasio, lecitina o sus mezclas. Si está presente, la cantidad de tensioactivo en las composiciones de la presente invención es del 0,05 % al 5 % en peso.

Las expresiones "ajustador de pH" y "agente regulador del pH" y "tampón" y "agente tampón" tienen el mismo significado y se utilizan de forma intercambiable. Se refieren a una sustancia que ajusta y regula activamente el valor del pH de una solución a la que se han agregado. Los agentes reguladores del pH comúnmente utilizados. puede incluir, pero no se limitan a, ácidos fuertes (es decir, ácidos que están completamente disociados en solución acuosa) y bases fuertes (es decir, bases que están completamente disociadas en solución acuosa), agentes tampón ácidos y agentes tampón alcalinos, y nicotina. Ejemplos de ajustadores de pH incluyen, pero sin limitación, citrato de sodio, ácido cítrico, ácido deshidroacético o una sal del mismo, ácido láctico, hidróxido de sodio, trietanolamina y mezclas de los mismos. Si está presente, la cantidad de agente regulador del pH es del 0,01 al 5 % en peso.

La expresión "agente espesante" o "espesante" o "agente de viscosidad" o "control de la viscosidad" que se usan indistintamente en el presente documento se refiere a un material que aumenta su viscosidad sin modificar sustancialmente sus otras propiedades. Espesantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, espesantes naturales y sintéticos o semisintéticos que provienen de diversas fuentes y consisten en estructuras moleculares muy diferentes, incluidos polisacáridos, proteínas y alcoholes. Ejemplos de espesantes apropiados incluyen alcohol cetílico, alcohol estearílico, ácido esteárico, derivados de celulosa, tales como hidroxietilcelulosa, goma guar, goma garrofín, goma xantana, gelatina y compuestos poliméricos tales como polímeros de base acrílica (carbómero). Si está presente, la cantidad del agente de viscosidad es del 0,1 al 10 % en peso.

El término "antioxidante" se refiere a cualquier sustancia que retrasa o previene la oxidación de cualquier componente oxidable de la emulsión, tales como por ejemplo componentes grasos u oleosos. Ejemplos de antioxidantes pueden incluir, pero no se limitan a, vitamina C, vitamina E como el acetato de tocoferilo, vitamina

A, niacinamida, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxitolueno butilado (BHA), hidroxiacetofenona y mezclas de los mismos. Si está presente, la cantidad de antioxidantes es de hasta el 0,1 % en peso.

La expresión "agente dispersante" se refiere a cualquier sustancia que promueva la formación y estabilización de una dispersión de una sustancia en otra. Ejemplos de agentes dispersantes pueden ser azúcares y polímeros hidrófilos que incluyen, pero se limitan a maltodextrina y una mezcla de los mismos. Si está presente, la cantidad de agente dispersante es del 0,5 % al 5 % en peso.

Como se divulga en la presente solicitud, las composiciones definidas anteriormente pueden comprender además uno o más principios farmacéuticos o cosméticamente activos adicionales. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente la presencia de principios activos adicionales y sus cantidades de acuerdo con el tipo de formulación que se esté preparando para proporcionar el efecto farmacéutico o cosmético apropiado. Ejemplos de principios activos adicionales apropiados pueden incluir, pero no se limitan a, agente de acondicionamiento capilar, agente acondicionador de la piel/cuero cabelludo, agente anticaída, protectores solares, agente anticaspa, agente calmante, agente antiseborrea, agente densificante del cabello y una mezcla de los mismos.

La expresión principio activo "agente acondicionador del cabello" se refiere a cualquier sustancia que sea adecuada para usar en mejorar la condición del cabello dándole un aspecto suave y sedoso. Ejemplos de agentes acondicionadores del cabello apropiados incluyen, pero sin limitación, uno o más alcoholes alcoxilados, amidas alcoxiladas, ácidos carboxílicos alcoxilados, tensioactivos catiónicos, colágenos, dimeticona polioles, ésteres (por ejemplo, ésteres de glicerilo), compuestos halogenados de amonio cuaternario, queratinas, siliconas modificadas, proteínas, éteres poliméricos tales como panteniletel éter, compuestos de amonio cuaternario o derivados de sorbitán, azúcares como el inositol y la lactosa, leche o compuestos derivados de la leche como proteína de la leche, y mezclas de los mismos. Si está presente, la cantidad de agente acondicionador del cabello es del 0,1 al 5 % en peso.

La expresión "agente acondicionador de la piel/cuero cabelludo" se refiere a una sustancia que aumenta el contenido de agua de las capas superiores de la piel/cuero cabelludo y/o da a la piel/cuero cabelludo un aspecto suave y sedoso. Ejemplos de agentes acondicionadores de la piel/cuero cabelludo apropiados pueden incluir, pero no se limitan a, ésteres de glicerina y ácidos grasos C₁₅-C₂₅ como oleato de glicerilo; alcohol graso C₁₅-C₂₅ como alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol palmítico, alcohol estearílico, alcohol linoleílico y alcohol oleílico; dioles como propilenglicol, propanodiol, 1,2-hexanodiol, etilhexilglicerina, glicerol, caprililglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, hexilenglicol y dipropilenglicol o dietilenglicol. Si está presente, la cantidad de agente acondicionador de la piel/cuero cabelludo es del 0,01 al 5 % en peso.

La expresión "agente anticaspa" se refiere a cualquier sustancia que actúa contra la aparición de la caspa. La caspa es un trastorno de la piel caracterizado por una descamación masiva del estrato córneo. Es una afección común en hombres y mujeres de todas las edades, que se presenta por igual en ambos sexos y muchas veces

provoca irritación en la piel y malestar a quien lo padece. Ejemplos de agentes anticaspa adecuados para la presente invención incluyen, sin limitación, agentes citostáticos que disminuyen la tasa de división celular, como piritiona de zinc y disulfuro de selenio; agentes antimicrobianos con acción contra *Malassezia furfur* como la piroctona olamina y el aceite esencial del árbol de té.

La expresión "agente anticaída" se refiere a cualquier sustancia que actúa contra la caída del cabello, que ocurre cuando la caída del cabello provoca una disminución de la población capilar (densidad capilar). Ejemplos de agentes anticaída adecuados para la presente invención incluyen, sin limitación, agentes estimulantes del flujo sanguíneo como derivados de minoxidil, mentol, cafeína (particularmente cafeína encapsulada en maltodextrina) y extracto de raíz de *Panax ginseng*; agentes nutricionales tales como aminoácidos azufrados y derivados de los mismos (acetil cisteína y acetil metionina) y minerales como el zinc; hidrolizados de proteínas; vitaminas (vitamina E y sales y derivados de la misma; vitamina C y sales y derivados de la misma, vitamina del grupo B como B5, B6 y B8); inhibidores de la enzima 5-alfa-reductasa como extractos de plantas de la palma enana americana y el lúpulo; antioxidantes como extracto de cultivo de células del fruto de *Malus domestica* y una mezcla de los mismos. Si está presente, la cantidad de ingredientes farmacéutica o cosméticamente activos adicionales es del 1 al 45 %.

La expresión "agente calmante" se refiere a cualquier sustancia que actúa para disminuir la irritación o la inflamación, picazón y malestar del cuero cabelludo sensible. El cuero cabelludo, al ser una zona muy vascularizada e innervada, es más sensible que la piel del resto del cuerpo. Cuando el cuero cabelludo está irritado, la vascularidad se altera y repercute directamente en la salud del cabello. El estrato córneo del cuero cabelludo está más desorganizado que otras zonas del cuerpo; Debido a esto, la renovación celular es más rápida y se produce una mayor sensibilización del cuero cabelludo. En algunas situaciones, muestra una sensibilidad exagerada a algunos estímulos externos o internos, y responde con enrojecimiento, picazón y descamación. Ejemplos de agentes calmantes adecuados para la presente invención incluyen, sin limitación, ingredientes que calman la irritación como bisabolol, aloe, extractos de plantas de caléndula y manzanilla; ingredientes que previenen la descamación e hidratan el cuero cabelludo como la glicerina y el pantenol; agentes nutritivos como los fosfolípidos, ceramidas y aceites vegetales; y mezclas de los mismos.

Las expresiones "agente antigrasa" o "agente antiseborrea" tienen el mismo significado y se usan indistintamente. Se refieren a cualquier sustancia que actúa reduciendo el exceso de secreción sebácea. La seborrea es una alteración en la cantidad y composición del sebo en las glándulas sebáceas. Ejemplos de agentes antiseborrea adecuados para la presente invención incluyen, sin limitación, ingredientes que controlan el exceso de secreción de grasa, como inhibidores de la enzima 5-alfa-reductasa, como extractos de plantas de la palma enana americana, la calabaza y el lúpulo; derivados de azufre como aminoácidos de azufre; ingredientes antioxidantes que previenen el enranciamiento del exceso de sebo como el acetato de tocoferol; ingredientes astringentes que reducen el tamaño de los poros como las sales de zinc; y mezclas de los mismos.

La expresión "protector solar" se refiere a cualquier sustancia capaz de reducir o detener la radiación UV,

particularmente radiación UVA, la radiación UVB o ambas. Ejemplos de protector solar adecuado para la presente invención incluyen, entre otros, sin limitación, benzoato de dietilamino hidroxibenzoil hexilo, tetrasulfonato de fenil dibencimidazol disódico, metoxicinamato de octilo, butilmetoxidibenzoilmetano, oxibenzona, sulibenzona, ácido tereftaliliden dicanfor sulfónico y una mezcla de los mismos.

Las expresiones "agente densificante del cabello" y "densificador del cabello" tienen el mismo significado y se utilizan de manera intercambiable. Se refieren a cualquier sustancia capaz de aportar volumen y forma al cabello. Ejemplos de densificadores adecuados para la presente invención incluyen, sin limitación, aceite de ricino y derivado del mismo, extracto de ginseng, vitaminas como B5, C, E y derivados de las mismas, aceites naturales como el de girasol, aceite de almendras o coco, y una mezcla de los mismos.

Las composiciones de la presente invención pueden contener otros ingredientes, tales como fragancias, colorantes y otros componentes conocidos en el estado de la técnica.

En una realización, las composiciones definidas anteriormente son composiciones farmacéuticas o cosméticas tópicas que comprenden uno o más excipientes o vehículos tópicos apropiados farmacéutica o cosméticamente aceptables. En una realización, las composiciones tópicas de la invención se pueden formular en varias formas que incluyen, pero no se limitan a, solución, emulsión, base tensioactiva, suspensión y gel. En una realización, las composiciones de la presente solicitud están comercializadas en forma de crema, loción, pomada, bálsamo, solución, mousse, espumas, pulverizaciones, pasta, champú, acondicionador, mascarilla, tónicos, sueros, comprimidos, cápsulas y colorantes.

En una realización, las composiciones tópicas que se utilizan se formulan como una emulsión. El término "emulsión" se refiere a un sistema disperso que comprende al menos dos fases inmiscibles, una fase dispersa en la otra en forma de gotas. Los agentes emulsionantes mencionados anteriormente se incluyen para mejorar la estabilidad. Cuando la fase dispersa es agua y el aceite es el medio de dispersión, la emulsión se denomina emulsión de agua en aceite (w/o). Por el contrario, cuando es el aceite el que se dispersa en forma de gotas en la fase acuosa, la emulsión se llama aceite en agua (o/w). Otros tipos de emulsiones conocidas en el estado de la técnica son las emulsiones múltiples, como emulsiones de agua en aceite en agua (w/o/w), emulsiones GELTRAP, donde la fase acuosa interna se gelifica y está cubierta por la fase de aceite, y emulsiones SWOP, también conocidas como emulsiones de inversión. Preferentemente, las composiciones de la presente solicitud son composiciones en emulsión tópica. De hecho, las composiciones que están en forma de emulsiones para su uso en la presente invención son compatibles con cremas y lociones.

En una realización, la composición tópica usada se formula preferentemente como una base tensioactiva. Las expresiones "base tensioactiva" o "sistema tensioactivo", que se usan indistintamente en el presente documento, se refieren a una mezcla de al menos dos tensioactivos, preferentemente tensioactivos aniónicos o anfóteros, que tienden a formar micelas esféricas que son isotrópicas con baja viscosidad, o tienden a formar fases líquidas cristalinas de fases laminares y hexagonales, que son anisotrópicas con mayor viscosidad. De

hecho, las composiciones que están en forma de bases tensioactivas para su uso en la presente invención son compatibles con productos que se enjuagan (también llamados enjuagues) tales como champús, geles de ducha, acondicionador, mascarilla y tintes.

En una realización, la composición tópica utilizada se formula como una solución. El término "solución" se refiere a una mezcla química y físicamente homogénea de dos o más sustancias. La solución puede comprender un sólido dispersado en un medio líquido, sólido o semisólido. De hecho, las composiciones que están en forma de bases tensioactivas para su uso en la presente invención son compatibles con productos sin aclarado (también llamados sin aclarado) tales como lociones para el cabello.

En una realización, las composiciones tal como se han definido anteriormente, particularmente las composiciones tópicas y siguientes comprenden los siguientes excipientes:

- del 0,5 al 5 % en peso de agente dispersante;
- del 0,05 al 5 % en peso de emulsionante;
- del 0,05 al 10 % en peso de controlador de viscosidad;
- del 0,5 al 5 % en peso de conservante;
- desde hasta el 0,1 % en peso de antioxidante;
- del 0,01 al 5 % en peso de agente ajustador de pH; y
- del 70 al 90 % de disolventes;

siendo la suma de todos los componentes de la composición hasta el 100 % en peso.

En una realización, las composiciones tal como se han definido anteriormente, particularmente las composiciones tópicas y siguientes comprenden:

- del 0,001 al 5 % en peso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida;
- del 0,5 al 5 % en peso de agente dispersante;
- del 0,05 al 5 % en peso de emulsionante;
- del 0,05 al 10 % en peso de controlador de viscosidad;
- del 0,5 al 5 % en peso de conservante;
- desde hasta el 0,1 % en peso de antioxidante;
- del 0,01 al 5 % en peso de agente ajustador de pH; y
- del 70 al 90 % de disolventes;

opcionalmente, uno o más principios activos adicionales;

siendo la suma de todos los componentes de la composición hasta el 100 % en peso.

En una realización, las composiciones tal como se han definido anteriormente, particularmente las composiciones tópicas y siguientes comprenden:

- del 0,001 al 5 % en peso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida en forma de liposomas, particularmente liposomas de lecitina;
- del 0,5 al 5 % en peso de agente dispersante;

del 0,05 al 5 % en peso de emulsionante;
del 0,05 al 10 % en peso de controlador de viscosidad;
del 0,5 al 5 % en peso de conservante;
desde hasta el 0,1 % en peso de antioxidante;
del 0,01 al 5 % en peso de agente ajustador de pH; y
del 70 al 90 % de disolventes;
opcionalmente, uno o más principios activos adicionales;
siendo la suma de todos los componentes de la composición hasta el 100 % en peso.

En una realización, las composiciones tal como se han definido anteriormente, particularmente las composiciones tópicas y siguientes comprenden:

del 0,001 al 5 % en peso de tripéptido-10 citrulina;
del 0,5 al 5 % en peso de agente dispersante;
del 0,05 al 5 % en peso de emulsionante;
del 0,05 al 10 % en peso de controlador de viscosidad;
del 0,5 al 5 % en peso de conservante;
desde hasta el 0,1 % en peso de antioxidante;
del 0,01 al 5 % en peso de agente ajustador de pH; y
del 70 al 90 % de disolventes;
opcionalmente, uno o más principios activos adicionales;
siendo la suma de todos los componentes de la composición hasta el 100 % en peso.

En una realización, las composiciones tal como se han definido anteriormente, particularmente las composiciones tópicas y siguientes comprenden:

del 0,001 al 5 % en peso de tripéptido-10 citrulina en forma de liposomas, particularmente liposomas de lecitina;
del 0,5 al 5 % en peso de agente dispersante;
del 0,05 al 5 % en peso de emulsionante;
del 0,05 al 10 % en peso de controlador de viscosidad;
del 0,5 al 5 % en peso de conservante;
desde hasta el 0,1 % en peso de antioxidante;
del 0,01 al 5 % en peso de agente ajustador de pH; y
del 70 al 90 % de disolventes;
opcionalmente, uno o más principios activos adicionales;
siendo la suma de todos los componentes de la composición hasta el 100 % en peso.

En una realización, las composiciones tal como se han definido anteriormente, particularmente las composiciones tópicas y siguientes comprenden:

del 0,001 al 5 % en peso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida;
del 0,001 al 5 % en peso de tripéptido-10 citrulina;

del 0,5 al 5 % en peso de agente dispersante;
 del 0,05 al 5 % en peso de emulsionante;
 del 0,05 al 10 % en peso de controlador de viscosidad;
 del 0,5 al 5 % en peso de conservante;
 desde hasta el 0,1 % en peso de antioxidante;
 del 0,01 al 5 % en peso de agente ajustador de pH; y
 del 70 al 90 % de disolventes;
 opcionalmente, uno o más principios activos adicionales;
 siendo la suma de todos los componentes de la composición hasta el 100 % en peso.

En una realización, las composiciones tal como se han definido anteriormente, particularmente las composiciones tópicas y siguientes comprenden:

del 0,001 al 5 % en peso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida en forma de liposomas, particularmente liposomas de lecitina;
 del 0,001 al 5 % en peso de tripéptido-10 citrulina en forma de liposomas, particularmente liposomas de lecitina;
 del 0,5 al 5 % en peso de agente dispersante;
 del 0,05 al 5 % en peso de emulsionante;
 del 0,05 al 10 % en peso de controlador de viscosidad;
 del 0,5 al 5 % en peso de conservante;
 desde hasta el 0,1 % en peso de antioxidante;
 del 0,01 al 5 % en peso de agente ajustador de pH; y
 del 70 al 90 % de disolventes;
 opcionalmente, uno o más principios activos adicionales;
 siendo la suma de todos los componentes de la composición hasta el 100 % en peso.

También es parte de la invención un proceso para la preparación de las composiciones como se ha definido anteriormente en el presente documento y a continuación. Los expertos en la materia pueden determinarlos fácilmente a partir de los procesos descritos en el estado de la técnica de acuerdo con el tipo de formulación que se esté preparando. Normalmente, el proceso para la preparación de suspensiones o soluciones comprende mezclar secuencialmente cada uno de los ingredientes por separado con agitación para obtener la suspensión o solución final. En una realización, cuando la composición comprende liposomas de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y/o tripéptido-10 citrulina, entonces el proceso comprende previamente preparar el liposoma en una solución acuosa mezclando el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida o el tripéptido-10 citrulina con los fosfolípidos (como la lecitina) y posteriormente agregar el resto de componentes como se ha mencionado anteriormente. En una realización, cuando la composición comprende extractos de productos naturales tales como extracto del fruto de *Malus domestica* y extracto de la raíz de *Panax*, el proceso comprende además una etapa paso adicional que comprende preparar una suspensión acuosa de los extractos, y la posterior adición a la mezcla que comprende todos los componentes excepto el extracto.

En el caso de las emulsiones, normalmente, el proceso para la preparación de emulsiones comprende: (i) en

primer lugar, preparar la(s) fase(s) acuosa(s) y la fase oleosa por separado; y (ii) en segundo lugar, mezclar ambas fases hasta obtener la emulsión de agua en aceite como se muestra en el apartado experimental.

Las composiciones como se ha definido anteriormente en el presente documento y a continuación, pueden definirse por su proceso de preparación. Así pues, también forma parte de la invención una composición como se ha definido en el presente documento anteriormente o a continuación que se puede obtener mediante el proceso como se ha definido anteriormente. Para los fines de la invención las expresiones "que se puede/n obtener", "obtenido/a" y expresiones equivalentes se usan indistintamente y, en cualquier caso, la expresión "que se puede/n obtener" abarca la expresión "obtenido/a". Todas las realizaciones divulgadas anteriormente para el proceso de la invención se aplican también a la composición que se puede obtener mediante este proceso.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y variaciones de la palabra, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Por otra parte, la palabra "comprende" abarca el caso de "que consiste en". Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la materia tras examinar la descripción o pueden aprenderse poniendo en práctica la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención. Por otra parte, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas descritas en el presente documento.

Ejemplos

1. Composiciones de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y tripéptido-10 citrulina

1.1. Composiciones

Estos ejemplos ilustran composiciones líquidas tópicas (Ejemplos 1 y 2) de acuerdo con la presente invención. La composición 1 (Ejemplo 1) comprende liposomas de lecitina de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y liposomas de lecitina de tripéptido-10 citrulina; y la composición 2 (Ejemplo 2) comprende acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y liposomas de lecitina de tripéptido-10 citrulina.

En la Tabla 1 se muestra la formulación cualitativa y cuantitativa, en donde la cantidad del producto comercial utilizado para la preparación de las composiciones de la invención y también la cantidad del ingrediente contenido en el producto comercial, ambas expresadas en % en peso con relación al peso total de la composición.

Tabla 1

Composición 1 (Ejemplo 1)					
Producto comercial	Ingrediente		Función	Cantidad (%)	
				Comercial Producto	Ingrediente
Cafeína encapsulada	Cafeína		Principio activo adicional	2 %	0,96 %
-	Liposomas de	lecitina	Principio activo	2 %	0,6 %
Versillin®	lecitina de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida ^(a)	acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida		3 %	0,0015 % ^(b)
Decorinyl®	Liposomas de lecitina de tripéptido-10 citrulina	lecitina	Principio activo	3 %	0,006 % ^(c)
		tripéptido-10 citrulina			
Propilenglicol	Propilenglicol		Disolvente	-	1 %
sol. acuosa de células del tallo de la manzana,	Extracto de cultivo de células del fruto de Malus domestica		Principio activo adicional	1 %	0,99 %
Cremophor CO40	Aceite de ricino hidrogenado PEG-40		tensioactivo	2 %	2 %
Sol. acuosa Extracto de ginseng	Extracto de raíz de Panax		Principio activo adicional	1 %	0,05 %
solución acuosa de aminoácidos azufrados	Acetil cisteína		Principio activo adicional	1,5 %	0,001875 %
	Acetil metionina				0,001875 %
agua	Agua		Disolvente	-	csp 100 %

(a) los liposomas de lecitina de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida se prepararon in situ antes de la preparación de la composición mezclando lecitina comercializada y acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida (Versillin®) como se divulga a continuación.

(b) Después de la preparación de los liposomas de lecitina de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, la composición 1 contiene 0,0015 % en peso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida.

(c) La composición 1 contiene 0,006 % en peso de tripéptido-10 citrulina proporcionada a partir del

liposoma de lecitina comercial tripéptido-10 citrulina.

Tabla 1-cont.

Composición 2 (Ejemplo 2)				
Producto comercial	Ingrediente	Función	Cantidad (%)	
			Producto comercial	Ingrediente
Cafeína encapsulada	Cafeína	Principio activo adicional	2 %	0,96 %
Versillin®	acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida	Principio activo	3 %	0,0015 %
Decorinyl®	Liposomas de lecitina	Principio activo	3 %	0,006 % ^(d)
	tripéptido-10 citrulina			
Propilenglicol	Propilenglicol	Disolvente	-	1 %
Sol. acuosa. células del tallo de la manzana	Extracto de cultivo de células del fruto de Malus domestica	Principio activo adicional	1 %	0,99 %
Cremophor CO40	Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	tensioactivo	2 %	2 %
Sol. acuosa Extracto de ginseng	Extracto de raíz de Panax	Principio activo adicional	1 %	0,05 %
solución acuosa de aminoácidos azufrados	Acetil cisteína	Principio activo adicional	1,5 %	0,001875 %
	Acetil metionina			0,001875 %
agua	Agua	Disolvente	-	csp 100 %

(d) La composición 2 contiene 0,006 % en peso de tripéptido-10 citrulina proporcionada a partir del liposoma de lecitina comercial tripéptido-10 citrulina.

1.2. Proceso de preparación

Las composiciones de la presente invención (Ejemplos 1-2) se prepararon siguiendo los procesos divulgados en el presente documento a continuación.

Composición 1 (Ejemplo 1)

1. Preparación de una suspensión de liposomas de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida. Mezclar 400 mg de lecitina comercializada con 1,5 mg de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida (Versillin) a temperatura ambiente durante 20 min. Los liposomas así obtenidos se suspendieron en agua (100 ml) con agitación para obtener la suspensión 1.

2. Preparación de la suspensión de extractos de cultivo de células del fruto de *Malus domestica* y raíz de *Panax*. La cantidad de extracto de manzana y extracto de ginseng divulgados en la Tabla 1 se solubilizaron con aceite de ricino hidrogenado PEG-40 con agitación.

3. Preparación de la composición final. Se añadieron propilenglicol y fenoxietanol con agitación a la suspensión 1 previamente preparada en la etapa 1. El resto de ingredientes excepto la suspensión de extractos se añadió secuencialmente a la suspensión previamente obtenida; y, finalmente, la suspensión del extracto obtenida en la etapa 2 se añadió a la mezcla resultante anterior con agitación para obtener la composición del Ejemplo 1.

Composición 2 (Ejemplo 2)

La composición 2 se preparó siguiendo el proceso como se ha definido anteriormente para la composición 1, pero sin la preparación de los liposomas de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida (etapa 1). Por otra parte, el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y la mezcla obtenida se diluye en un medio acuoso.

2. Prueba de efectividad

2.1. Evaluación *in vitro* en células de la papila dérmica

Este ensayo determinó el efecto beneficioso del acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida en la reducción de la caída del cabello en un ensayo *in vitro*, utilizando células de papila dérmica y analizadas mediante análisis de expresión génica. En particular, esta prueba determina el efecto del acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida solo o en combinación con tripéptido-10 citrulina después de 24 horas de tratamiento de células de papila dérmica del folículo humano (HFDPC) y mediante el análisis del factor de crecimiento de fibroblastos-7 (FGF7), factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1) y marcador de la expresión del gen de proliferación KI-67 (MKI67), usando PCR de transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR).

Equipo analítico: Microscopio, incubadora, centrífuga refrigerada, software de análisis estadístico, micropipetas, pipetas, propipeta, gradilla, espectrofotómetro cuantificador Nano-Drop, campana de flujo laminar, QuantStudio 5 (Applied Biosystem) PCR cuantitativa en tiempo real, agitación en vórtex, cámara Bürker, bloque calefactor, termociclador y consumibles.

Reactivos: Agua destilada (Braun), medio de cultivo HFDPC (Promocell), mezcla de solución nutritiva (Promocell), solución salina tamponada con fosfato (Sigma), solución de azul tripán (Bio-Rad), etanol (Sigma-

Aldrich), DMSO (Merck), tripsina (Sigma), ADNasa-I (Qiagen), RNeasy extraction kit (Qiagen), PrimeScript RT reagent kit (Perfect Real Time- Takara), oligonucleótidos para la amplificación por RT-PCR de FGF7, IGF1, MKI67 y ACT, Mezcla maestra SYBR®, nitrógeno líquido.

Muestras:

- Muestra 1: Solución acuosa que comprende 0,0015 % de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida.
- Muestra 2: Solución acuosa que comprende 0,0015 % en peso de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y 0,006 % en peso de tripéptido-10 citrulina

Metodología: El número de células y la viabilidad se determinaron utilizando una cámara Bürker y tinción con azul tripán. Para el ensayo de expresión génica, células HFDPC (células de papila dérmica del folículo humano) (comercializadas y aisladas de la dermis humana del cuero cabelludo, procedentes de la región occipital o de la sien) se sembraron a razón de 200.000 células/pocillo en una placa de 6 pocillos con medio de crecimiento completo. Después de 24 horas, se reemplazó por un nuevo medio de cultivo suplementado con las muestras 1 y 2 por separado al 1 % y 5 %. Las muestras de control no tratadas se mantuvieron en medio de cultivo.

Después de 24 horas de incubación, se eliminó el medio y las células se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato). A continuación las células se recogieron en tampón de lisis para proceder con la extracción de ARN. El ARN total se extrajo utilizando el RNeasy® mini kit (Qiagen) y se trató con ADNasa-I para eliminar cualquier contaminación con ADN genómico. La calidad y cantidad del ARN se evaluaron en un espectrofotómetro Nano-Drop y se utilizaron 500 ng de ARN total para sintetizar el ADNc (véase protocolo de purificación de ARN total de células animales utilizando tecnología de espín del manual del RNeasy® Mini 10/2019, págs. 27-34; incluida la digestión con ADNasa en columna con el conjunto de ADNasa libre de ARNasa (apéndice D) del manual del RNeasy® Mini 10/2019, págs. 82-84. La idoneidad de cada par de cebadores utilizados en este estudio para RT-qPCR (ACT, FGF7, IGF1 y MKI67), fue evaluado previamente para determinar curvas de fusión, eficiencia de amplificación y especificidad del cebador. Finalmente, la PCR cuantitativa se realizó en un aparato de PCR en tiempo real (QuantStudio 5 Applied Biosystem-LightCycler/LightCycler 480 System) siguiendo el proceso divulgado en el manual del RNeasy® Mini 10/2019, pág. 8 del adaptado preparando 10 microlitros y siguiendo las siguientes etapas: Desnaturalización a 95 °C 2 min (velocidad de rampa: 4,4 °C/s) Modo de análisis de PCR de 1 ciclo: Cuantificación 95 °C 5 s (velocidad de rampa: 4,4 °C/s) 62,5 °C 7 s (velocidad de rampa: 2,2 °C/s, Modo de adquisición: Sencillo) 40 ciclos Modo de análisis de fusión: Curvas de fusión 95 °C 5 s (velocidad de rampa: 4,4 °C/s) 60°C 1 min (velocidad de rampa: 2,2 °C/s) 95 °C (Velocidad de rampa: 0,11 °C/s, Modo de adquisición: Continuo, Adquisiciones: 5 por °C). Se realizó una réplica biológica con 4 réplicas técnicas por condición. Todos los datos fueron analizados estadísticamente.

Resultados: La determinación de la expresión de los genes FGF7, IGF1 y MKI67 se resume a continuación.

Expresión del gen del factor de crecimiento de fibroblastos 7 (FGF7): Los resultados mostraron que la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 7 (FGF7) aumentó significativamente en un $72,3 \pm 12,5$ % y un $108,0 \pm 8,3$ % después del tratamiento con acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida (muestra 1), al 1 % y al 5 %, respectivamente en comparación con el control no tratado. Por otra parte, el tratamiento con una combinación de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y tripéptido-10 citrulina (muestra 2), al 1 % y al 5 %, aumentó significativamente la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos-7 (FGF7) en un $74,5 \pm 7,2$ % y $156,2 \pm 27,0$ % respectivamente, en comparación con el control no tratado.

Expresión del gen del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1): Los resultados mostraron que el tratamiento con acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida (muestra 1) al 1 % y al 5 % aumentó significativamente la expresión del gen IGF1 en $286,3 \pm 72,0$ y $300,2 \pm 45,0$ % respectivamente, en comparación con el control no tratado. De la misma manera, la combinación de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y tripéptido-10 citrulina (muestra 2) al 5 % indujo un aumento estadísticamente significativo en la expresión de este gen en un $408,9 \pm 62,5$ %, en comparación con el control no tratado.

Marcador de expresión del gen de proliferación KI-67 (MKI67): Los resultados mostraron que el tratamiento con acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida (muestra 1) al 5 %, aumentó significativamente la expresión del gen MKI67 en un $100,4 \pm 25,2$ %, en comparación con el control no tratado. Por otra parte, una combinación de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida y tripéptido-10 citrulina (muestra 2) al 1 % y al 5 % en peso, aumentó significativamente la expresión del gen MKI67 en $107,1 \pm 14,5$ % y $86,8 \pm 19,2$ % respectivamente, en comparación con el control no tratado.

Conclusión

A partir de los resultados divulgados anteriormente, está demostrado que el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, solo o en combinación con tripéptido-10 citrulina, muestra un efecto estimulante sobre las células de la papila dérmica del folículo humano (HFDPC), a través de un aumento significativo en la expresión de los genes del factor de crecimiento de fibroblastos-7 (FGF7), factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) y Ki67 (MKI67). También se observa que este efecto estimulante que aumenta la expresión génica de FGF7 e IGF1 es mayor a una concentración alta de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida.

Como la expresión génica del factor de crecimiento de fibroblastos-7 (FGF7), el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) y Ki67 (MKI67) se han correlacionado previamente con la proliferación y migración celular durante el desarrollo de los folículos pilosos y, por lo tanto, con la promoción del crecimiento de los folículos pilosos; los resultados mencionados anteriormente permiten demostrar que el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, solo o en combinación con tripéptido-10 citrulina, es útil para el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que padece un trastorno de caída del cabello; y también apropiado para el uso cosmético en un sujeto que no sufre un trastorno de pérdida de cabello para mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: fragilidad

del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello.

Listado de citas

1. Protocolo de purificación del ARN total de células animales utilizando la tecnología de espín del manual del RNEasy® Mini 10/2019, págs. 27-34.
2. Apéndice D: Digestión de ADNasa en columna con el conjunto de ADNasa libre de ARNasa del manual del RNEasy® Mini 10/2019, págs. 82-84.
3. Mini manual de RNEasy® 10/2019, pág. 8

Por razones de completitud, diversos aspectos de la invención se exponen en las siguientes cláusulas numeradas:

Cláusula 1. Acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; o una composición farmacéutica que comprende la cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables; para su uso en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que sufre un trastorno de caída del cabello.

Cláusula 2. Acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, para su uso en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que sufre un trastorno de caída del cabello, en donde el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, es para su uso en terapia combinada con tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo

Cláusula 3. Acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, para su uso en el tratamiento de la caída del cabello en un sujeto que sufre un trastorno de caída del cabello.

Cláusula 4. El acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, para su uso de acuerdo con la cláusula 3, en donde el tratamiento comprende administrar a un sujeto:

cualquiera de

(a) una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo;

y

una cantidad terapéuticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo;

junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables;

o como alternativa,

(b) simultáneamente, secuencialmente o por separado:

(b1) una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables; y

(b2) una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Cláusula 5. El acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o el liposoma del mismo, o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4 en el tratamiento de la caída del cabello, en donde el tratamiento se lleva a cabo haciendo que el cabello vuelva a crecer, previniendo una mayor caída del cabello, disminuyendo la tasa de pérdida de cabello, reduciendo la fase telógena y aumentando la fase anágena y/o mediante inhibición enzimática de la enzima 5-alfa reductasa.

Cláusula 6. Uso cosmético de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; o una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables; como agente para el cuidado del cabello en un sujeto que no sufre un trastorno de caída del cabello, en donde el cuidado del cabello comprende mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: fragilidad del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello.

Cláusula 7. Uso cosmético de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo, como agente para el cuidado del cabello en un sujeto que no sufre un trastorno de caída del cabello; en terapia combinada con tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo; en donde el cuidado del cabello comprende mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: fragilidad del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello.

Cláusula 8. Uso cosmético de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y el tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo, como agente para el cuidado del cabello en un sujeto que no sufre un trastorno de caída del cabello; en donde el cuidado del cabello comprende mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: fragilidad del cabello, adelgazamiento del cabello, rotura del cabello, falta de elasticidad del cabello, falta de brillo del cabello, falta de volumen del cabello, rugosidad del cabello, descamación del cabello, deshidratación del cabello, reducción de la densidad del cabello y sequedad del cabello.

Cláusula 9. El uso cosmético de acuerdo con la cláusula 8, en donde el tratamiento cosmético comprende administrar a un sujeto:

cualquiera de

(c) una composición cosmética que comprende:

una cantidad cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo;
y

una cantidad cosméticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina o un liposoma del mismo;

junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables;

o como alternativa,

(d) simultáneamente, secuencialmente o por separado:

(d1) una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables; y

(d2) una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina o un liposoma del mismo; junto con uno o más excipientes o vehículos cosméticamente aceptables.

Cláusula 10. El acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5: o como alternativa, el uso cosmético de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 6-9, en donde el tratamiento se administra una vez al día.

Cláusula 11. Una composición farmacéutica o cosmética que comprende:

una cantidad terapéutica o cosméticamente efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida, o un liposoma del mismo; y

una cantidad terapéutica o cosméticamente efectiva de tripéptido-10 citrulina, o un liposoma del mismo;
junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente o cosméticamente aceptables.

Cláusula 12. El acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5: o como alternativa, el uso cosmético de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 6-10; o como alternativa, la composición farmacéutica o cosmética de acuerdo con la cláusula 11; en donde la composición farmacéutica y cosmética es una composición tópica.

Cláusula 13. El acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 y 12; o como alternativa, el uso cosmético de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 6-10 y 12; o como alternativa, la composición farmacéutica o cosmética de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 11 o 12; en donde el acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida está en forma de liposomas y el tripéptido-10 citrulina está en forma de liposomas; preferentemente liposomas de lecitina.

Cláusula 14. El acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida para su uso de acuerdo con cualquiera de las

cláusulas 1-5 y 12-13; o como alternativa, el uso cosmético de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 6-10 y 12-13; o como alternativa, la composición farmacéutica o cosmética de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 11-13; en donde:

el uno o más excipientes o vehículos farmacéutica o cosméticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en vehículo, agente de dispersión, control de viscosidad, ajustador del pH, conservante, antioxidante, tensioactivo, emulsionante y una mezcla de los mismos; y

la composición farmacéutica o cosmética comprende además uno o más principios activos farmacéuticos o cosméticos adicionales; particularmente seleccionados del grupo que consiste en agente acondicionador del cabello, agente acondicionador de la piel/cuero cabelludo, agente anticaída, protectores solares, agente anticaspa, agente calmante, agente antiseborrea, agente densificante del cabello y una mezcla de los mismos.

Cláusula 15. El acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida para su uso de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-5 y 12-14; o como alternativa, el uso cosmético de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 6-10 y 12-14; o como alternativa, la composición farmacéutica o cosmética de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 11-14; en donde: la cantidad efectiva de acetato de acetil sh-hexapéptido-5 amida es del 0,001 % al 5 % en peso; y la cantidad efectiva de tripéptido-10 citrulina es del 0,001 % al 5 % en peso.