

COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA DEL CABELLO

1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de determinados análogos de prostaglandina solos y junto con otros compuestos tales como ciclosporina, para evitar la pérdida del cabello y/o el crecimiento del cabello. La presente invención se dirige también a formulaciones que contienen análogos de prostaglandina y ciclosporina para hacer crecer el cabello o evitar la pérdida del
10 cabello en el cuero cabelludo y otras zonas del cuerpo. La presente invención se dirige también a formulaciones y procedimientos para tratar determinados trastornos de pérdida del cabello tales como alopecia androgénica y alopecia areata.

2. Antecedentes de la invención

15 La pérdida del cabello es una dolencia psicológicamente devastadora que produce un estrés psicológico significativo en el hombre y la mujer. El treinta por ciento de todos los hombres experimentarán cierta pérdida de cabello a la edad de treinta años, el cincuenta por ciento a la edad de cincuenta años y el ochenta por ciento a la edad de setenta años. A la edad de sesenta
20 años, el cuarenta por ciento de mujeres experimentan pérdida de cabello. Se han notificado efectos negativos sobre la calidad de vida debido a la pérdida de cabello en varones y en particular adolescentes y mujeres.

 El crecimiento del cabello se divide generalmente en cuatro fases. La fase anágena es la fase de crecimiento activo del cabello que dura de dos a
25 seis años pero que generalmente dura de tres a cinco años para el cabello del cuero cabelludo. Durante la fase anágena, el compartimento epitelial del folículo piloso experimenta una rápida proliferación, con la proliferación mayor en las células de la matriz del bulbo y los folículos asumen la morfología anágena del bulbo. De hecho, es posible determinar en qué fase está un
30 cabello estudiando la morfología del bulbo del folículo. La fase catágena es una fase de transición corta entre la fase anágena y la fase telógena que dura de siete a catorce días para el cabello del cuero cabelludo. La fase telógena se denomina "fase de descanso" cuando cesa el crecimiento del cabello antes de que el cabello eventualmente se caiga y generalmente dura de cuatro a ocho
35 semanas y la papila dérmica se separa completamente del folículo piloso. Una cuarta etapa, que es tanto el final de la fase telógena como el comienzo de la fase anágena, es la fase exógena donde se cae el cabello viejo. La fase anágena comienza de nuevo con la papila dérmica retrocediendo para encontrarse con el folículo piloso y comienza el crecimiento de nuevo cabello
40 cuando el nuevo cabello expulsa al cabello viejo (véase la Fig. 2).

 En seres humanos sin un trastorno de pérdida del cabello, aproximadamente un noventa por ciento de los cabellos del cuero cabelludo están en la fase anágena, aproximadamente de uno al dos por ciento de los cabellos están en la fase catágena y aproximadamente de ocho al nueve por

ciento del cabello del cuero cabelludo están en la fase telógena. Con el inicio de la alopecia androgénica, una mayor proporción de cabello está en la fase telógena y menos cabellos están en la fase anágena. El paciente tiene significativamente menos folículos que las personas que no padecen pérdida del cabello, teniendo una persona calva típica aproximadamente 118 folículos pilosos por centímetro cuadrado mientras que una persona que no tiene trastorno de pérdida del cabello tendrá aproximadamente 177 folículos pilosos por centímetro cuadrado. Quizás lo más importante, en los folículos pilosos activos de una persona que padece alopecia androgénica, la mayor parte del

5 delos cabellos de los folículos serán vello y no cabellos terminales, que son más largos, con un diámetro más grueso y más pigmentados. Además, un número creciente de cabellos estará en la fase telógena.

3. Sumario de la invención

El sumario de la invención incluye las siguientes realizaciones:

- 15 1. Una composición para su uso en el tratamiento de la pérdida del cabello que comprende aproximadamente 0,05 % - 0,1 % p/p, p/v o v/v de latanoprost o latanoprost ácido y 0,05 % - 0,1 % p/p, p/v o v/v de ciclosporina A y 1,0 % - 15,0 % p/p, p/v o v/v de dietilenglicol monoetil éter.
- 20 2. La composición de la realización 1 en la que la composición tiene aproximadamente 0,05 % p/p, p/v o v/v de latanoprost o latanoprost ácido y aproximadamente 0,06 % p/p, p/v o v/v de ciclosporina A y aproximadamente 10 % p/p, p/v o v/v de dietilenglicol monoetil éter.
- 25 3. La composición de la realización 2 que comprende además alcohol oleílico.
4. La composición que comprende además polietilenglicol o propilenglicol.
5. Una composición para su uso en el crecimiento del cabello de un paciente que experimenta pérdida del cabello que comprende aproximadamente 0,05 % - 0,1 % p/p, p/v o v/v de latanoprost o latanoprost ácido y 0,05 % - 0,1 % p/p, p/v o v/v de ciclosporina A y
- 30 5,0 % - 15,0 % p/p, p/v o v/v de CAPTEX 300 EP/NF.
6. La composición de la realización 5 en la que la composición comprende 0,06 % p/p, p/v o v/v de latanoprost o latanoprost ácido y 0,08 % p/p, p/v o v/v de ciclosporina A.
- 35 7. La composición de la realización 6 que comprende además 10 % p/p, p/v o v/v de CAPTEX 300 EP/NF.
8. Una composición para su uso en el tratamiento de la pérdida del cabello que comprende aproximadamente 0,05 % - 0,1 % p/p, p/v o v/v de travoprost o travoprost ácido y 0,05 % - 0,1 % p/p, p/v o v/v de ciclosporina A.
- 40 9. La composición de acuerdo con la realización 8 que comprende además uno seleccionado del grupo que consiste en dietilenglicol monoetil éter, CAPTEX 300 EP/NF, propilenglicol y polietilenglicol.
10. La composición de acuerdo con las realizaciones 1, 5, 8 y 9 que

- comprende además ácido oleico.
11. Un procedimiento para prevenir la pérdida del cabello en un paciente, que comprende administrar una formulación de acuerdo con una de las realizaciones 1, 5, 8 y 9 a un paciente que lo necesita.
 - 5 12. El procedimiento de la realización 11 en el que el paciente está padeciendo alopecia areata y la formulación se aplica una vez al día en áreas en el cuero cabelludo que experimentan pérdida del cabello.
 13. El procedimiento de la realización 12 en el que la formulación se aplica dos veces al día.
 - 10 14. Un procedimiento para producir el crecimiento del cabello es un paciente que padece pérdida del cabello que comprende administrar una formulación de acuerdo con una de las realizaciones 1, 5, 8, y 9 a un paciente que lo necesita y el procedimiento regula por defecto los infiltrados de linfocitos T en el área del bulbo folicular.
 - 15 15. El procedimiento de la realización 14 en el que el paciente experimenta crecimiento del cabello en mayor extensión aplicando la formulación de una de las realizaciones 1, 5, 8 y 9 en comparación con el caso en el que el paciente no recibe la formulación.
 - 20 16. El procedimiento de las realizaciones 10 - 15 en el que la formulación mantiene el cabello en una fase anágena durante más tiempo que si la formulación no se hubiera aplicado.
 17. El procedimiento de la realización 14 en el que el paciente invierte una cantidad sustancial de pérdida de cabello.
 - 25 18. El procedimiento de la realización 14 en el que la formulación comprende 0,06 % p/p, p/v o v/v de latanoprost ácido y 0,08 % p/p, p/v o v/v de ciclosporina A y un disolvente y un potenciador de la penetración farmacéuticamente aceptables.
 19. El procedimiento de hacer crecer el cabello en el cuero cabelludo de un paciente en el que la formulación comprende 0,1 % p/p, p/v o v/v de latanoprost o latanoprost ácido libre y ciclosporina.
 - 30 20. El procedimiento de la realización 19 en el que la ciclosporina es ciclosporina A.
 21. Una composición para su uso en el tratamiento de la pérdida del cabello que comprende aproximadamente 0,05 % - 0,1 % p/p, p/v o v/v de bimatoprost y 0,05 % - 0,1 % de ciclosporina A y 1,0 % - 25,0 % p/p, p/v o v/v de dietilenglicol monoetil éter.
 - 35 22. Una composición para su uso en el crecimiento del cabello que comprende aproximadamente 0,05 % - 0,1 % p/p, p/v o v/v de bimatoprost y 0,05 % - 0,1 % de ciclosporina A y 1,0 % - 15,0 % p/p, p/v o v/v de dietilenglicol monoetil éter.
 - 40 23. Una composición para su uso en el tratamiento de la pérdida del cabello o para hacer crecer el cabello que comprende aproximadamente 0,05 % - 0,5 % p/p, p/v o v/v de latanoprost o latanoprost ácido y 1,0 % - 7,0 % p/p, p/v o v/v de minoxidilo o sulfato de minoxidilo.

24. La composición de la realización 23 en la que la composición tiene aproximadamente 0,1 % o 0,3 % p/p, p/v o v/v de latanoprost o latanoprost ácido y aproximadamente 5,0 % p/p de minoxidilo o sulfato de minoxidilo.
- 5 25. La composición de la realización 23 que comprende además uno seleccionado del grupo que consiste en alcohol oleílico, etanol, ácido oleico y dietilenglicol monoetil éter.
26. La composición de la realización 23 en la que la composición tiene uno seleccionado del grupo que consiste en 0,1 %, 0,2 % o 0,3 % p/p, p/v o v/v de latanoprost o latanoprost ácido y uno seleccionado del grupo que consiste en 4,0 %, 5,0 %, 6,0 % y 7,0 % p/p, p/v o v/v de minoxidilo o sulfato de minoxidilo.
- 10 27. Una composición para su uso en el tratamiento de la pérdida del cabello o para hacer crecer el cabello que comprende aproximadamente 0,05 % - 0,1 % p/p, p/v o v/v de bimatoprost o bimatoprost ácido y 1,0 % - 5,0 % p/p, p/v o v/v de minoxidilo o sulfato de minoxidilo.
- 15 28. La composición de la realización 27 en la que la composición tiene uno seleccionado entre una forma seleccionada del grupo que consiste en 0,1 %, 0,2 % y 0,3 % p/p, p/v o v/v de bimatoprost y uno seleccionado del grupo que consiste en 4,0 %, 5,0 %, 6,0 % y 7,0 % p/p, p/v o v/v de minoxidilo.
- 20 29. La composición de la realización 27 que comprende además alcohol oleílico, ácido oleico o etanol.
30. La composición de la realización 27 que comprende además propilenglicol o polietilenglicol.
- 25 31. Una composición para su uso en el tratamiento de la pérdida del cabello o para hacer crecer el cabello que comprende aproximadamente 0,05 % - 0,5 % p/p, p/v o v/v de travoprost o travoprost ácido libre y 1,0 % - 7,0 % p/p, p/v o v/v de minoxidilo o sulfato de minoxidilo.
- 30 32. La composición de la realización 31 en la que la composición tiene aproximadamente 0,1 % p/p, p/v o v/v de travoprost o travoprost ácido libre y aproximadamente 5,0 % p/p, p/v o v/v de minoxidilo o sulfato de minoxidilo y al menos 5 % p/p, p/v o v/v de dietilenglicol monoetil éter.
33. La composición de cualquiera de las realizaciones 1 - 10 y 20 - 32 en la que la composición se aplica a la piel bajo las cejas de un paciente para hacer que crezcan las cejas.
- 35 34. La composición de cualquiera de las realizaciones 1 - 10 y 20 - 32 en la que la composición se aplica al margen del párpado superior o inferior de un paciente para hacer que crezcan pestañas.
- 40 35. La composición de cualquiera de las realizaciones 1 - 32 en la que la composición se aplica a la piel bajo el bigote o la barba de un paciente para hacer que crezcan los cabellos del bigote o de la barba.
36. Un procedimiento para convertir el vello en cabello terminal mediante la aplicación de la formulación de las realizaciones 1 - 10 y 21 - 32 en la

- zona del vello de un paciente.
37. Un procedimiento para convertir el cabello intermedio en cabello terminal mediante la aplicación de la formulación de la realización 23 en la zona del vello de un paciente.
- 5 38. Un procedimiento para aumentar al menos uno seleccionado entre longitud, grosor y pigmentación del cabello mediante la aplicación de una composición de la realización 1 - 10 o 21 - 32 en el cuero cabelludo de un paciente.
- 10 39. La composición de la realización 23, 27, 31 o 33 en la que la composición es un gel.
40. La composición de la realización 39 en la que el gel se aplica a las cejas en uno seleccionado del grupo que consiste en una vez al día, dos veces al día o tres veces al día.
- 15 41. La composición de la realización 39 en la que el gel comprende al menos uno que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en carboximetil celulosa de sodio, ácido hialurónico o carbodiimida y/o mezclas de los mismos.
- 20 42. La composición de la realización 41 en la que la carboximetil celulosa de sodio se selecciona entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa de viscosidad baja (90.000 Daltons), viscosidad media (250.000 Daltons) y viscosidad alta (700.000 Daltons) y/o mezclas de las mismas.
43. La composición de las realizaciones 40 y 41 en la que el gel se aplica a las cejas una vez o dos veces al día.
- 25 44. Una primera composición que comprende latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo en la que la aplicación de la composición a la piel da como resultado un inicio más rápido del crecimiento del cabello en comparación con uno de latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo aplicado en monoterapia a la piel y a la misma concentración que en la primera composición.
- 30 45. La composición de la realización 44 en la que la primera composición que comprende latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo está presente a las mismas concentraciones individuales que latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo aplicados en solitario en monoterapia.
- 35 46. La composición de las realizaciones 44 o 45 en la que la composición se aplica a uno seleccionado del grupo que consiste en el cuero cabelludo, la piel bajo las cejas, el margen del párpado superior, el margen del párpado inferior y la cara.
- 40 47. Una primera composición que comprende latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo en la que la aplicación de la primera composición a la piel da como resultado un mayor crecimiento del cabello en comparación con uno de latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo aplicado a la piel en solitario en monoterapia a las mismas concentraciones individuales en que se

- encuentran en la primera composición.
48. La primera composición de la realización 47 en la que la primera composición comprende latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo cuando se aplican al cuero cabelludo, la piel bajo las cejas, el margen del párpado superior, el margen del párpado inferior y la cara dan como resultado el crecimiento del cabello en uno seleccionado del grupo que consiste en cabello más largo que uno cualquiera de latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo aplicado en solitario en monoterapia a la misma concentración en que se encuentran en la primera composición.
49. La primera composición de la realización 47 que comprende latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo que cuando se aplica a la piel da como resultado un diámetro del cabello individual o perímetro mayor que cualquiera de latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo aplicado en solitario a la piel a la misma concentración que las monoterapias.
50. La primera composición de la realización 47 que comprende latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo que cuando se aplica a la piel da como resultado una mayor concentración de melanina en los cabellos individuales en comparación con la aplicación de latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo aplicados en solitario a la piel a la misma concentración que las monoterapias.
51. Una primera composición que comprende travoprost o travoprost ácido libre y minoxidilo o sulfato de minoxidilo que cuando se aplica a la piel da como resultado un cabello más largo que cualquiera de travoprost o travoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo aplicado en solitario en la que la concentración de travoprost o travoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo están a las mismas concentraciones en comparación con las monoterapias de travoprost o travoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo.
52. Una primera composición que realización 51 comprende travoprost o travoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo en la que la aplicación de la primera composición a la piel da como resultado un mayor crecimiento del cabello en comparación con uno de travoprost o travoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo aplicado a la piel en solitario en monoterapia a la misma concentración individual en que se encuentran en la primera composición.
53. La primera composición de la realización 51 que comprende travoprost o travoprost ácido libre y minoxidilo o sulfato de minoxidilo que cuando se aplica a la piel da como resultado un mayor diámetro o perímetro del cabello individual en comparación con cualquiera de travoprost o travoprost ácido libre y minoxidilo o sulfato de minoxidilo aplicado en solitario a la piel a la misma concentración individual que la que existe en

- la primera composición.
54. La primera composición de la realización 47 que comprende travoprost o travoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo que cuando se aplica a la piel da como resultado una mayor concentración de melanina en los cabellos individuales en comparación con la aplicación de travoprost o travoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo aplicados en solitario a la piel a la misma concentración que las monoterapias.
 55. Un procedimiento para estimular el crecimiento del cabello en el cuero cabelludo aplicando al cuero cabelludo una composición seleccionada del grupo que consiste en una de las realizaciones 1 - 10 o 21 - 32 o 39 - 54.
 56. Un procedimiento para estimular el crecimiento del cabello en el cuero cabelludo aplicando al cuero cabelludo una composición seleccionada del grupo que consiste en una de las Formulaciones I - XXXXX.
 57. Un procedimiento para estimular los folículos pilosos para aumentar el crecimiento del cabello y una o más propiedades seleccionadas del grupo que consiste en longitud del cabello individual, diámetro o perímetro del cabello individual, oscuridad del cabello individual, contenido de melanina de cada cabello individual, un aumento en la relación entre el cabello terminar y el vello por centímetro cuadrado de piel, y un aumento de cabello negro a cabello gris en el área de aplicación que comprende la aplicación a la piel de un mamífero en la zona de los folículos pilosos de una cantidad eficaz de una composición que comprende una seleccionada del grupo que consiste en una de las realizaciones 1 - 10 o 21 - 32, 39, 41 o 42 o las Formulaciones I - XXXXX.
 58. Un procedimiento para estimular los folículos pilosos para aumentar el crecimiento del cabello y una o más propiedades seleccionadas del grupo que consiste en longitud del cabello individual, diámetro o perímetro del cabello individual, oscuridad del cabello individual, contenido de melanina de cada cabello individual, aumento en la relación entre el cabello terminar y el vello por centímetro cuadrado de piel, y un aumento de cabello negro a cabello gris en el área de aplicación que comprende la aplicación a la piel de un mamífero en la zona de los folículos de una cantidad eficaz de una composición que comprende una seleccionada del grupo que consiste en una de las Formulaciones I - XXXXX.
 59. El procedimiento de las realizaciones 57 y 58 en el que la composición se aplica a uno seleccionado del grupo que consiste en el cuero cabelludo, la capa de epidermis bajo de las cejas, el margen del párpado inferior, el margen del párpado superior y la cara.
 60. Un procedimiento para aumentar el número de cabellos terminales en la piel aplicando una cantidad eficaz en la piel o epidermis de una

- composición que comprende una seleccionada del grupo que consiste en una de las realizaciones 1 - 10 o 21 - 32 o 39, 41 o 42 o las Formulaciones I - XXXXX.
- 5 61. Un procedimiento para aumentar el número de cabellos terminales en el cuero cabelludo aplicando una cantidad eficaz a la piel de un mamífero de una composición que comprende una seleccionada del grupo que consiste en una de las realizaciones 1 - 10 o 21 - 32 o 39, 41, 42 y 54 o las Formulaciones I - XXXXX.
- 10 62. Un procedimiento para convertir el cabello gris en cabello más oscuro aplicando una cantidad eficaz a la piel de un mamífero de una composición que comprende una seleccionada del grupo que consiste en una de las realizaciones 1 - 10 o 21 - 32 o 39, 41, 42 y 54 o las Formulaciones I - XXXXX.
- 15 63. Un procedimiento para convertir el cabello gris en cabello más oscuro o aumentar el contenido de melanina en el cabello aplicando una cantidad eficaz a la piel de un mamífero cerca de los folículos pilosos de una composición que comprende una seleccionada del grupo que consiste en las realizaciones 1 - 10 o 21 - 32 o 39 - 54 o una de las Formulaciones I - XXXXX.
- 20 64. Un procedimiento para aumentar el contenido de melanina en los cabellos individuales aplicando una cantidad eficaz a la piel de un mamífero cerca de los folículos pilosos de una composición que comprende una seleccionada del grupo que consiste en una de las realizaciones 1 - 10 o 21 - 32 o 39 - 54 o una de las Formulaciones I - XXXXX.
- 25 65. Un procedimiento para oscurecer los cabellos individuales aplicando una cantidad eficaz a la piel de un mamífero en la zona de la piel con cabello gris de una composición que comprende una seleccionada del grupo que consiste en una de las realizaciones 1 - 10 o 21 - 32 o 39 - 54 o una de las Formulaciones I - XXXXX.
- 30 66. El procedimiento de las realizaciones 64 y 65 en el que el procedimiento aumenta el contenido de melanina y el contenido de queratina en los cabellos individuales.
- 35 67. Un procedimiento para aumentar el diámetro o perímetro de los cabellos individuales aplicando una cantidad eficaz a la piel de un mamífero cerca del folículo piloso de una composición que comprende una seleccionada del grupo que consiste en una de las realizaciones 1 - 10 o 21 - 32 o 39 - 54 o una de las Formulaciones I - XXXXX.
- 40 68. Un procedimiento para aumentar el diámetro, perímetro o longitud de los cabellos individuales aplicando una cantidad eficaz a los folículos pilosos de una composición que comprende una seleccionada del grupo que consiste en una de las realizaciones 1-10 o 21-32 o 39 - 54 o una de las Formulaciones I - XXXXX.
69. El procedimiento de las realizaciones 60 - 68 en el que la composición

- se aplica a uno seleccionado del grupo que consiste en el cuero cabelludo, la piel bajo las cejas, el margen del párpado superior, el margen del párpado inferior y la cara.
- 5 70. El procedimiento de la realización 69 en el que el mamífero es un ser humano.
71. Un procedimiento para prevenir la pérdida de cabello en un paciente sometido a quimioterapia que comprende administrar una formulación seleccionada del grupo que consiste en la formulación I - XXXXX o las realizaciones 1 - 10 o 21 - 32 o 39 - 54 y aplicar la realización o la
- 10 formulación a una seleccionada del grupo que consiste en el cuero cabelludo, la capa de epidermis bajo de las cejas, el margen del párpado superior y el margen del párpado inferior o la cara antes, durante o después de la quimioterapia.
72. El procedimiento de la realización 71 cuando la formulación se aplica antes de que el paciente se someta a tratamiento quimioterapéutico para reducir la cantidad de pérdida de cabello.
- 15 73. El procedimiento de la realización 72 en el que la formulación se aplica a uno seleccionado del grupo que consiste en 45 días antes del tratamiento quimioterapéutico, 30 días antes del tratamiento quimioterapéutico, 25 días antes del tratamiento quimioterapéutico, 20 días antes del tratamiento quimioterapéutico, 15 días antes del tratamiento quimioterapéutico, 10 días antes del tratamiento quimioterapéutico y cualquiera de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 y 1 día antes del tratamiento quimioterapéutico.
- 20 74. El procedimiento de las realizaciones 72 o 73 en el que la formulación se aplica a una seleccionada del grupo que consiste en tres veces al día, dos veces al día y una vez al día.
- 25 75. El procedimiento de las realizaciones 71 - 74 en el que el paciente disminuye la pérdida del cabello de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el cuero cabelludo, cejas, pestañas y cara en comparación con el paciente que no recibe formulación durante el mismo periodo de tiempo.
- 30 76. El procedimiento de la realización 75 en el que el cabello del al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el cuero cabelludo, cejas, pestañas y cara es más largo, más oscuro y más grueso en comparación con el paciente que no recibe formulación.
- 35 77. El procedimiento de la realización 75 en el que el cabello del al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el cuero cabelludo, cejas, pestañas y cara es más numeroso en comparación con el paciente que no recibe la formulación.
- 40 78. El procedimiento de la realización 71 en el que la formulación se aplica mientras que el paciente está recibiendo tratamiento quimioterapéutico.
79. El procedimiento de la realización 78 en el que la formulación se aplica a partir de uno seleccionado del grupo que consiste en tres veces al día,

- dos veces al día y una vez al día a al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el cuero cabelludo, cejas, pestañas y cara.
- 5 80. El procedimiento de la realización 79 en el que el paciente disminuye la pérdida de cabello seleccionado del grupo que consiste en cuero cabelludo una seleccionada del grupo que consiste en cuero cabelludo, cejas, pestañas y cara en comparación con el paciente al que no se ha aplicado la formulación.
- 10 81. El procedimiento de las realizaciones 78 y 79 en el que el cabello del al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el cuero cabelludo, cejas, pestañas y cara es más largo, más oscuro, más numeroso y más grueso en comparación con el paciente que no recibe tratamiento.
82. El procedimiento de las realizaciones 78 - 81 en el que se aplica al paciente la formulación a la vez que recibe tratamiento quimioterapéutico.
- 15 83. El procedimiento del párrafo 82 en el que se aplica al paciente la formulación después que se ha completado el tratamiento quimioterapéutico.
- 20 84. El procedimiento de la realización 83 en el que se aplica al paciente la formulación de uno seleccionado del grupo que consiste en un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, siete meses, ocho meses, nueve meses, diez meses, once meses, doce meses, trece meses, catorce meses, quince meses, dieciséis meses, diecisiete meses, dieciocho meses, diecinueve meses, veinte meses, veintiún meses, veintidós meses, veintitrés meses y veinticuatro meses tras la finalización del tratamiento quimioterapéutico.
- 25 85. El procedimiento de la realización 84 en el que el cabello del al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el cuero cabelludo, cejas, pestañas y cara es más largo, más oscuro, más numeroso y más grueso en comparación con el paciente que no recibe tratamiento después del tratamiento quimioterapéutico.
- 30 86. El procedimiento de la realización 84 en el que la aplicación de las formulaciones I - XXXXX o las realizaciones 1 - 10 o 21 - 31 o 39 - 54 a uno seleccionado del grupo que consiste en el cuero cabelludo, cejas, pestañas y cara da como resultado que el cabello entra más pronto en la fase anágena y/o durante un periodo de tiempo más prolongado que si no se aplica al paciente la formulación.
- 35 87. El procedimiento de la realización 85 en el que la aplicación de la formulación a una forma seleccionada del grupo que consiste en el cuero cabelludo, cejas, pestañas y cara da como resultado que el cabello entra durante más tiempo en la fase anágena que si no se aplica al paciente la formulación.
- 40 88. Uso de latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo en combinación para el tratamiento contra la pérdida del cabello en un paciente que padece del mismo.

89. El uso de la realización 88 en el que latanoprost o latanoprost ácido está presente en una concentración de aproximadamente 0,08 - 0,5 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 2 % - 8 % p/v, p/p o p/v.
- 5 90. El uso de la realización 89 en el que latanoprost o latanoprost ácido está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 - 0,3 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de uno seleccionado del grupo que consiste en 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 % y 10 % p/v, p/p o v/v.
- 10 91. El uso de la realización 90 en el que latanoprost o latanoprost ácido están presentes en una concentración de aproximadamente 0,2 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
- 15 92. El uso de la realización 90 en el que latanoprost o latanoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,3 % p/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de 5 % p/v, p/p o v/v.
- 20 93. El uso de la realización 90 en el que latanoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,8 % p/v y minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 4 % p/v.
94. El procedimiento de las realizaciones 88 - 93 en el que la pérdida de cabello es al menos una seleccionada del grupo que consiste en el cabello del cuero cabelludo, cejas, pestañas o cabello facial.
- 25 95. Uso de latanoprost o latanoprost ácido y minoxidilo o sulfato de minoxidilo en combinación para hacer crecer cabello en un paciente.
96. El uso de la realización 95 en el que paciente padece pérdida de cabello.
97. El uso de la realización 95 en el que latanoprost o latanoprost ácido está presente en una concentración de aproximadamente 0,08 - 0,5 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 2 % - 8 % p/v, p/p o v/v.
- 30 98. El uso de la realización 95 en el que latanoprost o latanoprost ácido está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 - 0,3 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de 4 % - 7 % p/v, p/p o v/v.
- 35 99. El uso de la realización 95 en el que latanoprost o latanoprost ácido están presentes en una concentración de aproximadamente 0,2 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 4 % p/v, p/p o v/v.
- 40 100. El uso de la realización 95 en el que latanoprost o latanoprost ácido están presentes en una concentración de aproximadamente 0,3 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
101. El uso de la realización 95 en el que latanoprost o latanoprost ácido está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 % p/v y

- minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
- 5 102. El uso de las realizaciones 88 - 93 y 97 - 100 en el que la pérdida de cabello es al menos una seleccionada del grupo que consiste en el cabello del cuero cabelludo, cejas, pestañas o cabello facial.
103. Uso de travoprost o travoprost ácido libre y minoxidilo o sulfato de minoxidilo en combinación para el tratamiento de la pérdida de cabello en un paciente que padece del mismo.
- 10 104. El uso de la realización 103 en el que travoprost o travoprost ácido libre está presente en una concentración de aproximadamente 0,08 - 0,5 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 2 % - 8 % p/v, p/p o v/v.
- 15 105. El uso de la realización 103 en el que travoprost o travoprost ácido libre está presente en una concentración de aproximadamente 0,07 % - 0,3 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de 4 % - 7 % p/v, p/p o v/v.
- 20 106. El uso de la realización 103 en el que travoprost o travoprost ácido libre está presente en una concentración de aproximadamente 0,2 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
- 25 107. El uso de la realización 103 en el que travoprost o travoprost ácido libre está presente en una concentración de aproximadamente 0,3 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
- 30 108. El uso de la realización 103 en el que travoprost o travoprost ácido libre está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
109. El procedimiento de las realizaciones 103 - 108 en el que la pérdida de cabello es al menos una seleccionada del grupo que consiste en el cabello del cuero cabelludo, cejas, pestañas o cabello facial.
- 35 110. Uso de travoprost o travoprost ácido libre y minoxidilo o sulfato de minoxidilo en combinación para hacer crecer el cabello en un paciente.
111. El uso de la realización 110 en el que paciente padece pérdida de cabello.
- 40 112. El uso de la realización 111 en el que travoprost o travoprost ácido libre está presente en una concentración de aproximadamente 0,08 - 0,5 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 2 % - 8 % p/v, p/p o v/v.
113. El uso de la realización 111 en el que travoprost o travoprost ácido libre está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 - 0,3 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de 4 % - 7 % p/v, p/v, p/p o v/v.
114. El uso de la realización 95 en el que travoprost o travoprost ácido libre

- está presente en una concentración de aproximadamente 0,2 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
- 5 115. El uso de la realización 95 en el que travoprost o travoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,3 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
- 10 116. El uso de la realización 95 en el que travoprost o travoprost ácido libre está presente en una concentración de aproximadamente 0,07 % o 0,08 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 4 %, 5 % o 6 % p/v, p/p o v/v.
- 15 117. El procedimiento de las realizaciones 103 - 108 en el que la pérdida de cabello es al menos una seleccionada del grupo que consiste en el cabello del cuero cabelludo, cejas, pestañas o cabello facial.
- 20 118. Uso de bimatoprost y minoxidilo o sulfato de minoxidilo en combinación para el tratamiento de la pérdida de cabello en un paciente que padece del mismo.
- 25 119. El uso de la realización 118 en el que bimatoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,08 - 0,5 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 2 % - 8 % p/v, p/p o v/v.
- 30 120. El uso de la realización 119 en el que bimatoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 - 0,3 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de 4 % - 7 % p/v, p/p o v/v.
- 35 121. El uso de la realización 118 en el que bimatoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,2 % p/v, p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
- 40 122. El uso de la realización 90 en el que bimatoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,3 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
123. El uso de la realización 90 en el que bimatoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
124. El procedimiento de las realizaciones 119 - 123 en el que la pérdida de cabello es al menos una seleccionada del grupo que consiste en el cabello del cuero cabelludo, cejas, pestañas o cabello facial.
125. Uso de bimatoprost y minoxidilo en combinación para hacer crecer cabello en un paciente.
126. El uso de la realización 95 en el que paciente padece pérdida de cabello.
127. El uso de la realización 119 en el que bimatoprost está presente en una

- concentración de aproximadamente 0,08 - 0,5 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 2 % - 8 % p/v, p/p o v/v.
- 5 128. El uso de la realización 127 en el que bimatoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,08 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de 4 % - 7 % p/v, p/p o v/v.
- 10 129. El uso de la realización 95 en el que bimatoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,9 % p/, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 4 % p/v, p/p o v/v.
- 15 130. El uso de la realización 127 en el que bimatoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,3 % p/v, p/p o v/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v.
- 20 131. El uso de la realización 127 en el que bimatoprost está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 % p/v y minoxidilo o sulfato de minoxidilo está presente en una concentración de 4 % p/v, p/p o v/v.
132. El procedimiento de las realizaciones 126 - 131 en el que la pérdida de cabello es al menos una seleccionada del grupo que consiste en el cabello del cuero cabelludo, cejas, pestañas o cabello facial.
- 25 133. Una composición para su uso en el tratamiento de la pérdida de cabello que comprende aproximadamente 0,05 % - 0,5 % p/v, p/p o v/v de uno seleccionado del grupo que consiste en latanoprost y latanoprost ácido y 1 % - 8 % p/v, p/p o v/v de minoxidilo.
- 30 134. La composición de la realización 133 en la que la composición tiene aproximadamente 0,3 % p/v, p/p o v/v de latanoprost o latanoprost ácido y aproximadamente 5 % p/v, p/p o v/v de minoxidilo o sulfato de minoxidilo.
- 35 135. La composición de la realización 133 en la que la composición tiene aproximadamente 0,07 % p/v, p/p o v/v de latanoprost o latanoprost ácido y aproximadamente 4 - 6 % p/p, p/p o v/v de minoxidilo o sulfato de minoxidilo.
136. La composición de la realización 133 que comprende además alcohol oleílico o etanol.
137. La composición de la realización 136 que comprende además propilenglicol.
- 40 138. La composición de la realización 133 en la que la pérdida de cabello es debida a alopecia androgénica.
139. La composición de la realización 137 en la que la pérdida de cabello es debida a alopecia areata.
140. La composición de la realización 137 que comprende además un ácido acético seleccionado del grupo que consiste en polisorbato 60 y alcohol laurílico polioxietilenado.

141. La composición de la realización 134 que comprende además un ácido acético seleccionado del grupo que consiste en polisorbato 60 y alcohol laurílico polioxietilenado.
- 5 142. La composición de la realización 137 que comprende además etanol y al menos una forma seleccionada del grupo que consiste de propilenglicol y polisorbato 80.
143. La composición de la realización 142 en la que el etanol está presente en una concentración de aproximadamente 25 % - 50 % p/v.
- 10 144. La composición de la realización 143 en la que la composición comprende además alcohol oleílico.
145. La composición de la realización 144 que comprende además dietilenglicol monoetil éter.
146. La composición de la realización 134 que comprende además etanol, propilenglicol, agua y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, ácido oleico, alcohol oleílico y alcohol laurílico polioxietilenado.
- 15 147. La composición de la realización 135 en la que la composición comprende etanol, propilenglicol, polisorbato, agua y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido oleico y alcohol oleílico.
- 20 148. La composición de la realización 147 en la que la composición comprende ácido acético de aproximadamente 0.1 - 0,5 % p/v, p/p o v/v.
149. La composición de la realización 147 en la que la composición comprende propilenglicol de aproximadamente 5 % - 60 % p/v, p/p o v/v.
- 25 150. La composición de la realización 133 en la que la composición comprende etanol, propilenglicol, polisorbato, agua y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido oleico y alcohol oleílico.
- 30 151. Un procedimiento de hacer crecer el cabello en el cuero cabelludo aplicando la formulación de la realización 134 al cuero cabelludo al menos una vez al día en el que en la zona del cuero cabelludo donde se aplica la formulación crecerá cabello en mayor extensión que en una zona del cuero cabelludo que no haya recibido la formulación.
- 35 152. Un procedimiento de hacer crecer el cabello que comprende administrar la formulación de la realización 135 a la piel en el que la formulación hace que el cabello en fase telógena en la zona de aplicación del cuero cabelludo entre en la fase anágena más pronto que las zonas del cuero cabelludo que no reciben formulación.
- 40 153. Un procedimiento para potenciar el crecimiento de las uñas o tratar el síndrome de las uñas quebradizas en un paciente que padece del mismo que comprende administrar al paciente una formulación seleccionada de las realizaciones 1 - 10 o 21 - 31 o 35 - 54 y las Formulaciones I - XXXXX aplicada tópicamente a las uñas o cutículas de los dedos de la mano de un paciente al menos una vez al día.

154. El procedimiento de la realización 153 en el que el procedimiento es útil para tratar un trastorno las uñas de los dedos del pie o las uñas de los dedos de la mano seleccionado entre el grupo que consiste en psoriasis de la uña, distrofia psoriásica de la uña, síndrome de uña quebradiza, aumento de la longitud y el grosor de la uña, oniquia, oniquiagriposis, oniquitrofia, onicocriptosis, onicodistrofia, onicogriposis, onicolisis, onicomadesis, onicocauxis, onicomicosis, onicorrexis, polilla de las uñas, onicofosis, onicoptosis, paroniquia, pseudomonas, pterygium y pterygium inversum unguis, coiloniquia, hematoma subungual u otros traumas de la uña, deficiencia de ácido fólico, leuconiquia, artroonicodisplasia, melanoniquia, deficiencia de proteínas, uñas quebradizas y que se desescaman, uñas dañadas por metacrilato de metilo, deficiencia de vitamina C, deficiencia de vitaminas, polilla de las uñas, adelgazamiento de las uñas asociado con el liquen plano, enfermedad de Raynaud, sangrado asociado con artritis reumatoide, líneas de Beau, y líneas de Mee asociadas con determinados tipos de envenenamiento.
155. Un procedimiento para estimular la melanogénesis en melanocitos en células y alrededor o muy cerca del folículo piloso produciendo simultáneamente el crecimiento del cabello administrando una de las realizaciones 1-10 o 21-31 o 35 - 54 o una de las Formulaciones I - XXXXX a los folículos pilosos en el que los melanocitos entrarán en la melanogénesis con un inicio más rápido en comparación con no aplicar ninguna de las realizaciones o las Formulaciones al folículo piloso.
156. El procedimiento de la realización 155 en el que los melanosomas de los melanocitos producen más melanina en comparación con no aplicar ninguna de las realizaciones o las Formulaciones que se aplican tópicamente a los folículos pilosos.
157. El procedimiento de la realización 155 en el que los melanosomas de los melanocitos producen más de uno seleccionado del grupo que consiste en eumelanina negra, eumelanina marrón, feomelanina amarilla y feomelanina roja-marrón en comparación con no aplicar ninguna de las realizaciones o Formulaciones que se aplican a los folículos pilosos.
158. Un procedimiento para el crecimiento del cabello en el que se aplica uno seleccionado del grupo de realizaciones 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 - 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 - 93, 95, 97- 101 que da como resultado crecimiento el cabello nuevo que es más oscuro comparado cuando no se aplica la formulación.
159. El procedimiento de la realización 158 en el que se aplica uno seleccionado del grupo de realizaciones 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 - 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 - 93, 95, 97- 101 dando como resultado crecimiento de cabello nuevo que es más oscuro en comparación con las mismas composiciones de las realizaciones 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 - 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 - 93, 95, 97- 101 pero en las que bimatoprost se ha cambiado por latanoprost en las realizaciones

- individuales y a la misma concentración.
- 5 160. El procedimiento de la realización 158 en el que se aplica uno seleccionado del grupo de realizaciones 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 - 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 - 93, 95, 97- 101 dando como resultado crecimiento de cabello nuevo que es más oscuro en comparación con las mismas composiciones en las realizaciones 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 - 26, 44, 45, 47,-48, 49, 50, 88 - 93, 95, 97 - 101 pero en el que travoprost se ha cambiado por latanoprost en las realizaciones individuales y a la misma concentración en el folículo piloso.
- 10 161. Un procedimiento para estimular la queratogénesis en queratinocitos de células y alrededor o muy cerca del folículo piloso produciendo simultáneamente el crecimiento del cabello administrando una de las realizaciones 1 - 10 o 21 - 31 o 35 - 54 o una de las Formulaciones I - XXXXX a los folículos pilosos en el que los queratinocitos entrarán en la queratogénesis en un inicio más rápido y/o con una duración más larga en comparación con no aplicar ninguna de las realizaciones o Formulaciones que se aplican.
- 15 162. El procedimiento de la realización 161 en el que los queratinocitos producen cabello que es más grueso o más largo en diámetro y/o perímetro en comparación con no aplicar ninguna de las realizaciones o Formulaciones que se aplican tópicamente a los folículos pilosos.
- 20 163. Un procedimiento para el crecimiento del cabello donde aplicar uno seleccionado del grupo de realizaciones 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 - 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 - 93, 95, 97- 101 da como resultado crecimiento de cabello nuevo que es uno seleccionado del grupo que consiste en uno más grueso, más largo, de diámetro mayor y de perímetro mayor en comparación a cuando no se aplica formulación.
- 25 164. El procedimiento de la realización 163 en el que aplicar uno seleccionado del grupo de realizaciones 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 - 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 - 93, 95, 97- 101 da como resultado crecimiento de cabello nuevo que es uno seleccionado del grupo que consiste en uno más grueso, más largo, con un diámetro mayor y un perímetro mayor en comparación con las mismas composiciones de las realizaciones 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 - 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 - 93, 95, 97- 101 pero en el que bimatoprost se ha cambiado por latanoprost en las realizaciones individuales y a la misma concentración.
- 30 165. El procedimiento de la realización 163 en el que aplicar uno seleccionado del grupo de realizaciones 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 - 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 - 93, 95, 97- 101 da como resultado crecimiento de cabello nuevo que es uno seleccionado del grupo que consiste en uno más grueso, más largo, con un diámetro mayor y un perímetro mayor en comparación con las mismas composiciones de las realizaciones 5, 6, 7, 18, 19, 20, 23, 24 - 26, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 88 - 93, 95, 97- 101 pero en el que travoprost se ha cambiado por
- 35
- 40

- lananoprost en las realizaciones individuales y a la misma concentración.
- 5 166. Un procedimiento para aumentar el crecimiento del cabello aplicando una de las realizaciones 1-10 o 21-31 o 35 - 54 o una de las Formulaciones I - XXXXX a los folículos pilosos y aplicando radiación infrarroja a los folículos pilosos.
167. El procedimiento de la realización 166 en el que se aplica radiación infrarroja después de aplicar las realizaciones 1-10 o 21-31 o 35 - 54 o una de las Formulaciones I - XXXXX a los folículos pilosos.
- 10 168. El procedimiento de la realización 167 en el que se aplica radiación infrarroja desde arriba al folículo piloso mediante un dispositivo durante un periodo de uno seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y 24 horas.
169. Una composición que comprende tafluprost y minoxidilo.
- 15 170. Una composición para su uso en el tratamiento de la pérdida del cabello que comprende aproximadamente 0,05 % - 0,3 % p/p, p/v o v/v de tafluprost y 1 % - 5 % p/p, p/v o v/v de minoxidilo.
171. La composición de las realizaciones 169 y 170, comprendiendo adicionalmente la composición polietilenglicol o propilenglicol y etanol.
- 20 172. La composición de las realizaciones 169, 170 y 171 que comprende además 0,1 % p/v de tafluprost y 5 % p/v de minoxidilo.
173. Una composición para su uso en el tratamiento contra la pérdida de cabello que comprende tafluprost y finasterida.
174. La composición de la realización 173 que comprende 0,05 % p/v - 0,3 % p/v de tafluprost y 0,05 % p/v - 0,3 % p/v de finasterida.
- 25 175. Una composición para su uso en el tratamiento de la pérdida del cabello que comprende tafluprost y ciclosporina.
176. La composición de la realización de la reivindicación 175 que comprende 0,05 % - 0,1 % p/w, p/v o v/v de tafluprost y 0,05 % - 0,1 % p/p, p/v o v/v de ciclosporina.
- 30 177. La composición de la realización 176 en la que la ciclosporina es ciclosporina A.
4. Breve descripción de los dibujos
- La Fig. 1 es una descripción de la anatomía de un folículo piloso que incluye el tejido circundante;
- 35 La Fig. 2 es una descripción de las diversas fases de crecimiento del cabello;
- La Fig. 3 es el mecanismo de acción propuesto de una de las formulaciones de la invención;
- La Figura 4 muestra el crecimiento del cabello en una paciente femenina de 46 años de edad aplicando la Formulación XX seguida por la Formulación XVIII; y,
- 40 La Figura 5 muestra el crecimiento del cabello en un paciente masculino de 53 años de edad aplicando la Formulación XX seguida por la Formulación XVIII.

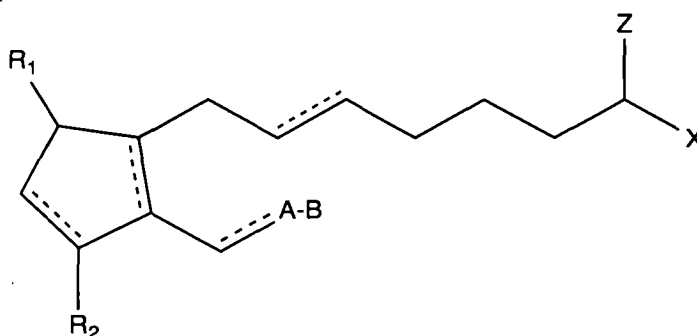
5. Descripción detallada de la invención

A. Análogos de prostaglandina

Los análogos de la prostaglandina de la presente invención incluyen latanoprost, travoprost, uenoprost isopropil éster, los ácidos libres de dichos compuestos y otros análogos de prostaglandina conocidos en la bibliografía.

Bimatoprost es una prostamida y no es un análogo de prostaglandina.

Los compuestos de la presente invención se pueden representar generalmente por la fórmula I:



en la que los enlaces discontinuos representan un enlace simple o doble que puede estar en la configuración cis o trans, A es un radical alquilenos o alquilenos que tiene de dos a seis átomos de carbono, dicho radical puede estar interrumpido por uno o más radicales óxido y sustituido por uno o más grupos hidroxilo, oxo, alquilo o alquilcarboxi, en el que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono;

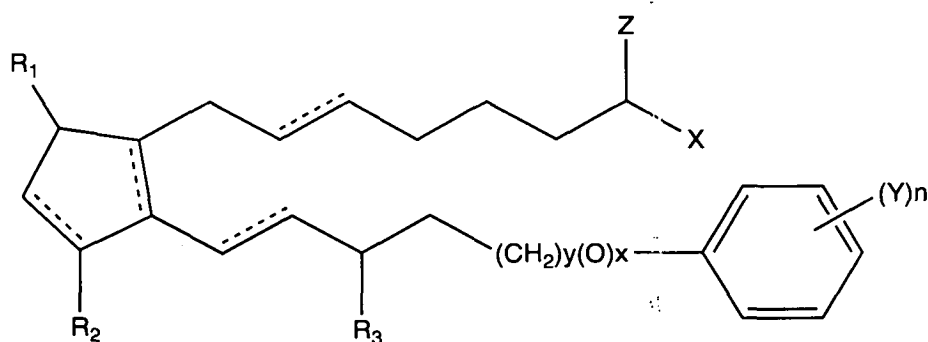
B es un radical cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, que puede estar no sustituido o sustituido por uno seleccionado del grupo que consiste en H, metilo o perfluorometilo, o un radical arilo, seleccionado del grupo que consiste en radicales de hidrocarbilarilo y heteroarilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono en el que el heteroátomo se puede seleccionar del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno, halógeno, por ejemplo, flúor, radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono y opcionalmente sustituido por átomos de halógeno y azufre;

X es un radical seleccionado del grupo que consiste en $-O(R_4)$ y $-N(R_4)_2$ en el que R_4 puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-CH_3$, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono opcionalmente sustituidos por H o $-CH_3$, R_5-C- o R_5-O-C- en la que R_5 es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono;

Z es $=O$ o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R_1 y R_2 es $=O$, $-OH$ o un grupo $-O(CO)R_6$, y el otro es $-OH$ u $-O(CO)R_6$, o R_1 es $=O$ y R_2 es H, en la que R_6 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o $-(CH_2)_mR_7$ en la que m es 0 o un número entero de 1 a 10, y R_7 es un radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilarilo o heteroarilo, como se ha

definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición, sin embargo, de que cuando B no está sustituido con un radical colgante que contiene un heteroátomo y Z es =O, entonces X no es -OR₄. Es decir, el radical cicloalquilo o hidrocarbilarilo o heteroarilo no está sustituido por un radical colgante que tiene un átomo diferente de carbono o hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención pueden también representarse por la formula general II siguiente:



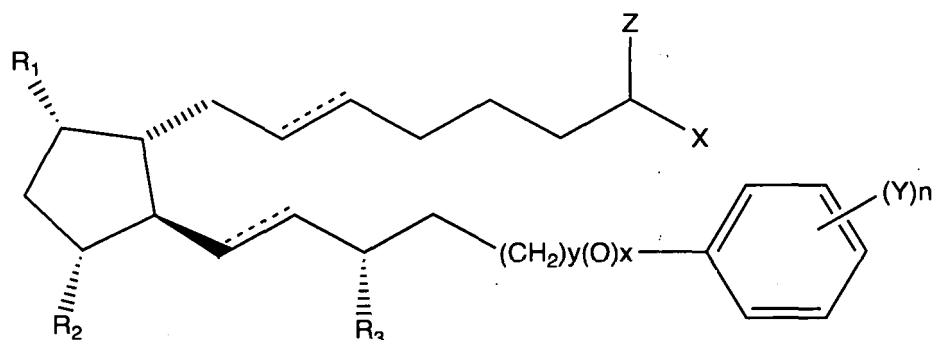
en la que los enlaces discontinuos representan un enlace simple o doble que puede estar en la configuración cis o trans, en la que y es 0 o 1, x es 0 o 1 y x e y no son ambos 1, Y es un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, etc., nitro, amino, tiol, hidroxil, alquilo, alquiloxi, alquilcarboxi, alquilo sustituido con halógeno tal como perfluorometilo, perfluoroetilo y perfluoropropilo, en el que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono, y n es 0 o un número entero de 1 a aproximadamente 3 y R₃ es =O, -OH u -O(CO)R₆ en el que R₆ es como se ha definido anteriormente. Preferentemente, n es 1 o 2.

X es un radical seleccionado del grupo que consiste en -O(R₄) y -N(R₄)₂ en el que R₄ puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -CH₃, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono opcionalmente sustituidos por H o -CH₃, R₅-C- o R₅-O-C- en la que R₅ es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono;

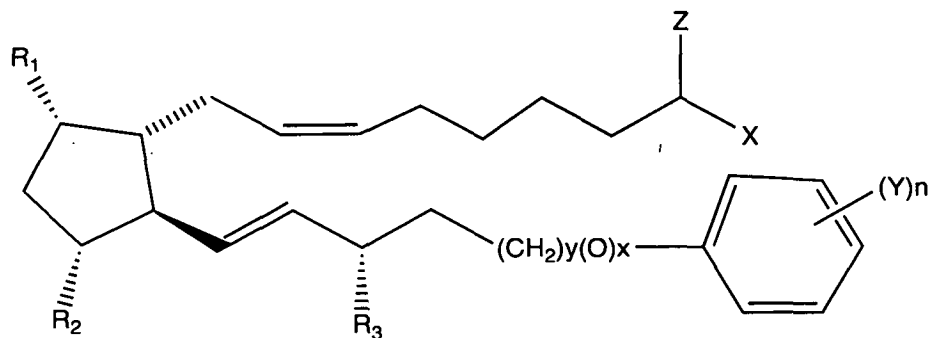
Z es =O o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R₁ y R₂ es =O, -OH o un grupo -O(CO)R₆, y el otro es -OH u -O(CO)R₆, o R₁ es =O y R₂ es H, en la que R₆ es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o - (CH₂)_mR₇ en la que m es 0 o un número entero de 1 a 10, y R₇ es un radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilarilo o heteroarilo, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición, sin embargo, de que cuando B no está sustituido con un radical colgante que contiene un heteroátomo y Z es =O, entonces X no es -OR₄. Es decir, el radical cicloalquilo o hidrocarbilarilo o heteroarilo no está sustituido por un radical colgante que tiene un átomo diferente de carbono o hidrógeno.

Los compuestos pueden también representarse por la fórmula general

(III).

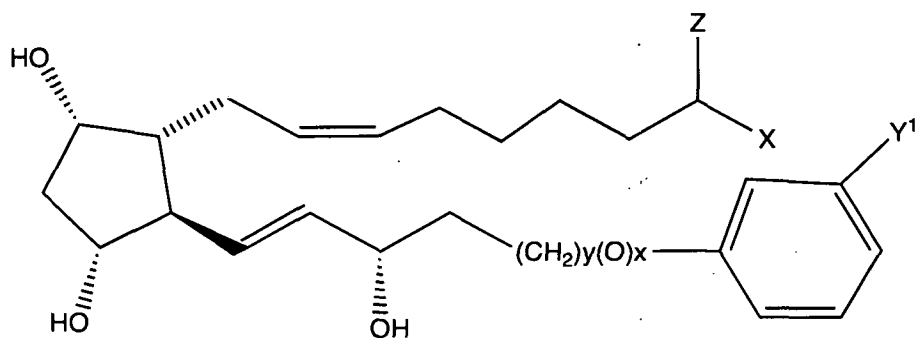


Los compuestos de la presente invención pueden también representarse por la Formula general (IV):



5

O representarse por la Fórmula general V:



En todas las fórmulas anteriores, las líneas punteadas señaladas en enlaces entre los carbonos 5 y 6 (C-5), entre los carbonos 13 y 14 (C-13), entre los carbonos 8 y 12 (C-8), y entre los carbonos 10 y 11 (C-10), indican un enlace simple o doble que puede estar en la configuración cis o trans. Si se usan dos líneas sólidas, eso indica una configuración específica para ese doble enlace. Las líneas sombreadas en las posiciones C-9, C-11 y C-15 indican la configuración α . Si se dibujara la configuración β , se usaría una línea triangular sólida.

15

y es 0 o 1, x es 0 o 1 y x e y no son ambos 1, Y es un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halógeno, por ejemplo, flúor,

cloro, etc., nitro, amino, tiol, hidroxilo, alquilo, alquilcarboxi, alquilo sustituido con halógeno tal como perfluorometilo, perfluoroetilo y perfluoropropilo en la que dicho radical alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono, etc., y n es 0 o un número entero de entre 1 a aproximadamente 3 y R_3 es $=O$, $-OH$ u $-O(CO)R_6$ en el que R_6 es como se ha definido anteriormente. Preferentemente, n es 1 o 2.

X es un radical seleccionado del grupo que consiste en $-O(R_4)$ y $-N(R_4)_2$ en el que R_4 puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-CH_3$, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono opcionalmente sustituidos por H o $-CH_3$, R_5-C- o R_5-O-C- en la que R_5 es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono;

Z es $=O$ o representa 2 radicales hidrógeno; uno de R_1 y R_2 es $=O$, $-OH$ o un grupo $-O(CO)R_6$, y el otro es $-OH$ u $-O(CO)R_6$, o R_1 es $=O$ y R_2 es H, en la que R_6 es un grupo hidrocarburo acíclico saturado o insaturado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o $-(CH_2)_mR_7$ en la que m es 0 o un número entero de 1 a 10, y R_7 es un radical cicloalquilo, que tiene de tres a siete átomos de carbono, o un radical hidrocarbilo arilo o heteroarilo, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición, sin embargo, de que cuando B no está sustituido con un radical colgante que contiene un heteroátomo y Z es $=O$, entonces X no es $-OR_4$. Es decir, el radical cicloalquilo o hidrocarbilarilo o heteroarilo no está sustituido por un radical colgante que tiene un átomo diferente de carbono o hidrógeno.

En los compuestos usados de acuerdo con la presente invención, se contemplan compuestos que tienen los sustituyentes C-9 o C-11 o C-15 en la configuración α o β . Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, en todas las fórmulas proporcionadas en el presente documento, los enlaces con línea discontinua al anillo de ciclopentano indican sustituyentes en la configuración α . Los enlaces con línea sólida engrosada al anillo de ciclopentano indican sustituyentes en la configuración α . Asimismo, el enlace con línea discontinua del grupo hidroxilo u otro sustituyente en los átomos de carbono C-11 y C-15 significa la configuración α .

Para los fines de la presente invención, salvo que se limite adicionalmente, el término "alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a 10 átomos de carbono, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de tres a siete átomos de carbono, el término "arilo" se refiere a grupos arilo que tienen de cuatro a diez átomos de carbono. La expresión "grupo hidrocarburo saturado o insaturado" se usa para referirse a una cadena lineal o ramificada, grupos hidrocarburo saturados o insaturados que tienen de uno a aproximadamente 6, preferentemente de uno a aproximadamente 4 átomos de carbono. Dichos grupos incluyen grupos alquilo, alqueno y alquino de longitudes adecuadas, y preferentemente son alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, o hexilo, o una forma isómera de los mismos.

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

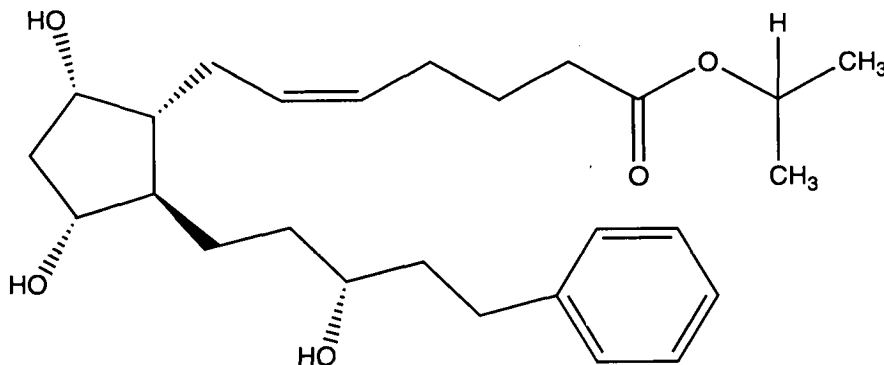
10 Z es $=O$ o representa dos átomos de hidrógeno.

X puede ser un radical seleccionado del grupo que consiste en $-O(R_4)$ y $-N(R_4)_2$ en el que R_4 puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-CH_3$, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono opcionalmente

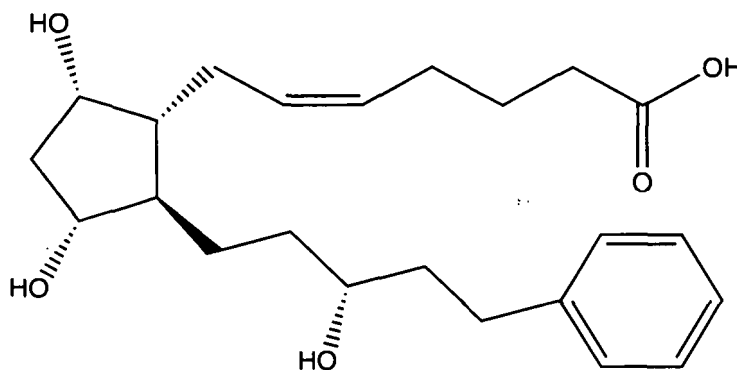
15 sustituidos por H o $-CH_3$, $R^5 - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - O$ o $R^5 - O - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} -$ en el que R^5 es un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono.

1) Latanoprost

Latanoprost tiene la siguiente estructura:



20 Latanoprost es un análogo de prostaglandina y es de hecho un profármaco donde su forma ácida (Latanoprost ácido) es biológicamente activa:



Latanoprost es un éster de isopropilo, y es un profármaco que se convierte en latanoprost ácido libre mediante ácido r[(3*R*)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]hept-5-enoico. La forma de ácido libre de latanoprost es doscientas veces más potente que latanoprost como ligando del receptor de FP para el receptor de FP recombinante humano. Latanoprost ácido libre es un potente agonista del receptor FP con una CE_{50} de 3,6 nM para los receptores de FP humanos, que tiene dos veces la potencia de $PGF_{2\alpha}$. La eficacia de los ésteres análogos de PG para el tratamiento del glaucoma o PIO elevada está correlacionada estrechamente con la afinidad de unión al receptor de FP del ácido libre. Otras formas de latanoprost que se pueden utilizar en la presente invención incluyen 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol y latanoprost etil amida-d4.

Latanoprost es una molécula que se disuelve muy mal en agua pero que es generalmente soluble en grasa. Latanoprost es más soluble en grasa que bimatoprost. Si se necesita una solución de latanoprost exenta de disolvente orgánico, esta se puede preparar evaporando el acetato de metilo y disolviendo directamente el aceite puro en tampones acuosos. La solubilidad de latanoprost en PBS (pH 7,2) es aproximadamente 50 µg/ml. Para una solubilidad máxima en tampones acuosos, latanoprost debe primero disolverse en etanol o propilenglicol y a continuación diluirse con el tampón acuoso de elección. Latanoprost tiene una solubilidad de 400 µg/ml en una solución 1:4 de etanol:PBS (pH 7,2) usando este procedimiento. En soluciones acuosas ácidas o básicas, latanoprost es estable durante no más de 48 horas y en soluciones acuosas neutras ha mostrado ser estable durante hasta un mes a temperatura ambiente. Latanoprost es el éster isopropílico de 17-fenil-13,14-dihidroprostaglandina F2a (17-fenil-13,14-dihidro PGF_{2a}).

Se puede obtener una cantidad suficiente de solubilidad incluso a la concentración más elevada (5 %) que puede utilizarse en propilenglicol, metanol, etanol y 2-propanol. Además, se ha señalado que latanoprost puede disolverse en un agente de disolución adecuado tal como alcohol (propilenglicol, metanol, etanol, 2-propanol) y otro codisolvente tal como algunos alcoholes aromáticos y polihídricos (alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol bencílico, monooleato de glicerilo, estearato de POE, alcohol laurílico polioxietilenado, 1-3 butilenglicol, glicerol).

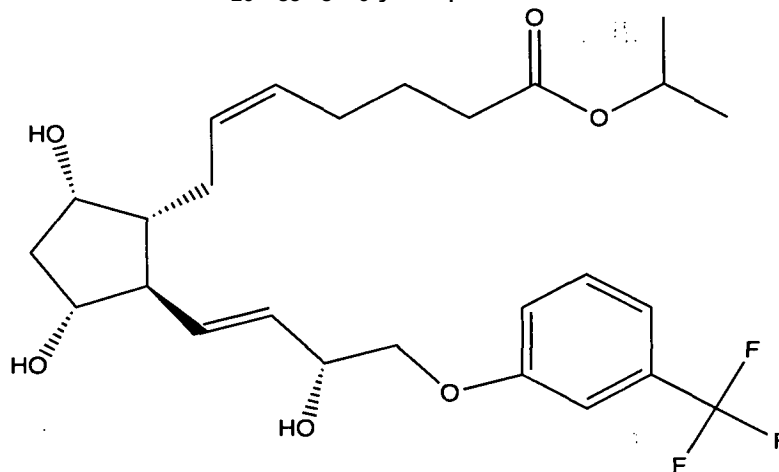
Latanoprost incluyendo 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amida-d4 y latanoprost ácido puede estar presente en las formulaciones de la presente invención en las siguientes concentraciones: 0,001 %, 0,002 %, 0,003 %, 0,004 %, 0,005 %, 0,006 %, 0,007 %, 0,008 %, 0,009 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, %, 0,11 %, 0,12 %, 0,13 %, 0,14 %, 0,15 %; 0,16 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,2 %, 0,21 %, 0,22 %, 0,23 %, 0,24 %, 0,25 %, 0,26 %, 0,27 %, 0,28 %, 0,29 %, 0,3 %, 0,31 %, 0,32 %, 0,33 %, 0,34 %, 0,35 %, 0,36 %, 0,37 %, 0,38 %, 0,39 %, 0,4 %, 0,41 %, 0,42 %, 0,43 %, 0,44 %, 0,45 %, 0,46 %, 0,47 %, 0,48 %, 0,49 %, 0,5 %, 0,51 %, 0,52 %, 0,53 %, 0,54 %, 0,55 %, 0,56 %, 0,57 %, 0,58 %, 0,59 %, 0,6 %, 0,61 %, 0,62 %, 0,63 %, 0,64 %, 0,65 %, 0,66 %, 0,67 %, 0,68 %, 0,69 %, 0,7 %, 0,71 %, 0,72 %, 0,73 %, 0,74 %, 0,75 %, 0,76 %, 0,77 %, 0,78 %, 0,79 %, 0,8 %, 0,81 %, 0,82 %, 0,83 %, 0,84 %, 0,85 %, 0,86 %, 0,87 %, 0,88 %, 0,89 %, 0,9 %, 0,91 %, 0,92 %, 0,93 %, 0,94 %, 0,95 %, 0,96 %, 0,97 %, 0,98 %, 0,99 %, 1,0 %.

0,48 %, 0,49 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 % y 25 % p/p, p/v o v/v.

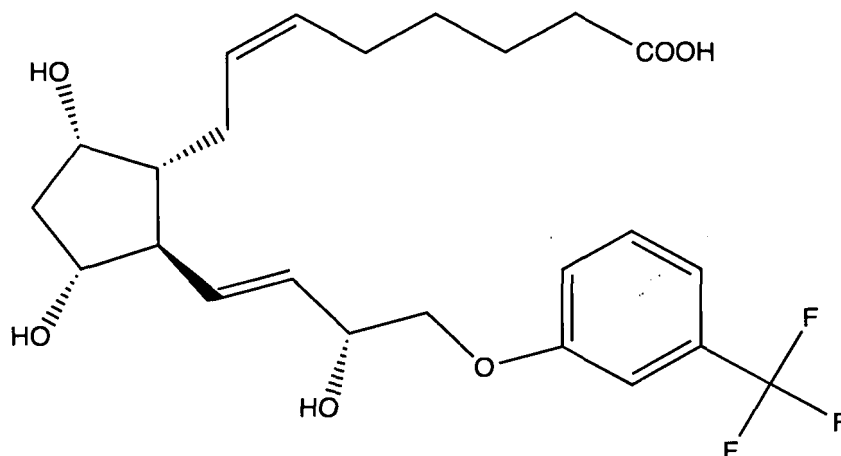
Latanoprost, incluyendo 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amida-d4 y latanoprost ácido puede estar presente en las formulaciones de la presente invención en solitario o junto con otros análogos de prostaglandina. Latanoprost incluyendo 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amida-d4 y latanoprost ácido puede estar presente en las formulaciones de la presente invención en solitario o junto con minoxidilo o sulfato de minoxidilo tópico o finasterida tópica u oral. Latanoprost, incluyendo 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amida-d4 y latanoprost ácido puede estar presente en las formulaciones de la presente invención en solitario o junto con ciclosporina de las fórmulas I, II y III.

2) Travoprost

Travoprost es un análogo de prostaglandina F sintético y el éster isopropílico del ácido libre biológicamente activo. Su nombre químico es ácido [1R [1 α (Z),2 β (1E,3R*),3 α ,5 α]]-7-[3,5-Dihidroxi-2-[3-hidroxi-4-[3 (trifluorometil)fenoxi]-1-butenil]ciclopentil]-5-heptenoico, 1-metiletiléster. Tiene una fórmula molecular de C₂₆H₃₅F₃O₆ y un peso molecular de 500,55:



Travoprost ácido libre tiene la siguiente estructura:



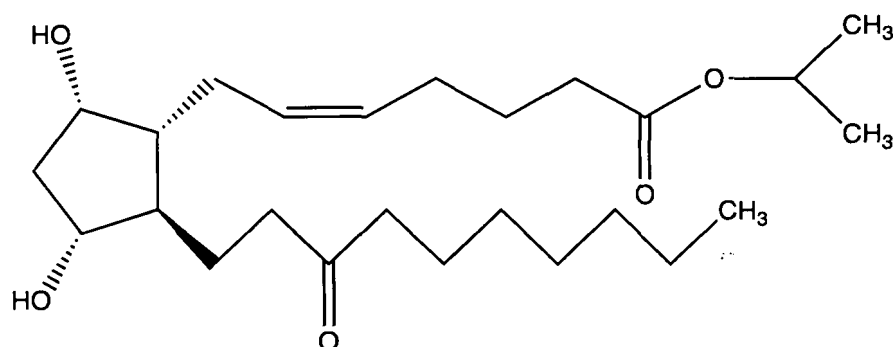
Travoprost y travoprost ácido libre pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención a las siguientes concentraciones:

0,001 %, 0,002 %, 0,003 %, 0,004 %, 0,005 %, 0,006 %, 0,007 %, 0,008 %, 0,009 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,11 %, 0,12 %, 0,13 %, 0,14 %, 0,15 %, 0,16 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,2 %, 0,21 %, 0,22 %, 0,23 %, 0,24 %, 0,25 %, 0,26 %, 0,27 %, 0,28 %, 0,29 %, 0,3 %, 0,31 %, 0,32 %, 0,33 %, 0,34 %, 0,35 %, 0,36 %, 0,37 %, 0,38 %, 0,39 %, 0,4 %, 0,41 %, 0,42 %, 0,43 %, 0,44 %, 0,45 %, 0,46 %, 0,47 %, 0,48 %, 0,49 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 % y 25 % p/p, p/v o v/v.

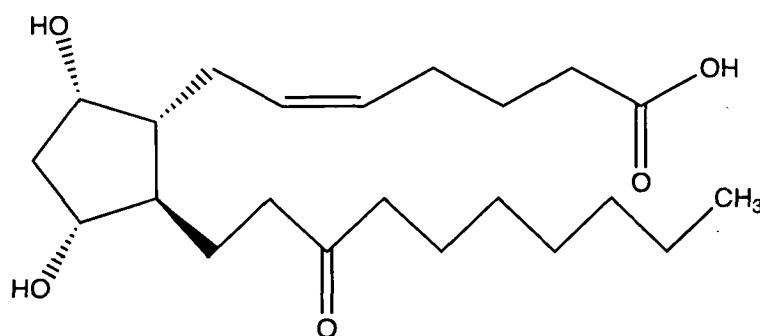
Travoprost y travoprost ácido libre pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención en solitario o junto con otros análogos de prostaglandina u otros compuestos para el crecimiento del cabello. Travoprost y travoprost ácido libre pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención en solitario o junto con minoxidilo o sulfato de minoxidilo tópico o finasterida tópica u oral. Travoprost y travoprost ácido libre pueden combinarse con ciclosporina de las fórmulas I, II o III.

3) Éster isopropílico de uenoprostona

El éster isopropílico de uenoprostona tiene la siguiente estructura:



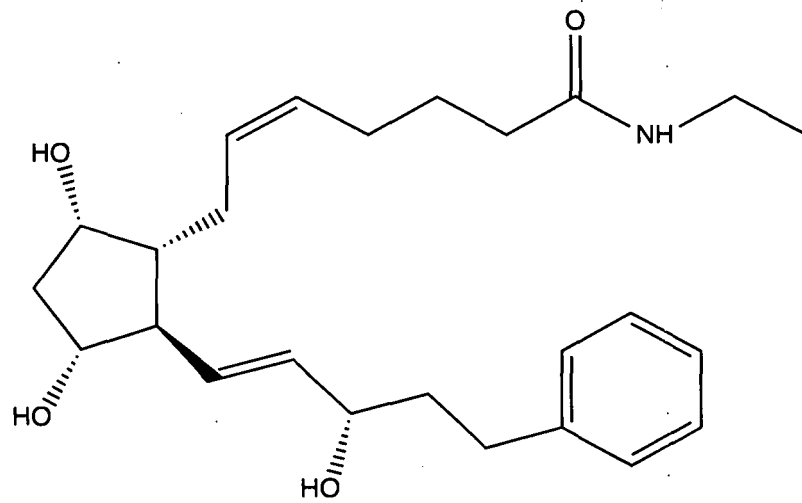
El éster isopropílico de uenoprostona es un profármaco que se convierte en uenoprostona ácido libre que tiene la siguiente estructura:



5 El éster isopropílico de uenoprostona y la uenoprostona ácido libre aunque eficaces en la disminución de la tensión intraocular, han mostrado no producir crecimiento del cabello y, de hecho, pueden inhibir el crecimiento del
 10 cabello (McCarey B. E., Kapik B. M., Kane F. E. [2004]). Se notificó una baja incidencia de la pigmentación del iris y cambios en las pestañas en dos ensayos clínicos aleatorizados con uenoprostona de isopropilo al 0,15 %.
 (Ophthalmology 111, 1480-1488). Esto demuestra la impredecibilidad de los análogos de prostaglandina para su uso en el crecimiento del cabello y que muchos análogos de prostaglandina no hacen crecer el cabello y pueden inhibir el crecimiento del cabello.

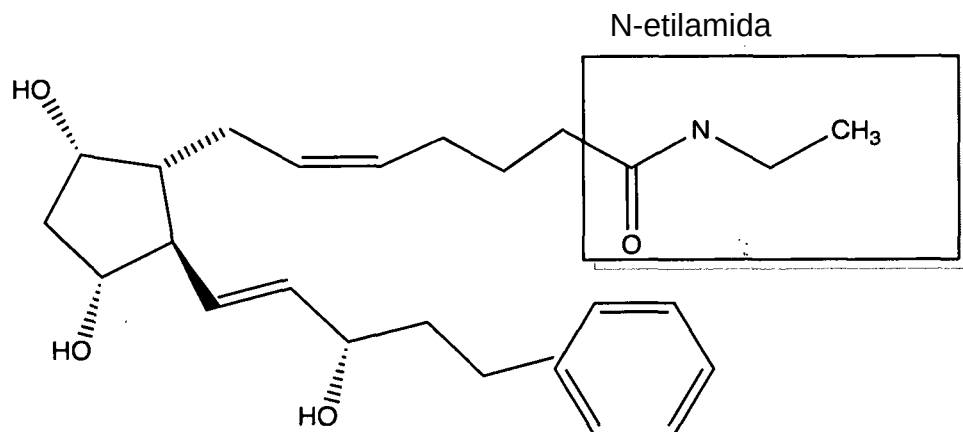
15 4) Bimatoprost

20 Bimatoprost es una prostamida procedente de un grupo de lípidos biológicos, que están relacionados con las prostaglandinas, pero que contienen un grupo etanolamida terminal y que se dirigen a diferentes receptores que los análogos de prostaglandina tales como latanoprost o travoprost. Técnicamente, bimatoprost no se considera un análogo de prostaglandina sino una prostamida. Bimatoprost se puede representar por la siguiente fórmula:

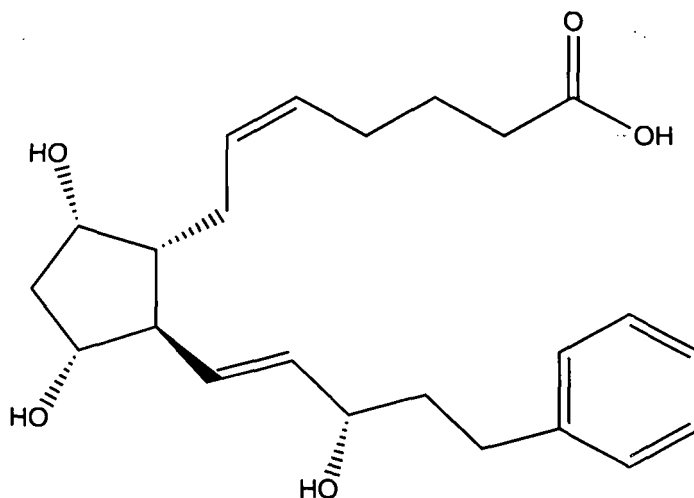


Bimatoprost no es un profármaco y no se convierte en otro compuesto o se cree que solo pequeñas cantidades (por debajo del 5 %) se convierten en bimatoprost ácido libre. Bimatoprost difiere de los otros compuestos en que es una amida:

5



Aunque existe un bimatoprost ácido libre:



Se cree que bimatoprost ejerce su actividad biológica como agente de crecimiento del cabello en forma de etilamida y no como ácido libre. Esto es muy diferente de latanoprost y travoprost, que son profármacos y ejercen sus efectos fisiológicos sobre receptores diferentes a bimatoprost lo que ilustra la ausencia de predicibilidad de bimatoprost, latanoprost, travoprost y éster isopropílico de uenoprostona para su uso en la estimulación del crecimiento del cabello. Bimatoprost y latanoprost tienen solubilidades y propiedades farmacológicas significativamente diferentes. Las formas salinas de bimatoprost incluyen una forma salina de trometamina. Por ejemplo, LUMIGAN® 0,03 % p/v, una solución tópica para disminuir la tensión intraocular elevada y tratar el glaucoma, el primer uso homologado de bimatoprost, tiene una concentración clínica de bimatoprost de 0,03 % p/v. XALATAN®, una solución tópica para disminuir la tensión intraocular elevada y tratar el glaucoma, el primer uso homologado de latanoprost, tiene una concentración clínica de 0,005 % p/v.

La acción de prostamidas tales como bimatoprost implica mecanismos diferentes a las respuestas mediadas por el receptor de FP prostanoide con ligandos tales como latanoprost y travoprost. El efecto de bimatoprost en monos con un modelo de glaucoma por elevada tensión intraocular ha mostrado ser aditivo al de latanoprost ("Additivity of Bimatoprost or Travoprost to Latanoprost in Glaucomatous Monkey Eyes", Gagliuso y col., 2004). Se han demostrado distinciones farmacológicas entre latanoprost y bimatoprost. Se descubrió que algunos pacientes humanos que padecían glaucoma que no fueron sensibles a latanoprost eran sensibles a bimatoprost en la reducción de la tensión intraocular elevada ("Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost" Gandolfi 2003). Parece muy probable que latanoprost y bimatoprost interactúen con receptores diferentes en el ojo y en los folículos pilosos.

Bimatoprost y bimatoprost ácido libre pueden estar presentes en las

siguientes concentraciones: 0,001 %, 0,002 %, 0,003 %, 0,004 %, 0,005 %, 0,006 %, 0,007 %, 0,008 %, 0,009 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, %, 0,11%. 0,12%. 0,13 %, 0,14 %, 0,15 %; 0,16 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,2 %, 0,21 %, 0,22 %, 0,23 %, 0,24 %, 0,25 %, 0,26 %, 0,27 %, 0,28 %, 0,29 %, 0,3 %, 0,31 %, 0,32 %, 0,33 %, 0,34 %, 0,35 %, 0,36 %, 0,37 %, 0,38 %, 0,39 %, 0,4 %, 0,41 %, 0,42 %, 0,43 %, 0,44 %, 0,45 %, 0,46 %, 0,47 %, 0,48 %, 0,49 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 % y 25 % p/p, p/v o v/v.

Bimatoprost y bimatoprost ácido libre pueden estar presentes en las formulaciones de la presente invención en solitario o junto con otros análogos e prostaglandina. Bimatoprost puede combinarse con minoxidilo o sulfato de minoxidilo tópico o con finasterida tópica u oral y puede combinarse con ciclosporina I, II o III.

Las siguientes patentes y publicaciones de patente de Estados Unidos se han incorporado por referencia al presente documento en su totalidad: Patentes números: 8.038.988; 6.262.105; 7.388.029; 6.403.649; 9.750.750; 9.149.484; 9.101.550; 9.700.503; 6.946.120; 5.030.442; 5.030.442; 4.828.837; 7.803.357; 7.749.489; 6.465.514; 4.596.812, 7.442.369; 5.620.980; 5.225.189; 4.820.512; 6.596.266; y, 5.834.014.

Publicaciones de patente de Estados Unidos 20160136071; 20160228345; 20050079139; 20100210720; 20050079139; 20080206156; 20080206156; y, 20040082660.

B. Ciclosporinas

La ciclosporina es de origen natural y se aisló del hongo *Tolypocladium inflatum* en 1971. La ciclosporina es un inmunosupresor y se usa en la enfermedad de Crohn, síndrome nefrótico, artritis reumatoide, en trasplantes de órganos para prevenir el rechazo y el tratamiento de la enfermedad del ojo seco. Las ciclosporinas son un grupo de oligopéptidos cíclicos no polares con actividad inmunosupresora conocida. Se ha identificado la ciclosporina A, junto con algunos otros metabolitos menores, así como las ciclosporinas B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y y Z. Además, se han preparado derivados, sales y similares de dichas ciclosporinas y numerosos análogos sintéticos y pueden ser útiles en la presente invención. El uso de ciclosporina A y derivados de ciclosporina A para tratar diversas dolencias oftálmicas, ha sido objeto de diversas patentes, por ejemplo las patentes de Estados Unidos números 5.474.979; 6.254.860; 6.350.442; y 7.368.436, cuyas divulgaciones se han incorporado por referencia en su totalidad.

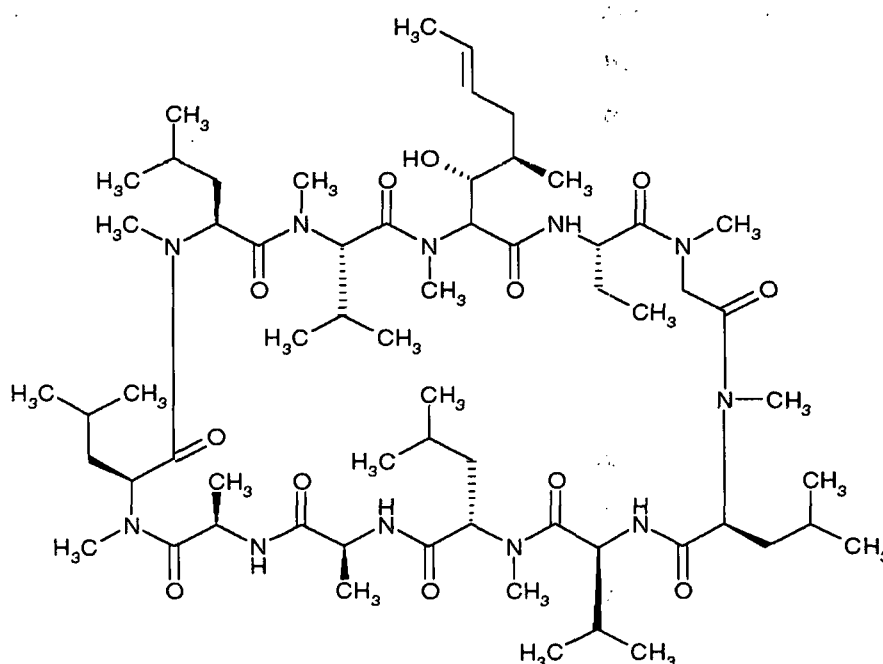
En general, las ciclosporinas comercialmente disponibles pueden

contener una mezcla de varias ciclosporinas individuales que comparten una estructura peptídica cíclica que consiste en once restos de aminoácidos con un peso molecular total de aproximadamente 1.200 Daltons, pero con diferentes sustituyentes o configuraciones de algunos de los aminoácidos. Por tanto, la presente invención contempla también mezclas de diferentes tipos de ciclosporinas o componentes de ciclosporinas. Se pretende que la expresión "componente de ciclosporina" como se usa en el presente documento incluya cualquier miembro individual del grupo de las ciclosporinas, sales de las mismas, derivados de las mismas, análogos de las mismas y mezclas de las mismas, así como mezclas de dos o más sales de ciclosporinas individuales de las mismas, derivados de las mismas, análogos de las mismas y mezclas de las mismas.

Los componentes de ciclosporina particularmente preferidos incluyen, sin limitación, ciclosporina A, derivados de ciclosporina A, sales de ciclosporina A y similares y las mezclas de las mismas. La ciclosporina A es un componente de ciclosporina especialmente útil.

La estructura química de la ciclosporina A está representada por la Fórmula 1:

Fórmula I

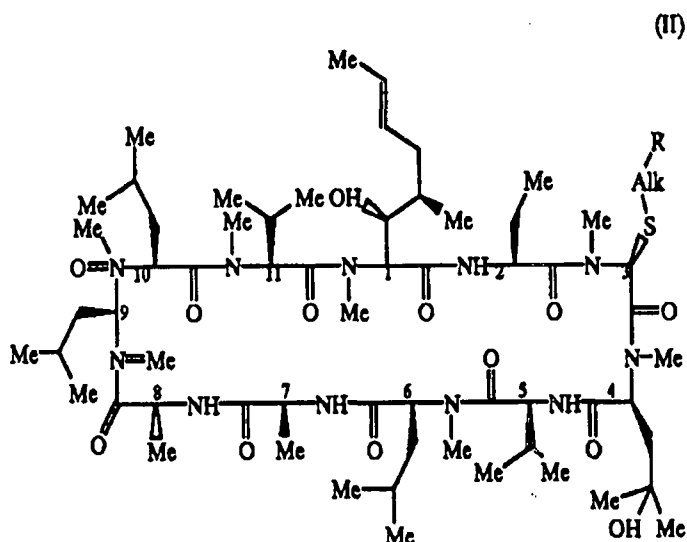


Tal como se usa en el presente documento, el término "derivados" de una ciclosporina se refiere a compuestos que tienen estructuras suficientemente similares a la ciclosporina para que funcionan de una manera sustancialmente similar o sustancialmente idéntica a la ciclosporina, por ejemplo, ciclosporina A, en las presentes composiciones y procedimientos. Incluyendo, sin limitación, dentro de los derivados de ciclosporina A útiles los

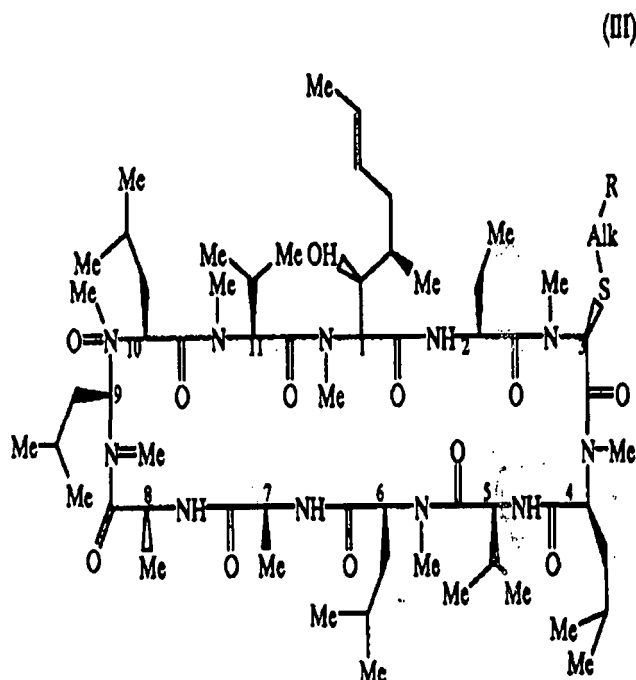
seleccionados entre ((R)-metiltio-Sar)³-(4'-hidroxi-MeLeu) ciclosporina A, ((R)-(Ciclo)alquiltio-Sar)³-(4'-hidroxi-MeLeu)⁴-ciclosporina A, y los derivados de ((R)-(Ciclo)alquiltio-Sar)³-ciclosporina A descritos a continuación.

- 5 Estos derivados de ciclosporina están representados por las siguientes fórmulas generales (II) y (III), respectivamente:

Fórmula II



Fórmula III



- 10 en la que Me es metilo; Alq es alquileo 2-6C cicloalquileo 3-6C; R es OH, COOH, alcóxicarbonilo, -NR₁R₂ o N(R₃)-(CH₂)-NR₁R₂; en la que R₁, R₂ es

H, alquilo, cicloalquilo 3-6C, fenilo (opcionalmente sustituido por halo, alcoxi, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino o dialquilamino), bencilo o heterociclilo saturado o insaturado que tiene 5 o 6 miembros y 1-3 heteroátomos; o NR_1R_2 es un heterociclo de 5 o 6 miembros que puede contener un heteroátomo N, O u S adicional y puede estar alquilado; R_3 es H o alquilo y n es 2-4; y los restos alquilo contienen 1-4C.

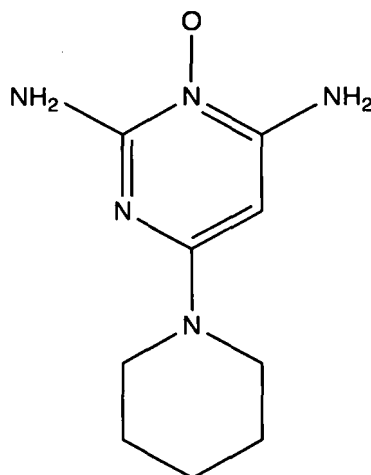
Las presentes composiciones y procedimientos pueden llevarse a la práctica empleando cualesquiera composiciones o combinaciones de composiciones adecuadas incluyendo cantidades terapéuticamente eficaces de componentes de ciclosporina con bimatoprost, latanoprost, latanoprost ácido y travoprost y travoprost ácido libre útiles para promover el crecimiento del cabello. El componente de ciclosporina está presente en una cantidad y/o concentración suficientemente eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado cuando la composición que contiene ciclosporina se administra a un ser humano o animal de acuerdo con la presente invención. Se contemplan las mezclas de componentes de ciclosporina. En una realización de la invención, el componente de ciclosporina está presente ventajosamente en las composiciones en cantidades que varían entre aproximadamente 0,01-0,05 % p/v, 0,05 - 0,1 % p/v, 0,1 % a aproximadamente 0,5 % p/v, 0,5 % - 5 % p/v, 5 % - 15 % p/v y 15 % o aproximadamente 20 % o 25 % p/v de la composición.

En otra realización, el componente de ciclosporina está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % o aproximadamente 10 % o aproximadamente 15 % en peso de la composición. La ciclosporina puede estar presente en las siguientes concentraciones: 0,001 %, 0,002 %, 0,003 %, 0,004 %, 0,005 %, 0,006 %, 0,007 %, 0,008 %, 0,009 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, %, 0,11%, 0,12%, 0,13 %, 0,14 %, 0,15 %; 0,16 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,2 %, 0,21 %, 0,22 %, 0,23 %, 0,24 %, 0,25 %, 0,26 %, 0,27 %, 0,28 %, 0,29 %, 0,3 %, 0,31 %, 0,32 %, 0,33 %, 0,34 %, 0,35 %, 0,36 %, 0,37 %, 0,38 %, 0,39 %, 0,4 %, 0,41 %, 0,42 %, 0,43 %, 0,44 %, 0,45 %, 0,46 %, 0,47 %, 0,48 %, 0,49 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 % y 25 % p/p, p/v o v/v.

La ciclosporina, tanto tópica como oral, en todas sus diversas formas puede estar presente junto con bimatoprost, latanoprost, latanoprost ácido, travoprost, travoprost ácido libre, minoxidilo, sulfato de minoxidilo y finasterida oral o tópica.

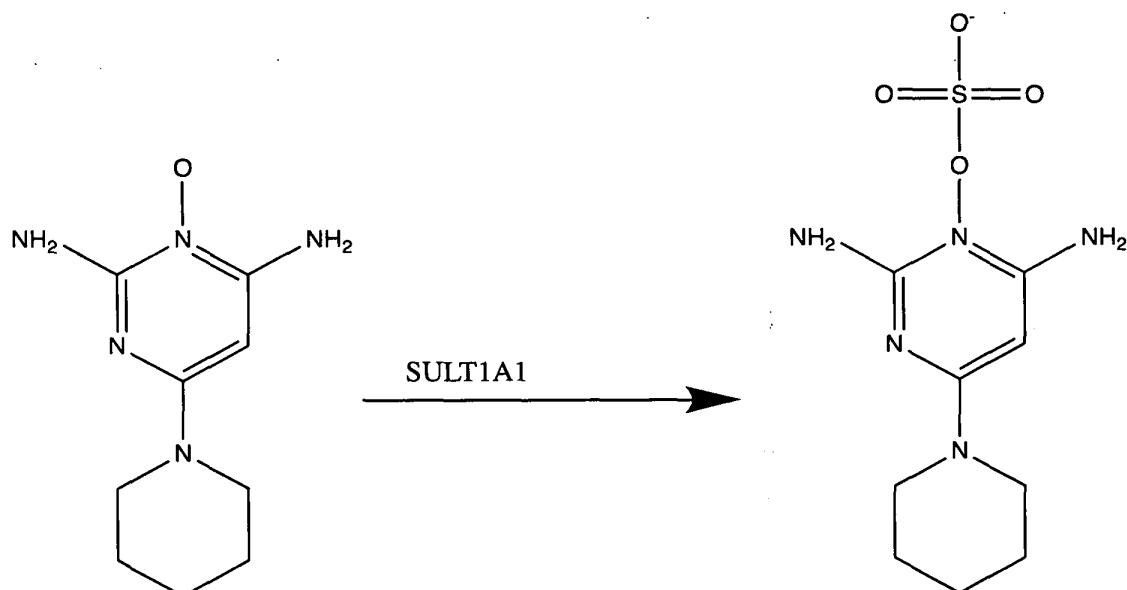
C. Otros agentes de crecimiento del cabello

1) Minoxidilo:



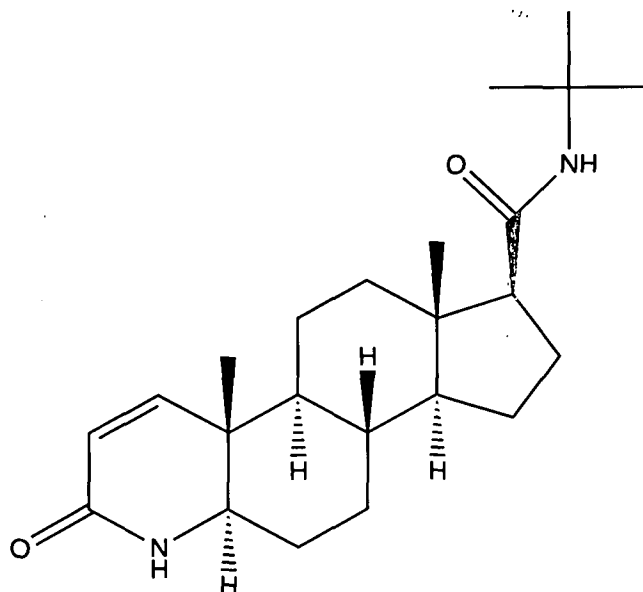
Se cree que minoxidilo abre los canales de potasio sensibles a adenosina trifosfato (ATP) y vasodilata los vasos sanguíneos permitiendo disponer de más nutrientes, sangre y oxígeno en los folículos. En la fase telógena tardía del ciclo de crecimiento del folículo piloso, los citoblastos localizados en la región del bulbo se diferencian y vuelven a entrar en la fase anágena. En pacientes que padecen de alopecia androgénica, los folículos pilosos se vuelven más pequeños y la duración de la fase anágena se acorta. Minoxidilo aumenta la cantidad de Ca²⁺ intracelular, que puede regular en exceso la enzima adenosina trifosfato (ATP) sintasa, independientemente de su papel en la síntesis de ATP, y promueve la diferenciación de citoblastos. Se teoriza que el influjo de Ca²⁺ inducido por minoxidilo puede aumentar la diferenciación de citoblastos y puede ser un factor en el mecanismo por el cual minoxidilo facilita el crecimiento del cabello (Mechanism of Action of Minoxidil in the Treatment of Androgenetic Alopecia ...), A. Gren y col., J Biol Regul Homeost Agents 31(4):1049-1053 (2017).

Existen algunas evidencias de que minoxidilo puede hacer que se desprenda cabello en la fase telógena, que es sustituido por cabello más nuevo y más grueso en la fase anágena. Minoxidilo es un profármaco que se convierte en sulfato de minoxidilo mediante la enzima sulfotransferasa SULT1A1.



Además, sulfato de minoxidilo en comparación con minoxidilo es un agente de crecimiento del cabello mucho más potente. Algunos estudios especulan que la cantidad de enzima SULT1A1 en y alrededor de los folículos pilosos es la que determina si los individuos responden bien a minoxidilo. Minoxidilo puede combinarse con bimatoprost, latanoprost, 15-ceto latanoprost, 15(S)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amida-d4 y latanoprost ácido, travoprost y travoprost ácido libre que en teoría originan la entrada en la fase anágena más rápidamente y alargan la fase anágena. Minoxidilo también puede combinarse con ciclosporina. Minoxidilo puede combinarse con dichos compuestos a las siguientes concentraciones: 0,001 %, 0,002 %, 0,003 %, 0,004 %, 0,005 %, 0,006 %, 0,007 %, 0,008 %, 0,009 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, %, 0,11%, 0,12%, 0,13 %, 0,14 %, 0,15 %; 0,16 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,2 %, 0,21 %, 0,22 %, 0,23 %, 0,24 %, 0,25 %, 0,26 %, 0,27 %, 0,28 %, 0,29 %, 0,3 %, 0,31 %, 0,32 %, 0,33 %, 0,34 %, 0,35 %, 0,36 %, 0,37 %, 0,38 %, 0,39 %, 0,4 %, 0,41 %, 0,42 %, 0,43 %, 0,44 %, 0,45 %, 0,46 %, 0,47 %, 0,48 %, 0,49 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 7,5 %, 8,0 %, 8,5 %, 9,0 %, 9,5 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 % y 25 % p/p, p/v o v/v.

2) Finasterida



Finasterida (C₂₃H₃₆N₂O₂), conocido también como (1*S*,3*aS*,3*bS*,5*aR*,9*aR*,9*bS*,11*aS*)-*N*-terc-butil-9*a*,11*a*-dimetil-7-oxo-

5 carboxamida, es un inhibidor de la 5α-reductasa usado originalmente para tratar próstatas agrandadas en varones. La finasterida oral trabaja disminuyendo la producción de dihidrotestosterona (DHT) en aproximadamente un 70 %, incluyendo en la glándula prostática y el cuero cabelludo. Existen algunos informes de éxitos en el crecimiento de cabello en el cuero cabelludo usando finasterida tópica. Finasterida puede combinarse con los análogos de prostaglandina de la presente invención incluyendo bimatoprost, latanoprost y travoprost y sus análogos.

Finasterida se puede combinar con bimatoprost, latanoprost, 15-ceto latanoprost, 15(*S*)-latanoprost, 5-trans latanoprost, latanoprost-d4, latanoprost lactol, latanoprost etil amida-d4 y latanoprost ácido, travoprost y travoprost ácido que en teoría originan la entrada en la fase anágena más rápidamente y alargan la fase anágena. Finasterida se puede combinarse con minoxidilo, sulfato de minoxidilo o ciclosporina. Finasterida se puede combinarse con aquellos compuestos en las siguientes concentraciones: 0,001 %, 0,002 %, 0,003 %, 0,004 %, 0,005 %, 0,006 %, 0,007 %, 0,008 %, 0,009 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, %, 0,11%, 0,12%, 0,13 %, 0,14 %, 0,15 %; 0,16 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,2 %, 0,21 %, 0,22 %, 0,23 %, 0,24 %, 0,25 %, 0,26 %, 0,27 %, 0,28 %, 0,29 %, 0,3 %, 0,31 %, 0,32 %, 0,33 %, 0,34 %, 0,35 %, 0,36 %, 0,37 %, 0,38 %, 0,39 %, 0,4 %, 0,41 %, 0,42 %, 0,43 %, 0,44 %, 0,45 %, 0,46 %, 0,47 %, 0,48 %, 0,49 %, 0,5 %, 0,55 %, 0,6 %, 0,65 %, 0,7 %, 0,75 %, 0,8 %, 0,85 %, 0,9 %, 0,95 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,1 %, 5,2 %, 5,3 %, 5,4 %, 5,5 %, 5,6 %, 5,7 %, 5,8 %, 5,9 %, 6,0 %, 6,1 %, 6,2 %, 6,3 %, 6,4 %, 6,5 %, 6,6 %, 6,7 %, 6,8 %, 6,9 %, 7,0 %, 7,1 %, 7,2 %, 7,3 %, 7,4 %, 7,5 %, 7,6 %, 7,7 %, 7,8 %, 7,9 %, 8,0 %, 8,1 %, 8,2 %, 8,3 %, 8,4 %, 8,5 %, 8,6 %, 8,7 %, 8,8 %, 8,9 %, 9,0 %, 9,1 %, 9,2 %, 9,3 %, 9,4 %, 9,5 %, 9,6 %, 9,7 %, 9,8 %, 9,9 %, 10,0 %.

3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 7,5 %, 8,0 %, 8,5 %, 9,0 %, 9,5 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 % y

5 25 % p/p, p/v o v/v.

Definiciones

El término "Aproximadamente" se refiere a pequeñas variaciones en las concentraciones de principios activos o excipientes que una agencia reguladora tal como la FDA o la EMEA considerarían Bioequivalentes.

10 La expresión "espuma en aerosol" es un producto, que incluye una composición líquida espumable y un líquido propulsor, introducidos en un recipiente presurizado que está provisto de un sistema de válvula y una boquilla en la parte superior del recipiente, y un tubo de inmersión que va desde el sistema de válvula hasta la parte inferior del recipiente. Cuando la
15 válvula se abre, la presión del propulsor líquido se reduce instantáneamente y comienza a evaporarse formando una capa de gas a alta presión en la parte superior del recipiente. Esta capa de gas a alta presión empuja el producto líquido, así como parte del propulsor líquido, ascendiendo por el tubo de inmersión hasta la boquilla. Cuando el líquido fluye a través de la boquilla, el
20 propulsor líquido se evapora formando gas y, en el procedimiento, forma burbujas de gas propulsor en el producto líquido, produciendo espuma.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad. Cuando se cita en referencia al tratamiento de una
25 enfermedad, una "cantidad eficaz" también se puede denominar como una "cantidad terapéuticamente eficaz". Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y equivalentes gramaticales de los mismos) significa disminuir la gravedad o la frecuencia de los uno o más síntomas o la eliminación de los uno o más síntomas. Una "cantidad profilácticamente eficaz" de un fármaco o formulación
30 es una cantidad de un fármaco o formulación que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico previsto, por ejemplo, prevenir o retrasar la aparición (o reaparición) de una enfermedad, trastorno o afección, o de reducir la probabilidad de la aparición (o reaparición) de una enfermedad, trastorno o dolencia o síntomas de los mismos. El efecto profiláctico completo no se
35 produce necesariamente mediante la administración de una dosis, y puede producirse solamente después de la administración de una serie de dosis. Por tanto, se puede administrar una cantidad profilácticamente eficaz en una o más administraciones.

"Emulsión" se refiere en el sentido habitual a una mezcla de dos o más
40 componentes líquidos inmiscibles, estando un componente (por ejemplo, un lípido terapéutico descrito en el presente documento o mezcla de los mismos que incluye tensioactivo) disperso en el otro componente (por ejemplo, el componente acuoso de una composición descrita en el presente documento). La expresión "emulsión submicrométrica" se refiere a una emulsión que

contiene componentes que tienen un tamaño cuya dimensión mayor mide menos de aproximadamente 1 micrómetro.

5 "Cabello en crecimiento" o "cabello crecido" se refiere a conseguir que el crecimiento del cabello aumente en comparación con la velocidad de crecimiento del cabello sin aplicar los fármacos y/o formulaciones de la presente invención.

10 "Cabellos" pueden ser el vello, que son cabellos finos, delgados y no pigmentados cuyo bulbo piloso está situado superficialmente en la dermis. Los cabellos intermedios que se encuentran en una etapa de crecimiento entre el vello (cabello de "bebé" o inmaduro), tales como los de la cara, y el estado de crecimiento del cabello maduro tal como el cabello del cuero cabelludo. Los cabellos terminales son cabellos largos y gruesos, pigmentados, cuyo bulbo del folículo piloso está asentado profundamente en la dermis. A medida que la alopecia progresa, se produce una transición en la zona cercana a la calvicie en la que los propios cabellos transicionan desde el tipo terminal al tipo veloso.

15 "Pérdida de cabello" se puede referir a alopecia areata, alopecia androgénica, pérdida del cabello de patrón masculino, pérdida del cabello de patrón femenino, efluvio telógeno, efluvio anágeno, tiña del cuero cabelludo, alopecia cicatricial, liquen plano pilar, lupus eritematoso discoide, folliculitis decalvans, celulitis disecante del cuero cabelludo, alopecia cicatricial central centrífugo, alopecia fibrosante frontal, síndrome de desprendimiento anágeno, anomalías del eje del cabello, alopecia involutiva, alopecia androgénica, tricotilomanía, pérdida de cabello debida a quimioterapia, pérdida de cabello debida a agentes infecciosos, Tricorrexix nudosa y alopecia senescente.

25 "Zona de folículos pilosos" significa una zona de la piel (cuero cabelludo, ceja, márgenes de los párpados, cara, etc.) que contiene folículos pilosos.

30 "Espuma no en aerosol ni en pulverizador" es un producto, que comprende una composición líquida espumable, que está introducida en un recipiente no presurizado que está provisto de una bomba mecánica, una cámara de aire, una cámara de mezclado, un tamiz de malla formador de espuma y un tubo de inmersión que va desde la bomba mecánica hasta la parte inferior del recipiente. Cuando se acciona la bomba mecánica, la composición líquida espumable se fuerza a ascender por el tubo de inmersión hasta la cámara de mezclado donde se combina con el aire de la cámara de
35 aire, en una relación predeterminada para formar espuma. Es el accionamiento de la bomba lo que presuriza y hace que la combinación turbulenta de aire y composición líquida espumable forme burbujas de aire en la composición líquida espumable creando la espuma. Desde la cámara de mezclado, la espuma se homogeneiza a continuación a burbujas finas y uniformes cuando
40 atraviesa el tamiz de malla antes de dispensarse a través de la boquilla. Por lo tanto, es un procedimiento sin propulsor para propulsar el producto líquido fuera del recipiente en forma de espuma. Una diferencia importante en el estado continuo de los recipientes es que, en un recipiente de espuma en aerosol, el líquido propulsor (normalmente, gas comprimido o gas licuado) se

bombee al interior del recipiente a alta presión una vez que el recipiente se ha sellado y se mantiene continuamente en estado presurizado, mientras que en marcado contraste, en el recipiente de espuma no en aerosol ni en pulverizador, el aire del interior del recipiente está constantemente bajo presión atmosférica.

Un "transportador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un transportador o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente indeseable ni de otra forma, e incluye un transportador o un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico en seres humanos. Un "transportador/excipientes farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, tanto en forma pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptable incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, tanto en forma pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares. Véase, por ejemplo, Berge y col., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, que se ha incorporado al presente documento por referencia. Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto ácidas como básicas que permiten que los compuestos

se conviertan en sales de adición bien de ácido o bien de base.

5 "Prevenir la pérdida de cabello" significa ralentizar o prevenir la caída del
cabello que se produciría en comparación con el caso donde no se aplica la
formulación de la presente invención. Los procedimientos y composiciones de
la presente invención se pueden usar para prevenir la pérdida de cabello, para
tratar la pérdida de cabello, tratar o espesar un cabello adelgazado, tratar la
pérdida de cejas, tratar la pérdida de pestañas o cabello facial, y se puede usar
para tratar todos los tipos de alopecia, convertir vello en cabello terminal o
aumentar el contenido de melanina del cabello volviendo el cabello más oscuro
10 o aumentando, la relación de cabello negro a cabello gris en el cuero cabelludo,
cejas, pestañas o cabello facial.

El término "profármaco" se utiliza de acuerdo con su significado normal y
habitual y pretende denotar compuestos que requieren una transformación
química o enzimática para liberar el fármaco precursor *in vivo* antes de producir
un efecto farmacológico.
15

El término "soluble" se refiere a la capacidad del disolvente para disolver
una cantidad del principio farmacéuticamente activo que es relevante para su
efecto farmacológico.

20 Los términos "disolvente" y "sistema disolvente" definen un componente
de la formulación, la fase líquida o semisólida que contiene el API.

Los términos "estable" y "estabilidad" se utilizan aquí en relación con el
periodo de validez de un producto farmacéutico, y están relacionados con el
cambio físico, degradación o descomposición química de los principios
farmacéuticamente activos o la formulación, que limitan el periodo de validez
25 del producto.

"Sinergia" entre dos fármacos, por ejemplo, en una combinación fija, se
puede producir cuando dos fármacos interactúan de una forma que potencian o
amplifican uno o más efectos, o con dos mecanismos de acción diferentes que,
cuando se combinan, dan como resultado un efecto terapéutico o una eficacia
30 superior a cualquiera de los fármacos aplicado en solitario o a los dos fármacos
en serie, o evitar o disminuir efectos secundarios no deseados cuando los
fármacos se proporcionan en monoterapia, de dichos fármacos. Los efectos
negativos de la sinergia son una forma de contraindicación tal que, cuando se
utiliza más de un fármaco depresivo, esto afecta al sistema nervioso central
35 (SNC), siendo un ejemplo el alcohol y el Valium. "Sinergia" también se refiere a
describir cómo operan los sistemas complejos. Por ejemplo, los sistemas
biológicos pueden reaccionar de una manera no lineal a las perturbaciones, de
manera que el resultado puede ser mayor de la suma de las alteraciones de los
componentes individuales.

40 En la descripción de la presente invención, sinergia significa que la
combinación de los dos principios activos, utilizados en los procedimientos y
composiciones de la invención consiguen un resultado, por ejemplo estimular el
crecimiento del cabello tal como el cabello del cuero cabelludo, cejas o
pestañas, en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que es mayor que el

resultado conseguido cuando se utilizan principios activos, en solitario como monoterapia, en las mismas condiciones. Por tanto, para determinar las combinaciones que está dentro del ámbito de la presente invención, simplemente se compara el resultado conseguido mediante la combinación de los dos fármacos con el resultado conseguido con cada uno de los fármacos individuales, en solitario.

El término "tópico" en el contexto de los procedimientos descritos en el presente documento se refieren en el sentido habitual a la administración de un compuesto o composición farmacéutica que se incorpora a un transportador farmacéutico adecuado y se administra en un sitio de tratamiento tópico de un sujeto. Por consiguiente, la expresión "composición farmacéutica tópica" incluye aquellas formas farmacéuticas en las que el compuesto se administra externamente mediante contacto directo con un sitio de tratamiento tópico, por ejemplo, la piel, cuero cabelludo, ceja, márgenes de los párpados, cara. La expresión "composición farmacéutica epidérmica tópica" se refiere a una composición farmacéutica adecuada para administrarse directamente a la capa epidérmica de la piel, por ejemplo, los párpados, el arco superciliar, el cuero cabelludo o el cuerpo. La expresión "administración tópica" se refiere a la administración externa mediante contacto directo con un sitio de tratamiento tópico. La expresión "administración tópica a la epidermis" se refiere a la administración externa mediante contacto directo con la epidermis.

Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o la mejora de una lesión, patología o dolencia, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como un alivio; remisión; disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o dolencia sea más tolerable al paciente; retrasar la velocidad de degeneración o el declive; hacer que el momento final de la degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas puede estar basado en parámetros objetivos o subjetivos; que incluyen los resultados de una exploración física, exámenes neuropsiquiátricos y/o sistemas de análisis de imagen informatizados. Por ejemplo, algunos de los procedimientos presentados en el presente documento tratan correctamente la pérdida de cabello disminuyendo la incidencia de pérdida del cabello, al inhibir sus síntomas y/o producir o produciendo nuevo crecimiento del cabello.

Anatomía del cabello y crecimiento del cabello

Los orificios de los folículos pilosos ocupan solamente aproximadamente el 0,1 % del área de superficie cutánea total de los seres humanos, aunque los folículos pilosos pueden ocupar hasta el 10 % del área de superficie total del cuero cabelludo humano (Schaefer, H., et. al. (1990) "Follicular penetration" (pgs. 163 - 173)(1990). En general, las aberturas foliculares llevan a superficies epiteliales que no tienen el estrato corneo de la superficie de la piel. En consecuencia, los folículos pilosos y las glándulas sebáceas contribuyen significativamente a la administración transdérmica de fármacos. En

consecuencia, los fármacos hidrófilos pueden penetrar con alto flujo y generalmente a través de rutas intrafoliculares, junto con la unión de la ruta de la vaina interna y externa, y la difusión rápida hacia la dermis mediante la ruta de la vaina externa. Los tiempos de retardo más prolongados para la penetración en la piel del cuero cabelludo para los fármacos hidrófilos, en comparación con el tiempo más corto para los fármacos lipófilos, sugiere que la permeación de fármacos hidrófilos a través de la dermis superior es una etapa limitante de la velocidad. Las rutas de penetración de los fármacos lipófilos se realizan probablemente a lo largo de la confluencia de la vaina de la raíz interna y externa.

La liberación de sebo por las glándulas sebáceas asociadas al folículo piloso forma una ruta lipoidea para los materiales lipófilos de los folículos (Ebling y col., 1991). También se piensa que una ruta de penetración para los permeantes lipófilos es la ruta transepidérmica. Por tanto, la penetración a través del estrato corneo de la piel del cuero cabelludo es también una ruta importantes, pero algunos fármacos pueden usar la ruta transfolicular. El sebo situado en los folículos también desempeña un papel importante en la penetración de fármacos por el exterior de la vaina de la raíz. Los folículos del cabello humano pueden tener un diámetro comprendido de 5 μm a 80 μm , lo que puede afectar a la penetración transfolicular.

Algunos potenciadores de la penetración y disolventes ayudan a fluidizar los lípidos, en canales intracelulares del estrato corneo. La penetración de permeantes y fármacos a través de la piel del cuero cabelludo, se cree relacionada con la rápida permeación en los folículos pilosos y la rápida la difusión a través del exterior de la vaina de la raíz, hacia la dermis, mientras que la permeación epidérmica de los fármacos se realiza en gran medida mediante microcanales. Los fármacos hidrófilos también se difunden rápidamente hacia la dermis mediante el exterior de la vaina de la raíz, pero la permeación de los fármacos hidrófilos a través de la dermis superior puede ser la etapa limitante de la velocidad y relativamente lenta.

Se cree que los folículos pilosos en fase anágena del cuero cabelludo humano expresan los genes y proteínas de receptores prostanoideos en las papilas dérmicas y en el CTS que rodea el bulbo piloso, pero no en los queratinocitos epiteliales o los melanocitos del bulbo piloso. Una teoría es que algunos análogos de prostaglandina se unen a receptores específicos en la membrana plasmática de las células en la papila dérmica reguladora del bulbo piloso, lo que probablemente estimula las rutas de señalización intracelular, dando como resultado el crecimiento del cabello y la disminución de la pérdida del cabello. Por ejemplo, aunque sin pretender imponer ninguna teoría, los análogos de prostaglandina tales como latanoprost pueden aumentar el número de cabellos en la fase anágena desplazando el cabello desde la fase telógena de reposo a la fase anágena, acortando el tiempo hasta el inicio de la fase anágena y prolongando la fase anágena, lo que hace que el cabello crezca más. En pacientes que padecen alopecia androgénica, la fase anágena

tiene una duración reducida y los folículos pasan más tiempo en la fase telógena en comparación con los pacientes que no padecen alopecia androgénica. Latanoprost, travoprost y bimatoprost, en grados variables, también pueden estimular la melanogénesis en los melanocitos y queratogénesis que aparece en la papila dérmica con el resultado de un 5
cabello más oscuro, con más melanina expresada en el cabello individual y también un aumento en el diámetro y el tamaño del cabello individual, de la papila dérmica, que a su vez da como resultado un aumento en el número de 10
cabellos que son más largos, más oscuros y más gruesos que los cabellos que resultarían de no ser tratados con latanoprost, travoprost y bimatoprost. Y aunque se ha notificado que bimatoprost puede inducir algunos señales en la papila dérmica que justifican su uso en pestañas en crecimiento, bimatoprost, que es un prostamida, se cree que tiene un sistema receptor independiente de los análogos de prostaglandina y, por lo tanto, un mecanismo de acción 15
diferente (Khidir, "The Prostaglandin-related glaucoma therapy ..." FASEB, 27[2]: 557-567 [Feb. 2013]).

Las células de queratinocitos se han descubierto en la capa más exterior de la piel conocida como epidermis. Las células de queratinocitos también se han descubierto en la capa basal de la piel. Las células de queratinocitos 20
constituyen aproximadamente el 95 % de la epidermis. Los queratinocitos pueden experimentar queratinización y forman la capa superficial de la piel. Estas células queratinizadas superficiales están siendo continuamente sustituidas por células derivadas de células mitóticas situadas en la capa más interna de la epidermis, que es la capa basal. Las células de la capa basal se 25
denominan algunas veces queratinocitos basales o células basales. La epidermis tiene aproximadamente 0,2 mm de espesor. Dentro de la epidermis, los queratinocitos están dispuestas en cuatro capas diferentes denominadas estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso y estrato córneo. Los melanocitos situados en la capa basal no experimentan queratinización pero 30
producen melanina. La melanina se acumula en pequeños gránulos denominados melanosomas que se transportan hacia las dendritas y se transfieren a continuación a los queratinocitos. Los queratinocitos y los melanocitos están situados en los folículos pilosos junto con los fibroblastos dérmicos. La homeostasia de la epidermis y del folículo piloso está 35
principalmente regulada por la interacción celular entre los queratinocitos y los melanocitos. Los queratinocitos estimulan funciones del melanocito tales como la melanogénesis, la proliferación, la diferenciación y la dendritogénesis mediante la señalización paracrina de una célula a otra. Hirobe, "Keratinocytes Regulate the Function of Melanocytes" Dermatologica Sinica. Vol. 32, pgs. 200 - 40
204 (2014). Se teoriza que los análogos de prostaglandina tales como latanoprost o travoprost pueden actuar sobre los queratinocitos, que fabrican cabello, y los melanocitos que producen pigmento. Es posible que los análogos de prostaglandina actúen directamente sobre los queratinocitos para fabricar cabellos individuales de diámetro más grueso y que los melanocitos fabriquen

cabello donde el cabello sea más oscuro o, en su lugar, el color de cabello normal del usuario individual. Es también posible que esto se produzca por acción indirecta a través de la papila dérmica, que está situada en el centro del bulbo piloso en la base folicular, mediante señales paracrinas dirigidas a los queratinocitos y/o melanocitos que es resultado de un sistema de señalización folicular indefinido.

Cejas

La pérdida del cabello de las cejas, también denominado madarosis, se caracteriza por una falta de crecimiento o pérdida de cabello en la ceja. La pérdida del cabello de las cejas puede tener consecuencias cosméticas, funcionales y sociales/psicológicas. De acuerdo con la investigación, el diámetro del cabello del cuero cabelludo es normalmente más grueso que el cabello de las cejas en pacientes asiáticos, siendo cierto lo contrario en pacientes caucasianos (Gandelman M. A Technique for Reconstruction of Eyebrows and Eyelashes. Semin Plast Surg. 19:153-8 (2005)). El cabello de las cejas es generalmente menos denso lateralmente que medialmente, lo que da como resultado la pérdida del cabello en las cejas y es más notable en la parte lateral. Las cejas se pueden dividir en principio en tres áreas. El tercio medial se encuentra habitualmente bajo el margen orbital, donde los cabellos de esta región están orientados verticalmente. El tercio medio se encuentra a lo largo del margen orbital donde los cabellos están orientados de forma oblicua u horizontal. El tercio lateral habitualmente se encuentra encima del margen orbital.

La madarosis de las cejas puede estar producida por enfermedades tales como enfermedades dermatológicas, endocrinopatías, tales como la enfermedad tiroidea y debido a trastornos psicológicos tales como tricotilomanía y quimioterapia. La herencia también puede ser un factor en dolencias tales como la aplasia congénita. La madarosis de las cejas puede ser por un traumatismo físico tales como quemaduras, complicaciones con procedimientos cosméticos tales como tatuajes y complicaciones de implantes.

Pestañas

Las pestañas actúan como un mecanismo funcional y protector, protegiendo el ojo impidiendo que las partículas y objetos extraños entren en el ojo. En general, las pestañas largas se consideran más atractivas que las pestañas cortas en la mayoría de las culturas. El sistema nervioso que rodea el ojo se excita más fácilmente para proteger los ojos de la mayoría de los mamíferos. La pérdida de pestañas se denomina hipotricosis de las pestañas, que incluye la hipotricosis idiopática, hipotricosis inducida por quimioterapia, alopecia areata e hipotiroidismo. La longitud de las pestañas es proporcional en gran medida a la edad, teniendo la gente más joven pestañas más largas y teniendo las personas más mayores pestañas más cortas. El tratamiento actual de la hipotricosis de las pestañas incluye LATISSE® que es una solución de bimatoprost al 0,03 % p/v y se aplica en el margen del párpado superior.

Quimioterapia

- La alopecia inducida por quimioterapia se produce principalmente porque el agente quimioterapéutico daña el folículo piloso dando como resultado una pérdida de cabello total o incompleta. La pérdida de cabello se produce con aproximadamente el 65 % de los agentes quimioterapéuticos. La pérdida de cabello se produce generalmente en todo el cuerpo y no está limitada al cuero cabelludo e incluye pestañas y cejas. La pérdida de cabello debido a quimioterapia puede ser psicológicamente devastadora y algunos pacientes la han descrito como un recordatorio constante de su enfermedad y puede dar como resultado sentimientos de pérdida de control y aumento de aislamiento social (Beisecker, Analee y col., Side Effects of Adjuvant Chemotherapy, Psycho-Oncology, 1997, 83-93-6). Estudios en grupos han demostrado también que la pérdida del cabello en pestañas y cejas era psicológicamente más devastadora que la pérdida del cabello del cuero cabelludo.
- Otros fármacos no quimioterapéuticos pueden también producir pérdida del cabello tales como anticoagulantes, anticonceptivos orales, retinoides, fármacos antitiroideos e interferones. Generalmente, la pérdida de cabello inducida por quimioterapia da como resultado toxicidad a las células en división rápida del folículo piloso. Durante la fase anágena, el compartimento epitelial del folículo piloso experimenta una rápida proliferación, siendo la mayor proliferación en las células de la matriz del bulbo. Cuando se administran fármacos quimioterapéuticos a un paciente, la mitosis celular se puede detener bruscamente dando como resultado la pérdida del cabello debido a que el eje del cabello parcialmente queratinizado se debilita y produce la caída del cabello. Esto se conoce como efluvio anágeno. Los agentes quimioterapéuticos también producen apoptosis (muerte celular programada) en las células del folículo piloso. En general, cuando finaliza la quimioterapia, el cabello vuelve a crecer pero en algunos pacientes puede tardar varios años o varios ciclos completos del cabello para conseguir el mismo nivel de crecimiento del cabello que el paciente experimentaba antes de la quimioterapia. Generalmente, el nuevo cabello es vello en lugar de cabello terminal. Las formulaciones y procedimientos descritos en la memoria descriptiva se pueden usar antes o durante la quimioterapia en el cuero cabelludo, cara, cejas, pestañas y en todo el cuerpo para prevenir la pérdida de cabello y también después de la quimioterapia para recrecer el cabello y desplazar el ciclo del cabello hacia la fase anágena y prolongando la fase anágena dando como resultado pestañas, cejas, cabello del cuero cabelludo y cabello facial más largo, oscuro y grueso.

Vehículos

La Tabla 1 relaciona disolventes y potenciadores de la penetración:

Capmul 808G EP/NF	Monocaprilato de glicerilo	26402-26-6
Capmul GDB EP/NF*	Dibehenato de glicerilo	94201-62-4
Capmul GMO-50 EP/NF	Monooleato de glicerilo	25496-72-4
Capmul MCM C8 EP/NF	Monocaprilato de glicerilo	26402-26-6

Capmul MCM EP/NF	Caprilato/Caprato de glicerilo	91744-32-0, o
		26402-22-2, y
		26402-26-6
Capmul INJ MCM EP/NF	Caprilato/Caprato de glicerilo	91744-32-0 o 26402-22-2 y 26402-26-6
CAPMUL INJ MCM EP	Caprilato/Caprato de glicerilo	91744-32-0 o 26402-22-2 y 26402-26-6
Capmul PG-2L EP/NF	Dilaurato de propilenglicol	22788-19-8
Capmul PG-8 NF	Monocaprilato de propilenglicol	68332-79-6 o 31565-12-5
Capmul PG-8-70 NF	Monocaprilato de propilenglicol, NF Tipo 1	68332-79-6
Capmul PG-12 EP/NF	Monolaurato de propilenglicol	27194-74-7
CAPTEX® 170 EP	Caprilato/Caprato de coco	95912-86-0
CAPTEX 200P	Dicaprilocaprato de propilenglicol	68583-51-7
CAPTEX 300 EP/NF	Tricaprilato/Tricaprato de glicerilo	65381-09-1
CAPTEX INJ 300 LOW C6 EP/NF/JPE	Tricaprilato/Tricaprato de glicerilo	65381-09-1 o 73398-61-5
CAPTEX 355 EP/NF/JPE	Tricaprilato/Tricaprato de glicerilo	65381-09-1 o 73398-61-5
CAPTEX INJ 355 EP/NF/JPE	Tricaprilato/Tricaprato de glicerilo	65381-09-1 o 73398-61-5
CAPTEX 8000	Tricaprilato de glicerilo, Tricaprilina	538-23-8
CAPTEX INJ 8000 NP	Tricaprilato de glicerilo, Tricaprilina	538-23-8
Captex 100	Dicaprato de propilenglicol	53824-77-4
Captex 170	Éster de alcohol graso saturado C12-C18 de ácido caprílico/cáprico	95912-86-0
Captex GTO	Trioleína	122-32-7
Captex NPGC	Ácido decanoico, ésteres mixtos con neopentil glicol y ácido octanoico	
CAPTEX INJ 300 LOW C6 EP/NF/JPE	Tricaprilato/Tricaprato de glicerilo	65381-09-1 o 73398-61-5
CAPTEX INJ 355 EP/NF/JPE	Tricaprilato/Tricaprato de glicerilo	65381-09-1 o 73398-61-5
CAPTEX INJ 8000 NP	Tricaprilato de glicerilo, Tricaprilina	538-23-8

Capmul INJ MCM EP*	Monoglicéridos y diglicéridos de caprílico cáprico	91744-32-0 o 26402-22-2 y 26402-26-6
Acconon INJ MC8-2 EP/NF*	PEG-8 glicéridos de caprílico cáprico	91744-32-0, 223129-75-7
CremerCOOR® MCT 60-40	Triglicérido caprílico/cáprico	65381-09-1
CremerCOOR® MCT 70-30	Triglicérido caprílico/cáprico	65381-09-1
CremerCOOR® EHC	Cocoato de 2-etilhexilo	92044-87-6
CremerCOOR® EHL	Laurato de 2-etilhexilo	20292-08-4
CremerCOOR® EHP	Palmitato de 2-etilhexilo	29806-73-3
CremerCOOR® EHS	Estearato de 2-etilhexilo	91031-48-0
CremerCOOR® GMS 40 / SE (autoemulsionante)	Estearato de glicerilo	67701-33-1
CremerCOOR® IPM	Miristato de isopropilo	110-27-0
CremerCOOR® IPP	Palmitato de isopropilo	142-91-6
CremerCOOR® Triacetina	Triacetato de glicerilo	102-76-1
	1,2-DIMIRISTOIL-SN-GLICERO-3-FOSFOCOLINA	18194246
	DIISOPROPANOLAMINA	110974
	ADIPATO DE ISOPROPILO	6938949
	DIPROPILENGLICOL	25265718
	ÉSTERES DE ÁCIDOS GRASOS (DE CADENA MEDIA Y CORTA)	
	ALCOHOL MIRISTÍLICO	112721
	N,N-DIMETILACETAMIDA	127195
	ACEITE DE RICINO DE POLIOXILO 35	61791126
	ESTEARATO DE POLIOXILO 40	9004993
	Aceite de ricino hidrogenado de polioxilo 40	61788850

Los disolventes y los potenciadores de la penetración pueden estar presentes en las siguientes concentraciones: 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %, 5

- 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, 10 % p/p, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % p/p, p/v o v/v de la formulación.
- 10 El carbómero puede estar a una concentración de aproximadamente 0,05-3,0 % p/p, miristato de isopropilo a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/p; aceite de ricino PEG 40 a una concentración de aproximadamente 0,1 a 20 % p/p; carboximetilcelulosa de 0,1 - 5,0 % p/p etanol de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 % p/p;
- 15 dietilenglicol monoetil éter a una concentración de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 % p/p; polisorbato 20 a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 % p/p; polisorbato 40 a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 % p/p; polisorbato 60 a una concentración de aproximadamente 0,1 a
- 20 aproximadamente 5,0 % p/p; glicerina a una concentración de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 % p/p; polisorbato 80 a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 % p/p; PPG-5 ceteth-20 a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 % p/p; ácido oleico a una concentración de aproximadamente 0,1 a
- 25 aproximadamente 5,0 % p/p; isostearato de isostearilo a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/p; dipropilenglicol dimetil éter a una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 % p/p; dietilenglicol a una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 % p/p; dipropilenglicol a una concentración de aproximadamente 1 a
- 30 aproximadamente 50 % p/p; caprílico/cáprico a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/p; alcohol bencílico a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 % p/p; silicona a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/p; aceite de ricino PEG 40 a una concentración de aproximadamente 0,1 a 20 %
- 35 p/p; aceite de ricino PEG 35 a una concentración de aproximadamente 0,1 a 20 % p/p; alcohol oleílico a una concentración de aproximadamente 0,1 a 10 % p/p; monooleato de glicerilo a una concentración de aproximadamente 0,1 a 10 % p/p; y/o agua a una concentración de aproximadamente 0 a aproximadamente 90 % p/p.
- 40 **Ejemplos:**
Formulación I
 0,05 % p/v de latanoprost;
 0,06 % p/v de ciclosporina A;
 10,0 % p/v de dietilenglicol monoetil éter;

5,0 % p/v de alcohol oleílico; y,
c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación II

5 0,08 % p/v de latanoprost;
0,1 % p/v de ciclosporina A;
15,0 % p/v de dietilenglicol monoetil éter;
5 % p/v de PEG;
6,0 % p/v de alcohol oleílico; y,
c.s. agua hasta el 100 %.

10 Formulación III

0,08 % p/v de latanoprost;
0,1 % p/v de ciclosporina A;
15,0 % p/v de dietilenglicol monoetil éter;
5 % p/v de PEG;
15 6,0 % p/v de alcohol oleílico; y,
c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación IV

0,06 % p/v de bimatoprost;
0,08 % p/v de ciclosporina A;
20 10,0 % p/v de monooleato de glicerilo;
5,0 % p/v de ácido oleico;
5 % p/v de etanol; y,
c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación V

25 0,08 % p/v de bimatoprost;
0,1 % p/v de ciclosporina A;
10,0 % p/v de dietilenglicol monoetil éter;
5,0 % p/v de ácido oleico;
5,0 % p/v de alcohol oleílico; y,
30 c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación VI

0,08 % p/v de latanoprost o latanoprost ácido;
0,08 % p/v de ciclosporina A;
10,0 % p/v de polietilenglicol;
35 10,0 % p/v de dietilenglicol monoetil éter;
5,0 % p/v de alcohol oleílico; y,
c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación VII

40 0,05 % p/v de bimatoprost;
0,07 % p/v de ciclosporina A;
10,0 % p/v de alcohol oleílico;
10,0 % p/v de dietilenglicol monoetil éter; y,
c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación VIII

- 5 0,05 % p/v de latanoprost o latanoprost ácido;
 0,08 % p/v de ciclosporina A;
 5,0 % p/v de dietilenglicol monoetil éter;
 10,0 % p/v de CAPTEX 300 EP/NF;
 10,0 % p/v de PEG; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación IX

- 10 0,06 % p/v uenoprostona isopropil éster ácido libre;
 0,08 % p/v de ciclosporina A;
 5,0 % p/v de dietilenglicol monoetil éter;
 10,0 % p/v de CAPTEX 300 EP/NF;
 10,0 % p/v de PEG; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación X

- 15 0,07 % p/v de travoprost o travoprost ácido libre;
 0,08 % p/v de ciclosporina A;
 5,0 % p/v de dietilenglicol monoetil éter;
 10,0 % p/v de CAPTEX 300 EP/NF;
 10,0 % p/v de PEG; y,
 20 c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación XI

- 25 0,1 % p/v de bimatoprost;
 0,05 % p/v de ciclosporina A;
 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
 5 % p/v de propanodiol;
 3 % p/v de ácido oleico; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación XII

- 30 0,1 % p/v de latanoprost;
 0,05 % p/v de ciclosporina A;
 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
 5 % p/v de propanodiol;
 3 % p/v de ácido oleico; y
 c.s. agua hasta el 100 %.

35 Formulación XIII

- 40 0,1 % p/v de latanoprost;
 5,0 % p/v de minoxidilo;
 10 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
 5 % p/v de propanodiol;
 3 % p/v de ácido oleico; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación XIV

- 0,1 % p/v de latanoprost;
 5,0 % p/v de minoxidilo o sulfato de minoxidilo;

20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
 5 % p/v de propanodiol;
 3 % p/v de ácido oleico; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

5 Formulación XV

0,1 % p/v de latanoprost;
 2,0 % p/v de minoxidilo o sulfato de minoxidilo;
 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
 5 % p/v de propanodiol;
 3 % p/v de ácido oleico; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

10

Formulación XVI

0,1 % p/v de bimatoprost;
 5,0 % p/v de minoxidilo;
 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
 5 % p/v de propanodiol;
 3 % p/v de ácido oleico; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

15

Formulación XVII

0,1 % p/v de travoprost;
 5,0 % p/v de minoxidilo;
 20 % p/v de 2-(2-etoxietoxi)-etanol;
 5 % p/v de propanodiol;
 3 % p/v de ácido oleico; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

20

25

Formulación XVIII

0,1 % p/v de latanoprost;
 5,0 % p/v de minoxidilo;
 30,0 % p/v de etanol;
 50 % p/v de propilenglicol; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

30

Formulación XVIII

0,1 % p/v de latanoprost;
 5,0 % p/v de minoxidilo;
 30,0 % p/v de etanol;
 50 % p/v de propilenglicol;
 3 % p/v de dietilenglicol monoetil éter;
 2 % p/v de alcohol oleílico; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

35

40

Formulación XX

0,3 % p/v de latanoprost;
 5,0 % p/v de minoxidilo;
 30,0 % p/v de etanol;
 50 % p/v de propilenglicol; y,

c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación XXI

- 5 5,0 % p/v de minoxidilo o sulfato de minoxidilo;
 0,05 % p/v de latanoprost;
 30,0 % p/v de etanol;
 50 % p/v de propilenglicol; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación XXII

- 10 5,0 % p/v de minoxidilo;
 0,05 % p/v de latanoprost;
 30,0 % p/v de etanol;
 50 % p/v de propilenglicol; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación XXIII

- 15 5,0 % p/v de minoxidilo;
 0,008 % p/v de latanoprost;
 30,0 % p/v de etanol;
 50 % p/v de propilenglicol;
 c.s. de agua.

20 Formulación XXIV

- 5,0 % p/v de minoxidilo;
 0,007 % p/v de latanoprost;
 30,0 % p/v de etanol;
 50 % p/v de propilenglicol; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

25 Formulación XXV

- 5,0 % p/v de minoxidilo;
 0,005 % p/v de latanoprost;
 30,0 % p/v de etanol;
 50 % p/v de propilenglicol; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación XXVI

- 35 3,0 % p/v de finasterida;
 0,1 % p/v de latanoprost;
 30,0 % p/v de etanol;
 50 % p/v de propilenglicol; y,
 c.s. agua hasta el 100 %

Formulación XXVII

- 40 5,0 % p/v de finasterida;
 0,3 % p/v de latanoprost;
 30,0 % p/v de etanol;
 50 % p/v de propilenglicol; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación XXVIII

- 5,0 % p/v de finasterida;
0,3 % p/v de bimatoprost;
30,0 % p/v de etanol;
50 % p/v de propilenglicol; y,
c.s. agua hasta el 100 %.
- 5 Formulación XXVIII
5,0 % p/v de finasterida;
0,1 % p/v de bimatoprost;
30,0 % p/v de etanol;
50 % p/v de propilenglicol; y,
c.s. agua hasta el 100 %.
- 10 Formulación XXX
5,0 % p/v de finasterida;
0,1 % p/v de travoprost;
30,0 % p/v de etanol;
50 % p/v de propilenglicol; y,
c.s. agua hasta el 100 %.
- 15 Formulación XXXI
5,0 % p/v de finasterida;
0,3 % p/v de travoprost;
30,0 % p/v de etanol;
50 % p/v de propilenglicol; y,
c.s. agua hasta el 100 %.
- 20 Formulación XXXII
0,1 % p/v de latanoprost;
47 % p/v de etanol;
0,4 % p/v de polisorbato 60;
1 % p/v de alcohol laurílico de polietileno;
0,3 % p/v de ácido acético;
10 % p/v de propilenglicol; y,
c.s. agua hasta el 100 %.
- 25 Formulación XXXIII
0,3 % p/v de latanoprost;
47 % p/v de etanol;
0,4 % p/v de polisorbato 60;
1 % p/v de alcohol laurílico de polietileno;
0,3 % p/v de ácido acético;
10 % p/v de propilenglicol; y,
c.s. agua hasta el 100 %.
- 30 Formulación XXXIV
0,08 % p/v de latanoprost;
4,0 % p/v de minoxidilo;
50 % p/v de propilenglicol;
30 % p/v de etanol;
- 35
- 40

3 % p/v de transcutol;
 2 % p/v de alcohol oleílico;
 0,5 % p/v de POE 40; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

5 Formulación XXXV

0,08 % p/v de latanoprost;
 4,0 % p/v de minoxidilo;
 50 % p/v de propilenglicol;
 30 % p/v de etanol;

10 3 % p/v de transcutol;
 2 % p/v de alcohol oleílico; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

Formulación XXXVI

15 0,1 % p/v de latanoprost;
 47 % p/v de etanol;
 0,4 % p/v de polisorbato 60;
 1 % p/v de alcohol laurílico de polietileno;
 0,3 % p/v de ácido acético;
 2,0 % p/v de ácido oleico;
 20 10 % p/v de propilenglicol; y,
 c.s. agua hasta el 100 %.

No aerosol. Bomba es espumación sin pulverización y recipiente

En otra realización, un producto final de una formulación líquida que comprende la combinación de principio activo de bimatoprost/minoxidilo o travoprost/minoxidilo o latanoprost/minoxidilo o bimatoprost/finasterida o travoprost/finasterida o latanoprost/ finasterida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, envasado en un recipiente no presurizado, se dispensa usando una bomba de espumación no en aerosol sin pulverización. La bomba de espumación no en aerosol sin pulverización proporciona una dispensación segura y sencilla de una dosificación medida de la espuma que contiene la formulación líquida que comprende la combinación de fármacos o una sal de los mismos, que se aplica fácilmente al cuero cabelludo, cejas, pestañas o cara. La bomba de espumación no en aerosol sin pulverización está calibrada para suministrar un volumen adecuado de la espuma. Un objeto adicional desvelado en el presente documento es proporcionar la formulación líquida en un recipiente reutilizable y no presurizado que se puede fabricar en forma cilíndrica o no cilíndrica y que no contiene un propulsor. Por lo tanto, la presente realización no utiliza recipientes presurizados que contienen propulsores típicos, tales como gases licuados del petróleo (mezcla de propano, isobuteno y n-butano), clorofluorocarbonos (CFC) y dimetil éter, que son inflamables compuestos orgánicos volátiles inflamables, peligrosos y tóxicos (COV). La presente realización se transporta, almacena y dispensa con seguridad en recipientes reutilizables. Los productos reutilizables y las piezas de productos reutilizables son muy importantes para el medio ambiente.

Formulaciones de espuma

Las formulaciones de espuma que comprenden la combinación de principio activo de bimatoprost/minoxidilo o travoprost/minoxidilo o latanoprost/minoxidilo o bimatoprost/finasterida o travoprost/finasterida o latanoprost/ finasterida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Preferentemente, la cantidad de tensioactivo es aproximadamente del 2-10 %. Se puede utilizar cualquier combinación de tensioactivos aniónicos catiónicos no iónicos o anfóteros y copolímeros en bloque no iónicos. Preferentemente se pueden usar glicéridos etoxilados, ésteres de sorbitán etoxilados, aceite de ricino polietoxilados y/o hidrogenado, copolímeros de bloque no iónicos y tensioactivos anfótero. Especialmente los tensioactivos preferidos se pueden seleccionar entre: Aceite de ricino hidrogenado PEG 40; Estearato PEG 40; Polisorbato 20; Cocamidopropil betaína; Cocoato de glicerilo; Glicéridos caprílico/cáprico PEG 6; Poloxámero F 68; y fosfolípidos saturados C6 a C10.

15 Formulación XXXVII (Solución de pulverización)

Minoxidilo al 5,0 % p/v (sustancia activa);
Latanoprost al 0,1 % p/v o 0,3 % p/v (sustancia activa);
1,2-Propanodiol al 60,5 % p/v (disolvente);
Alcohol etílico al 10,2 % p/v (disolvente);
20 Ácido láctico al 2,5 % p/v (agente acidificante);
Esencia al 0,06 % p/v (aroma/esencia); y
agua desionizada c.s. 100 % (disolvente).

El esquema del flujo de producción para la formulación XXXVII es de la siguiente forma: 1: Minoxidilo, latanoprost y otros excipientes se pesan y preparan por separado; 2: 1,2-propanodiol, ácido láctico, alcohol etílico y agua desionizada que se han pesado e introducido respectivamente en un recipiente de producción y se mezclaron durante al menos 5 minutos, 3: El minoxidilo anteriormente pesado se introduce en un recipiente de producción de acero inoxidable y se mezcló durante al menos 15 minutos para disolverse, seguido por la adición de latanoprost previamente pesado (en una jeringa pesada previamente para garantizar la correcta transferencia del aceite)4: Se añadió esencia y se mezcló; 5: El llenado se llevó a cabo hasta un volumen esperado y el producto final se envasó y se introdujo en cajas.

35 Formulación XXXVIII: Minoxidilo 2/latanoprost 0,1 Pulverización

Minoxidilo al 2 % p/v (sustancia activa);
Latanoprost al 0,1 % p/v o 0,3 % p/v (sustancia activa);
1,2-Propanodiol 65,9 % p/v (disolvente/excipiente);
Alcohol etílico al 5,2 % p/v (disolvente);
Ácido láctico al 2,5 % p/v (agente acidificante);
40 Esencia al 0,06 % p/v (aroma/esencia); y,
Agua desionizada c.s. (disolvente).

El esquema del flujo de producción de la formulación es el mismo que para la Formulación XXXVII.

Formulación XXXIX: minoxidilo 5/latanoprost 0,1 o 0,3 Espuma

- Minoxidilo al 5,0 % p/v (sustancia activa);
 Latanoprost al 0,1 % p/v o 0,3 % p/v (sustancia activa);
 1,2-Propanodiol 51,5 % p/v (disolvente/excipiente);
 Oleil éter PEG 20 al 0,5 % p/v (agente tensioactivo);
 5 Plantacare 1200* 10,5 % p/v (agente tensioactivo);
 Komperlan KD** 3 % p/v (agente tensioactivo);
 Alcohol etílico 5,2 % p/v (disolvente) (EP);
 Ácido láctico 2,4 % p/v (agente acidificante) (EP);
 Esencia al 0,06 % p/v (aroma/esencia [EP]); y,
 10 Agua desionizada al 21,8 % Disolvente (EP).
 *Glicósido de laurilo
 **Cocoamida DEA = Dietilanolamina de ácido graso de coco
 El esquema del flujo de producción para la formulación es la siguiente:
 minoxidilo, latanoprost y otros excipientes se pesan y preparan por
 15 separado, 1,2-propanodiol, ácido láctico, alcohol etílico y agua desionizada que
 se han pesado e introducido respectivamente en un recipiente de producción y
 se mezclaron durante al menos 5 minutos, el minoxidilo anteriormente pesado
 se introduce en un recipiente de producción de acero inoxidable y se mezcló
 durante al menos 15 minutos para disolverse, seguido por la adición del
 20 latanoprost previamente pesado. El oleil éter PEG 20 previamente pesado,
 plantacare 1200 y komperlan KD se añadió a un recipiente de producción de
 acero inoxidable y se disolvió, se añadió esencia y se mezcló. El llenado se
 llevó a cabo hasta un volumen esperado y el producto final se envasó y se
 introdujo en cajas.
 25 Formulación XXXX: minoxidilo al 2,0 %/latanoprost 0,1 % Espuma
 Minoxidilo al 2 % p/v;
 Latanoprost 0,1 % p/v o 0,3 % p/v;
 1,2-Propanodiol al 51.% p/v (disolvente/excipiente);
 Oleil éter PEG 20 al 0,5 % p/v (agente tensioactivo);
 30 Plantacare 1200 10,5 % p/v (agente tensioactivo);
 Komperlan KD 3 % p/v (agente tensioactivo);
 Alcohol etílico al 5,2 % p/v (disolvente);
 Ácido láctico al 2,4 % p/v (agente acidificante);
 Esencia al 0,06 % p/v 9 p/v (Aroma/Esencia); y,
 35 c.s. agua desionizada.
Formulación XXXXI (Loción)
 Minoxidilo al 5 % p/v;
 Latanoprost al 0,1 % o 0,3 % p/v;
 Etanol al 60,3 % p/v;
 40 Polisorbato 60 al 0,4 % w/v;
 Alcohol laurílico polioxietilenado al 1,00 % p/v;
 Ácido acético al 0,6 % p/v; y,
 Agua purificada hasta un total del 100 %.
 El pH aparente de la solución formulada final debería ser 6,24.

Formulación XXXXII

- 5 Minoxidilo al 5 % p/v;
 Latanoprost al 0,1 % o 0,3 % p/v;
 Alcohol cetílico al 2,20 % % p/v;
 Alcohol estearílico al 1,00 % p/v;
 Etanol 51,8 % p/v;
 Polisorbato 60 al 0,4 % % p/v;
 Alcohol laurílico polioxietilenado 1,00 % % p/v;
 Propilenglicol al 5,00 % % p/v;
 10 Propulsor P75 al 4,30 % % p/v;
 Ácido acético c.s. pH 6,0; y,
 Agua purificada hasta un total del 100 %.

Formulación XXXXIII (loción)

- 15 Minoxidilo al 8 % p/v;
 Latanoprost al 0,3 % o 0,1 % p/v;
 Etanol 50,5 % p/v;
 Polisorbato 60 al 0,4 % w/v;
 Alcohol laurílico polioxietilenado al 1,00 % p/v;
 Ácido acético c.s. pH 6,0;
 20 Propilenglicol al 7,3 % p/v;
 Alcohol bencílico al 5 % p/v; y,
 Agua purificada hasta un total del 100 %.

Formulación XXXXIV (solución)

- 25 Latanoprost al 0,1 %, 0,2 % o 0,3 % p/v;
 Minoxidilo al 5 % p/v;
 Etanol al 51 % p/v;
 Polisorbato 60 al 0,4 % w/v;
 Laureth-12 al 1 % p/v;
 Ácido acético glacial al 0,3 % p/v;
 30 Propilenglicol al 7,5 % p/v;
 Alcohol bencílico al 5 % p/v; y,
 Agua purificada hasta un total del 100 %.
 pH de aproximadamente 6,24.

Formulación XXXXV

- 35 Minoxidilo al 8 % p/v;
 Latanoprost al 0,3 % o 0,1 % p/v;
 Etanol 50,0 % p/v;
 Polisorbato 60 al 0,4 % w/v;
 Alcohol laurílico polioxietilenado al 1 % p/v;
 40 Ácido acético c.s. pH 6,0 p/v;
 Propilenglicol al 10 % p/v;
 Alcohol bencílico al 5 % p/v; y,
 Agua purificada hasta un total del 100 %

Formulación XXXXVI (loción)

- 5 Minoxidilo al 5 % p/v;
 Latanoprost al 0,1 % o 0,3 % p/v;
 Etanol 47,50 % p/v;
 Polisorbato 60 al 0,4 % w/v;
 Alcohol laurílico polioxietilenado al 1,00 % p/v;
 Ácido acético c.s. pH 6,0;
 Alcohol bencílico al 5 % p/v; y,
 Agua purificada hasta un total del 100 %.

Formulación XXXXVII

- 10 Minoxidilo al 5 % p/v;
 Latanoprost al 0,1 % p/v;
 Etanol 47 % p/v;
 Polisorbato 60 al 0,4 % w/v;
 Polioxietileno
 15 alcohol laurílico al 1 %p/v;
 Ácido acético al 1 % p/v;
 Propilenglicol al 10 % p/v;
 Alcohol bencílico al 5 % p/v; y,
 Agua purificada c.s. 100 %.

20 Formulación XXXXVIII

- Minoxidilo al 5 % p/v;
 Latanoprost al 0,3 % p/v;
 Etanol 44,2 % p/v;
 Polisorbato 60 al 0,4 % w/v;
 25 Polioxietileno
 Alcohol laurílico p/v 1 % p/v;
 Ácido acético al 0,3 % p/v;
 Propilenglicol al 30 % p/v;
 Alcohol bencílico al 2 % p/v; y,
 30 Agua purificada c.s. 100 %.

Formulación XXXXIX

- Minoxidilo al 5 % p/v;
 Latanoprost al 0,3 % p/v;
 Etanol 46 % p/v;
 35 Polisorbato 60 al 0,4 % w/v;
 Polioxietileno
 alcohol laurílico al 1 %p/v;
 Ácido acético al 0,3 % p/v;
 Propilenglicol al 30 % p/v;
 40 Alcohol bencílico al 10 % p/v; y,
 Agua purificada c.s. 100 %.

Formulación XXXXX

- Sulfato de minoxidilo al 4 % p/v;
 Latanoprost al 0,08 % p/v;

- Etanol 30 % p/v;
 Propilenglicol al 50 % p/v;
 Alcohol oleílico al 2 % p/v;
 Transcutol al 3 % y,
 Agua purificada c.s. 100 %.
- 5 El pH aparente de las Formulaciones finales XXXXIV - XXXXX se ajustó a 6,0 - 6,5 El alcohol bencílico se puede eliminar para las formulaciones de uso único y sustituirse por propilenglicol.
- Otras realizaciones:
- 10 Otras formulaciones incluyen una composición que comprende hasta un 5 % p/p de minoxidilo, latanoprost a aproximadamente un 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente un 0,15 % p/p; trietilamina (TEA) a aproximadamente un 0,22 % p/p; etanol a aproximadamente un 15,0 % p/p; dietilenglicol monoetil éter a aproximadamente un 10,0 % p/p; polisorbato 20 a aproximadamente un
- 15 4,0 % p/p; y agua a aproximadamente un 70,5 % p/p.
- Una composición que comprende hasta un 5 % p/p de minoxidilo, latanoprost a aproximadamente un 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente un 0,10 % p/p; NaOH a aproximadamente un 0,035 % p/p; etanol a aproximadamente un 15,0 % p/p; dietilenglicol monoetil éter a
- 20 aproximadamente un 10,0 % p/p; y agua a aproximadamente un 74,8 % p/p.
- Una composición que comprende hasta un 5 % p/p de minoxidilo, latanoprost a aproximadamente un 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente un 0,125 % p/p; TEA a aproximadamente un 0,18 % p/p; etanol a aproximadamente un 30,0 % p/p; dietilenglicol monoetil éter a
- 25 aproximadamente un 20,0 % p/p; y agua a aproximadamente un 49,59 % p/p.
- Una composición que comprende hasta un 5 % p/p de minoxidilo, latanoprost a aproximadamente un 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente un 0,10 % p/p; TEA a aproximadamente un 0,15 % p/p; etanol a aproximadamente un 30,0 % p/p; propilenglicol a aproximadamente un 20 %
- 30 p/p; y agua a aproximadamente un 49,7 % p/p.
- Una composición que comprende hasta un 5 % p/p de minoxidilo, latanoprost a aproximadamente un 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente un 0,20 % p/p; TEA a aproximadamente un 0,22 % p/p; etanol a aproximadamente un 60,0 % p/p; glicerina a aproximadamente un 5,0 % p/p; y
- 35 agua a aproximadamente un 34,48 % p/p.
- Una composición que comprende hasta un 5 % p/p de minoxidilo, latanoprost a aproximadamente un 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente un 0,25 % p/p; TEA a aproximadamente un 0,38 % p/p; etanol a aproximadamente un 60,0 % p/p; polisorbato 20 a aproximadamente un 4,0 %
- 40 p/p; y agua a aproximadamente un 35,27 % p/p.
- Una composición o solución que comprende 4 % p/v de minoxidilo, 0,08 % p/v de latanoprost, 50 % p/v de propilenglicol, 30 % p/v de etanol, 3 % p/v de transcutol, 2 % p/v de alcohol oleílico, 0,5 % p/v de Polioxietileno 40, y agua c.s. hasta el 100 %.

Una composición o solución que comprende 4 % p/v de minoxidilo, 0,08 % p/v de latanoprost, 50 % p/v de propilenglicol, 30 % p/v de etanol, 3 % p/v de transcutool, 2 % p/v de alcohol oleílico y agua c.s. hasta el 100 %.

5 Una composición que comprende hasta un 5 % p/p de minoxidilo, latanoprost a aproximadamente un 0,1 % p/p; carbómero a aproximadamente un 0,25 % p/p; TEA a aproximadamente un 0,38 % p/p; etanol a aproximadamente un 50,0 % p/p; dietilenglicol monoetil éter a aproximadamente un 10 % p/p; polisorbato 20 a aproximadamente un 4,0 % p/p; y agua a aproximadamente un 35,27 % p/p.

10 Es extremadamente difícil formular dos fármacos insolubles tales como minoxidilo y latanoprost juntos en una única composición acuosa. Ambos compuestos tienen baja solubilidad en agua y requieren altas concentraciones de disolventes y/o codisolventes para mantener ambos compuestos en solución, especialmente en el caso de las concentraciones muy elevadas de
15 minoxidilo que son frecuentemente del 2 - 7 % p/v. Además, se ha observado que muchos consumidores encuentran la formulación genérica Rogaine® desagradable o intolerable debido a que es pegajosa y muchos usuarios perciben que dejará un resto pegajoso o graso lo que disminuye el cumplimiento terapéutico del paciente. Se cree que esto se debe
20 principalmente al propilenglicol, que está presente al 50 % p/v, que es necesaria para solubilizar la elevada concentración de minoxidilo, generalmente al 5 % p/v, que es una sustancia muy insoluble. Se ha descubierto que la adición de bajas concentraciones de dietilenglicol monoetil éter y alcohol oleílico hace que la solución sea menos pegajosa y más
25 agradable tanto el tacto como la sensación de la solución. También se ha descubierto sorprendentemente que la adición de estos compuestos no solo da como resultado una formulación más agradable, la adición de estos compuestos, en particular del dietilenglicol monoetil éter y alcohol oleílico en bajas concentraciones, dio como resultado una formulación más eficaz con un
30 resultado superior para el crecimiento del cabello. Aunque sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la combinación de dietilenglicol monoetil éter y alcohol oleílico actúa sinérgicamente en determinadas concentraciones, aumenta la penetración en la piel de los principios activos (por ejemplo, latanoprost y minoxidilo) y fluidiza los lípidos del folículo piloso y del estrato
35 córneo y hace que ambos principios activos sean más solubles *in vivo* lo que hace que las formulaciones sean más eficaces aumentando la biodisponibilidad de los principios activos.

Latanoprost es principalmente más soluble en lípidos, lo que le permite penetrar en los folículos pilosos de la epidermis. Sin embargo, cuando se utiliza
40 junto con determinados disolventes tales como dietilenglicol monoetil éter y alcohol oleílico, la formulación se vuelve más eficaz exfoliando el revestimiento del poro, libera obstrucciones, elimina impurezas y permite que la formulación penetre más libremente. Al aflojar el pegamento celular, por decirlo de esta forma, la exfoliación abre los folículos pilosos y los poros. Esto explicaría el

aumento de la eficacia de estas formulaciones, en comparación con las mismas formulaciones que contenían dietilenglicol monoetil éter y alcohol oleílico.

En algunas realizaciones, la composición comprende agua, minoxidilo, latanoprost a una concentración de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 0,4 % p/p, o aproximadamente 0,05-0,3 % p/p, o aproximadamente 0,1-0,3 % p/p. Minoxidilo está comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,5-10 % p/p, o aproximadamente 1-6 % p/p, o aproximadamente 2-5 % p/p o aproximadamente 5 % p/p y uno o más seleccionados del grupo que consiste de: alcohol cetosteárilico a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 1 % p/p, monooleato de glicerilo a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 2 % p/p, alcohol oleílico a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 2 % p/p, etanol a una concentración de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 75 % p/p, propilenglicol a una concentración de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 25 % p/p, alcohol bencílico a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 2 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 1 % p/p, carbómero a una concentración de aproximadamente 0,15 % p/p, trietanolamina a una concentración de aproximadamente 0,16 % p/p y glicerol a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 10 % p/p, preferentemente un 2 % p/p.

En algunas realizaciones, la composición comprende agua, minoxidilo, latanoprost a una concentración de aproximadamente 0,01-0,5 % p/p, o aproximadamente 0,05-4 % p/p, o aproximadamente 0,1-0,5 % p/p. Minoxidilo está comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,5-10 % p/p, o aproximadamente 1-6 % p/p, más o aproximadamente 2-5 % p/p o aproximadamente 5 % p/p y uno o más seleccionados del grupo que consiste de: transcitol a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 25 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 10 % p/p, propilenglicol a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 25 % p/p, monooleato de glicerol a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 2 % p/p, alcohol oleílico a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 2 % p/p, etanol a una concentración de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 75 % p/p, propilenglicol a una concentración de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 25 % p/p, alcohol bencílico a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 2 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 1 % p/p, carbómero una concentración de aproximadamente 0,15 % p/p a aproximadamente 0,2 % p/p, trietanolamina a una concentración de aproximadamente 0,16 % p/p y glicerina a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 10 %

p/p, preferentemente un 2 % p/p.

- Algunas realizaciones también pueden comprender uno o más ingredientes adicionales además de los especificados en el párrafo anterior, en el que uno o más ingredientes se seleccionan del grupo que consiste en ácido
- 5 linoleico a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, preferentemente un 2 % p/p, laurilsulfato de sodio a una concentración de 0,1 % p/p a aproximadamente 0,5 % p/p, preferentemente un 0,2 % p/p, y docusato de sodio a una concentración de 0,1 % p/p a aproximadamente 0,5 % p/p, preferentemente un 0,2 % p/p.
- 10 En algunas realizaciones, la composición comprende agua, minoxidilo, latanoprost o travoprost a una concentración de aproximadamente 0,01-5 % p/p, o aproximadamente 0,05-4 % p/p, o aproximadamente 0,1-0,3 % p/p o aproximadamente 0,1 % p/p, 0,2 % p/p o 0,3 % p/p. Minoxidilo está comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,5-10 % p/p, o
- 15 aproximadamente 1-6 % p/p, o aproximadamente 2-5 % p/p o aproximadamente 5 % p/p y uno o más seleccionados del grupo que consiste de: transcitol a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 25 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 10 % p/p, propilenglicol a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a
- 20 aproximadamente 25 % p/p, monooleato de glicerol a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 2 % p/p, ácido oleico a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p, preferentemente de
- 25 aproximadamente un 2 % p/p, ácido linoleico a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 3 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 2 % p/p, etanol a una concentración de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 75 % p/p, propilenglicol a una concentración de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 25 % p/p, alcohol bencílico a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 2 % p/p,
- 30 preferentemente de aproximadamente un 1 % p/p, carbómero una concentración de aproximadamente 0,15 % p/p a aproximadamente 0,2 % p/p, trietanolamina a una concentración de aproximadamente 0,16 % p/p, glicerina a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 10 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 2 % p/p, aceite esencial a una
- 35 concentración de aproximadamente 0,05 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 1 % p/p, limoneno a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 1 % p/p, nerol a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, preferentemente
- 40 de aproximadamente un 1 % p/p, cineol a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 1 % p/p, salicilato de octilo a una concentración de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 2 % p/p, DMSO a una concentración de

aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 2 % p/p, DDAB a una concentración de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 1 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 0,2 % p/p, taurodesoxicolato de sodio a una concentración de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 2 % p/p, docusato de sodio a una concentración de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 1 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 0,2 % p/p, miristato de miristilo a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 30 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 25 % p/p, polisorbato 80 a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 5 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 2 % p/p, elastómero de silicona en ciclometicona a una concentración de aproximadamente 40 % p/p a aproximadamente 80 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 73,5 % p/p, Dow Silky Wax 10 a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 20 % p/p, preferentemente de aproximadamente un 8 % p/p, miristato de isopropilo a una concentración de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 20 % p/p, preferentemente a aproximadamente un 8 % p/p.

En algunas realizaciones, la composición comprende agua; minoxidilo o finasterida, latanoprost o travoprost, por ejemplo, con latanoprost o finasterida tópico a una concentración de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 0,5 % p/p, preferentemente aproximadamente 0,05-0,45 % p/p o aproximadamente 0,075- 0,4 % p/p, más preferentemente aproximadamente 0,1-0,3 % p/p, siendo el valor más preferido del 0,1 % p/p, 0,2 % p/p o 0,3 % p/p. Minoxidilo o finasterida comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,5-10 % p/p, o aproximadamente 1-6 % p/p, o aproximadamente 2-5 % p/p o aproximadamente 5 % p/p; y uno o más seleccionado de los siguientes: etanol, por ejemplo, a una concentración de 0,01 % p/p a aproximadamente 89 % p/p; propilenglicol, por ejemplo, a una concentración de 0,01 % p/p a aproximadamente 89 % p/p; dietilenglicol monoetil éter, por ejemplo, a una concentración de 0,01 % p/p a aproximadamente 89 % p/p; alcohol bencílico, por ejemplo, a una concentración de 0,01 % p/p a aproximadamente 89 % p/p; y uno o más excipientes de ácidos grasos y/o ésteres grasos, por ejemplo, a una concentración de 0,01 % p/p a aproximadamente 10 % p/p. En algunas realizaciones, los ácidos grasos pueden incluir uno o más ácidos grasos C8 - mC28, y que pueden estar saturados, monoinsaturados o poliinsaturados. En algunas realizaciones, un ácido graso saturado puede ser ácido esteárico. En algunas realizaciones, un ácido graso monoinsaturado puede ser ácido oleico. En algunas realizaciones, un ácido graso poliinsaturado puede ser ácido linoleico. En algunas realizaciones, el éster de ácido graso puede incluir uno o más ácidos grasos C8 -C28, y pueden estar saturados, monoinsaturados o poliinsaturados. En algunas realizaciones, un éster graso saturado puede ser monoestearato de glicerilo. En algunas realizaciones, un éster graso

monoinsaturado puede ser monooleato de glicerilo. En algunas realizaciones, un éster graso poliinsaturado puede ser éster etílico del ácido linoleico.

Una composición preferida comprende minoxidilo o finasterida, latanoprost o travoprost, alcohol oleílico, etanol y propilenglicol. Latanoprost o travoprost está comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,01-0,5 % p/p, o aproximadamente 0,05-0,4 % p/p, o aproximadamente 0,1-0,3 % p/p lo más preferido o aproximadamente 0,1 % p/p, 0,2 % p/p o 0,3 % p/p. Minoxidilo o finasterida está comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,5-10 % p/p, o aproximadamente 1-6 % p/p, o aproximadamente 2-5 % p/p o aproximadamente 5 % p/p. El alcohol oleílico está comprendido en una cantidad de aproximadamente 1-10 % p/p. El etanol está comprendido en una cantidad de aproximadamente 50- 80 % p/p. El propilenglicol está comprendido en una cantidad de 15-15 % p/p.

Los ejemplos de composiciones especialmente preferidas para hacer crecer el cabello mediante aplicación tópica comprenden minoxidilo o finasterida, latanoprost o travoprost en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que latanoprost o travoprost está contenido en una cantidad de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 4 % p/p; minoxidilo o finasterida está comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,5- 10 % p/p, preferentemente aproximadamente 1-6 % p/p, más preferentemente aproximadamente 2-5 % p/p, siendo el valor más preferido del 5 % p/p; seleccionado al menos un primer compuesto de un ácido graso, alcohol de ácido graso y éster graso, en el que dicha composición se formula para su administración tópica a la piel.

En algunas realizaciones, el primer compuesto es un ácido graso. El ácido graso puede estar saturado o insaturado. En algunas realizaciones, el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el primer compuesto es un éster graso. El éster graso puede estar saturado o insaturado. El éster graso se puede seleccionar del grupo que consiste en monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo y éster etílico del ácido linoleico. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos dos primeros compuestos. La composición puede comprender una mezcla de al menos un ácido graso y al menos un éster graso. El primer compuesto puede tener 12-24 átomos de carbono. La composición puede comprender además al menos un segundo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en etanol, propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter y alcohol bencílico. La composición puede comprender además al menos un tercer compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en terpenos, agentes oclusivos, agentes tensioactivos, sulfóxidos, éteres cíclicos, amidas, aminas; y derivados del ácido dimetilaminopropiónico. En algunas realizaciones, el terpeno se selecciona del grupo que consiste de terpinoleno, limoneno, nerol y cineol. En algunas realizaciones, el agente oclusivo se selecciona del grupo que consiste de siliconas, aceites minerales y polímeros insolubles en agua. En algunas

realizaciones, el agente tensioactivo se selecciona del grupo que consiste de polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, dodecilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio, DMSO y docusato de sodio. En algunas realizaciones, el derivado del ácido dimetilaminopropiónico es el éster dodecílico del ácido 2-dimetilaminopropiónico. La composición puede comprender latanoprost en una cantidad de aproximadamente 0,01 % p/p a aproximadamente 4 % p/p. Más preferentemente, la composición puede comprender latanoprost en una cantidad de aproximadamente 0,05 % p/p a aproximadamente 0,5 % p/p. Lo más preferentemente, la composición puede comprender latanoprost en una cantidad de aproximadamente 0,1 % p/p. En algunas realizaciones, el minoxidilo está comprendido en una cantidad de aproximadamente 0,5-10 % p/p, preferentemente aproximadamente 1-6 % p/p, más preferentemente aproximadamente 2-5 % p/p siendo el valor más preferido el 5 % p/p. La composición está en una forma seleccionada del grupo que consiste de soluciones, geles, pomadas, espumas, películas, linimentos, cremas, champús, lociones, pastas, gelatinas, pulverizadores y aerosoles. En algunas realizaciones, la composición se envasa en un kit con un aplicador para su aplicación a la piel.

Las composiciones y formulaciones de la presente invención se pueden fabricados usando el siguiente procedimiento general:

Los componentes no acuosos (por ejemplo latanoprost, travoprost, minoxidilo, finasterida, etanol, glicoles) se combinan en un vaso de precipitados y se agitan usando un mezclador del tipo mezclador vertical hasta que la solución se vuelva transparente. Se añade agua a la mezcla no acuosa seguido por la adición del agente espesante. Tras la dispersión del agente espesante, se añade una base para neutralizar el polímero y espesar la solución obteniendo un gel de la composición deseada. Por ejemplo, etanol, minoxidilo y latanoprost se combinan en un vaso de precipitados y se agitan usando un mezclador del tipo mezclador vertical hasta que la solución se vuelva transparente. Esta mezcla se añade a continuación a los ingredientes no acuosos para formar una mezcla no acuosa. En un recipiente separado, el agente espesante se dispersa en agua para formar una mezcla acuosa, que a continuación se agrega a la mezcla no acuosa. Tras el mezclado de las mezclas no acuosa y acuosa, se añade una base para neutralizar el polímero y espesar la solución obteniendo un gel.

Las composiciones de la presente invención se pueden fabricar usando el siguiente procedimiento general:

El alcohol etílico se pesa en un recipiente adecuado provisto de mezclador, bimatoprost, latanoprost o travoprost se agrega a continuación al alcohol etílico y se agita a velocidad moderada hasta su disolución. En un tanque de mezclado separado, minoxidilo, dietilenglicol monoetil éter, alcohol oleílico, propilenglicol y opcionalmente POE 40 se añaden y se mezclan hasta que los disolventes se dispersan. A continuación se añade la solución de alcohol etílico/(bimatoprost, latanoprost o travoprost) a la solución no acuosa y

se mezcla hasta que los componentes están mezclados homogéneamente (aproximadamente 5 minutos de mezclado). Si se desea un gel, a la mezcla anterior se añade el espesante de carbómero previamente dispersado en agua, y se mezcla hasta que está bien disperso, una vez disperso, se añade una

5

base para espesar la solución obteniendo un gel.
Una crema de 0,0,5 % p/p de latanoprost/5 % p/p de minoxidilo tópica se prepara de la siguiente forma: Carboximetilcelulosa de viscosidad media y cera de ballena se funden conjuntamente a una temperatura de 70-80 °C. Propilenglicol, polisorbato 80, latanoprost, minoxidilo y transcutol se añaden sucesivamente, manteniendo la temperatura de 75-80 °C. Se añade un conservante (por ejemplo, metilparabeno) lentamente a la carboximetilcelulosa y cera de ballena fundidas, con agitación constante. La adición se continúa durante al menos 30 minutos con agitación adicional hasta que la temperatura disminuye hasta 40-45 °C. Finalmente, se añade agua suficiente para llevar el

10

15

peso final hasta 1000 g y la preparación se agita para mantener la homogeneidad hasta que se enfría y se coagula.

Una vez formuladas, las formulaciones se pueden aplicar continuamente diaria, mensual o anualmente.

Ejemplo I

20

Un varón caucásico de 42 años de edad con alopecia areata se aplica la formulación de la Formulación VIII dos veces al día, 2 ml/día en las zonas de su cuero cabelludo donde pérdida del cabello es evidente, que se presenta como pequeños parches de pérdida del cabello de aproximadamente el tamaño de un cuarto. Después de treinta días de aplicación, había menos infiltrados de los

25

Ejemplo II

Un varón de 32 años de edad con alopecia androgénica se aplica la formulación de la Formulación VI en las zonas de pérdida del cabello de su cuero cabelludo al menos una vez al día (1 ml/día). Después de cuarenta y cinco días de aplicación continua, la respuesta autoinmunitaria subyacente que produce la pérdida del cabello disminuye de gravedad y el cabello comienza a recrecer sobre el cuero cabelludo del paciente en las zonas de pérdida del

30

cabello.

35

Ejemplo III

Una mujer de 43 años de edad que padece efluvio telógeno se aplica la formulación de la Formulación XVII a su cuero cabelludo dos veces al día. Después de treinta y cinco días de aplicación diaria, el cabello de la paciente comenzó a recrecer sobre el cuero cabelludo de la paciente en las zonas donde la paciente padecía pérdida del cabello. La paciente no experimentó efectos secundarios derivados de la aplicación de la Formulación XVII al cuero cabelludo.

40

Ejemplo IV

Una mujer de 62 años de edad con cejas adelgazadas se aplica la

Formulación XXII a sus cejas con un aplicador una vez al día. En un plazo de 45 - 90 días, la paciente experimenta un aumento en el crecimiento del cabello de su ceja que son más largos, espesos y oscuros que los cabellos de la ceja a los que no había aplicado la Formulación XXII.

5 Ejemplo V

Un varón de 53 años de edad se afeitó una zona de aproximadamente 2,54 cm por 2,54 cm en la parte inferior de sus antebrazos derecho e izquierdo. Se eliminó todo el cabello por encima de la epidermis. El paciente se aplicó aproximadamente 0,5 ml de la Formulación XI diariamente una vez al día en el antebrazo izquierdo pero dejó el antebrazo derecho sin tratar. Después de 20 días, los cabellos del antebrazo izquierdo eran más numerosos, más largo, más oscuros y más gruesos en comparación con los cabellos del antebrazo derecho que eran menos numerosos, más cortos, más claros y no tan gruesos. Después de 30 días, los cabellos del antebrazo izquierdo eran más numerosos, más largo, más oscuros y más gruesos en comparación con los cabellos del antebrazo derecho que eran menos numerosos, más cortos, más claros y no tan gruesos. El paciente no experimentó efectos secundarios.

Ejemplo VI

Un varón de 53 años de edad se afeitó una zona de 10,2 cm por 5,1 cm encima de sus rodillas izquierda y derecha para eliminar todo el cabello por encima de la epidermis y aplicó la formulación de Fórmula XI a la zona afeitada por encima de la rodilla izquierda una vez al día y una solución genérica de minoxidilo al 5 % ROGAINE® sobre la rodilla derecha una vez al día. Después de veinte días, el crecimiento de cabello en la zona por encima de la rodilla izquierda es ligeramente superior (más cabello, cabello más largo y grueso) que en la zona afeitada por encima de la rodilla derecha. Después de 30 días, el cabello en la zona por encima de la rodilla izquierda es más largo, oscuro y grueso que en la zona por encima de la rodilla derecha. Después de 45 días, el cabello por encima de la rodilla izquierda es significativamente más largo, de diámetro más grueso, más oscuro y más numeroso que en la zona por encima de la rodilla izquierda que se había tratado con la solución de minoxidilo al 5 % ROGAINE®. El paciente no tuvo efectos secundarios.

Ejemplo VII

Un varón caucásico de 54 años de edad se afeitó tres zonas cuadradas de 2,54 cm por 2,54 cm (Áreas n.º 1 - n.º 3) de su muslo, dos lados paralelos y uno por debajo. Se eliminó todo el cabello por encima de la epidermis. Las áreas n.º 1 y n.º 2 se trataron y el Área n.º 3 no recibió formulación y sirvió como control. El paciente se aplicó aproximadamente un tercio de mililitro de Formulación XX al día en el Área n.º 1 y un tercio de mililitro de Formulación XVIII en el Área n.º 2. El Área n.º 3 no recibió tratamiento y sirvió como control. Después de 30 días, ambas Áreas 1 y 2 tuvieron un crecimiento del cabello significativo, los cabellos fueron más largos, más oscuros y más gruesos en comparación con el control (Área n.º 3). No se observaron aparentemente diferencias significativas entre el Área n.º 1 y el Área n.º 2 en lo que respecta a

la longitud del cabello o su oscuridad o grosor después de 30 días. Sin embargo, el Área n.º 1 y el Área n.º 2 tuvieron significativamente más el crecimiento del cabello que el Área n.º 3. Después de 60 días, ambas Áreas n.º 1 y n.º 2 tuvieron un crecimiento del cabello significativo, pero la diferencia entre las dos zonas con respecto a la longitud, espesor y oscuridad no fue significativa, teniendo el Área n.º 1 aproximadamente 10 % más cabello y más largo que en el Área n.º 2. Con respecto a la oscuridad y al grosor, no pareció haber diferencias significativas entre las Áreas n.º 1 y n.º 2.

Ejemplo VIII

Un varón caucásico, de 53 años, con calvicie en su coronilla que correspondía aproximadamente correspondiente al estadio IV de la escala de Hamilton Norwood, se aplicó la Formulación XX una vez al día, a aproximadamente 1 ml/día en su corona y parte delantera de la cabeza. El día 75, el paciente cambió a la Formulación XVIII. Después de 90 días, el paciente experimentó un notable recrecimiento en su coronilla, reduciéndose aproximadamente en un 40 - 50 % el área de calva en la zona de la calvicie debido al crecimiento del cabello nuevo (véase la Fig. 5). La mayor parte del nuevo cabello brotado era más oscuro que el color natural del cabello del paciente, y la relación global de cabello negro a cabello gris aumentó significativamente en la zona tratada. El cabello nuevo fue más largo, más oscuro y más grueso en comparación con vello que había en la zona calva de su coronilla. El paciente también experimentó un recrecimiento significativo en la parte delantera de su cabeza donde se aplicó la formulación. El paciente no experimentó efectos secundarios.

Ejemplo IX

Un varón de 54 años de edad se afeitó tres zonas de su muslo por encima de su rodilla en zonas de aproximadamente 5,1 cm por 7,6 cm donde el cabello se afeitó muy apuradamente hacia la superficie de la epidermis. Dos zonas del muslo izquierdo separadas por varias pulgadas y una zona en su muslo derecho. El sujeto no aplicó formulación en el Área n.º 1 y dejó dicha zona sin tratar, se aplicó una solución genérica de minoxidilo al 5 % Rogaine® en el Área n.º 2 a aproximadamente 0,3 ml/día, y se aplicó una formulación de minoxidilo/latanoprost (Formulación XVIII) en el Área n.º 3 a aproximadamente 0,3 ml/día. Después de aproximadamente 15 días, la zona no tratada mostró cierto crecimiento del cabello mientras que el Área n.º 2 y el Área n.º 3 experimentaron un crecimiento del cabello más intenso en comparación con el Área n.º 1. El Área n.º 2 y el Área n.º 3 tuvieron cantidades y longitudes de cabello muy similares pero los cabellos del Área n.º 3 aparecieron algo más oscuros y gruesos. El día 30, las tres zonas experimentaron recrecimiento, teniendo las Áreas n.º 2 y n.º 3 significativamente mayor cantidad de cabello, que era más largo, oscuro y de mayor diámetro en comparación con el Área n.º 1. El día 30, el número de cabellos en las Áreas n.º 2 y n.º 3 fueron aproximadamente iguales, pero los cabellos del Área n.º 3 aparecieron algo más oscuros y grupos que en el Área n.º 2. El día 45, el Área 1 había recrecido,

aproximadamente la mitad de los cabellos habían recrecido, pero significativamente menos que en las Áreas n.º 2 y n.º 3. El día 45, el Área n.º 3 tenía significativamente más cabellos que el Área n.º 2, de mayor longitud, oscuridad y espesor en comparación con el Área n.º 2.

5 Ejemplo X

Un varón de 54 años de edad se afeitó tres zonas (aproximadamente 2,54 cm por 2,54 cm) de su muslo, de manera que todo el cabello se eliminó de dichas zonas por encima de la dermis. Una vez al día, el paciente comenzó a aplicar la Formulación XXXV en el Área n.º 1, después, una formulación
10 idéntica pero sin latanoprost (solución de minoxidilo al 4 % p/v) en el Área n.º 2, y una formulación idéntica a la Formulación XXXV pero sin minoxidilo (solución de latanoprost al 0,08 % p/v) en el Área n.º 3. Después de quince días, el Área n.º 1 tuvo un inicio más temprano del crecimiento del cabello y experimentó mayor recrecimiento y un inicio más temprano del cabello en comparación con
15 las áreas n.º 2 y n.º 3 en las que había más cabellos creciendo por encima de la epidermis, con mayor grosor y mayor oscuridad que en las áreas n.º 2 y n.º 3. Hubo poca o ninguna diferencia entre los cabellos crecidos en términos de número de cabello, longitud del cabello, grosor del cabello u oscuridad del cabello entre las áreas n.º 2 y n.º 3 el Día 15. En el Día 30, el área n.º 1 tuvo
20 más recrecimiento en comparación con las áreas n.º 2 y n.º 3 con más cabello, cabellos más largos, cabellos más gruesos y cabellos más oscuros en comparación con el área n.º 3. El Área n.º 1 tuvo un inicio más rápido de crecimiento del cabello y mayor crecimiento del cabello en comparación con las áreas n.º 2 y n.º 3. El paciente no experimentó efectos secundarios.

25 Ejemplo XI

Una mujer caucásica, de 46 años, con calvicie y adelgazamiento del cabello a lo largo de su vértice correspondiente al estadio I de la escala de Ludwig, se aplicó la Formulación XX sobre su cabeza a lo largo de su vértice
30 dos veces al día aplicando aproximadamente 2 ml/día durante aproximadamente 30 días. Aproximadamente en el Día 31, la paciente comenzó a aplicar la Formulación XVIII una vez al día (1 ml/día) a su cabeza a lo largo de su vértice. En el Día 45, el vértice de la paciente se había rellenado significativamente con nuevo crecimiento del cabello que era de su color de
35 cabello original en el que la relación de cabello oscuro a cabello gris había aumentado considerablemente, con más cabello oscuro de su color de cabello original en comparación con el cabello gris (véase la Fig. 4). Los cabellos individuales del nuevo crecimiento del cabello también fueron más gruesos en comparación con su cabello existente. La paciente no experimentó efectos secundarios.

40 Ejemplo XII

Un varón de 54 años de edad se afeitó tres zonas (aproximadamente 2,54 cm por 2,54 cm) de su brazo de manera que todo el cabello se eliminó por encima de la superficie de la epidermis. Una vez al día, el paciente se aplicó la Formulación XVIII en el área n.º 1, una solución idéntica a la Formulación XVIII

pero sin el latanoprost en el área n.º 2 y una solución idéntica a la Formulación XVIII pero sin el minoxidilo en el área n.º 3. Después de quince días, el área n.º 1 tuvo un inicio más temprano del crecimiento del cabello y más crecimiento del cabello (más crecimiento del cabello por encima de la epidermis, más largo, más oscuro y más grueso) que en las áreas n.º 2 y el área n.º 3. En el Día 30, la tendencia continuó, experimentando el área n.º 1 recrecimiento significativo en comparación con el área n.º 2 y el área n.º 3. En el Día 45, el área n.º 1 presentaba recrecimiento casi completo en comparación con cualquiera del área n.º 2 o el área n.º 3. El Área n.º 3 tuvo un cabello significativamente más oscuro y grueso en comparación con el área n.º 2 pero el crecimiento del área n.º 2 fue algo más largo que en el área n.º 3. Sin embargo, el área n.º 1 tuvo mayor crecimiento, con cabello más largo, oscuro y grueso que el área n.º 3 y cabello más largo que en el área n.º 2.

Ejemplo XIII

Un paciente de 54 años de edad se quitó cabello afeitando tres zonas (aproximadamente una pulgada por una pulgada (2,54 cm por 2,54 cm)) en la parte superior de su muslo para eliminar el cabello de dichas zonas. Una vez al día, el paciente se aplicó la Formulación XVIII en el Área n.º 1, la Formulación XXXV en el área n.º 2 y ninguna formulación en el Área n.º 3. Después de quince días, tanto el Área n.º 1 como el Área n.º 2 experimentaron recrecimiento significativo en comparación con el área n.º 3. Los cabellos en las Áreas n.º 1 y n.º 2 fueron más largos, más oscuros, más gruesos y más numerosos en comparación con el Área n.º 3. En el Día 30, ambas Áreas n.º 1 y n.º 2 tuvieron recrecimiento significativo en comparación con el Área n.º 3 con más cabello, cabellos más largos, cabellos más gruesos y cabellos más oscuros en comparación con el área n.º 3. En el Día 45, ambas Áreas n.º 1 y n.º 2 habían recrecido casi por completo, y el área n.º 3 tenía significativamente menos crecimiento del cabello que cualquiera de las Áreas n.º 1 o n.º 2. No hubo diferencias significativas en el crecimiento del cabello entre las Áreas n.º 1 y n.º 2. El paciente no experimentó efectos secundarios.

Ejemplo XIV

Un paciente de 54 años de edad se quitó cabello afeitando tres zonas (aproximadamente una pulgada por una pulgada (2,54 cm por 2,54 cm)), dos en su pantorrilla derecha y una en su pantorrilla izquierda de manera que todo el cabello se retiró por encima de la epidermis en estas zonas. Una vez al día, el paciente se aplicó la Formulación XVIII en el Área n.º 1, una zona de su pantorrilla izquierda, ninguna formulación en el Área n.º 2 de su pantorrilla izquierda y Formulación XIX en el Área n.º 3. Después de quince días, ambas Área n.º 1 y Área n.º 3 experimentaron recrecimiento significativo en comparación con el Área n.º 2 teniendo el Área n.º 3 más crecimiento del cabello (más cabello, más largo y más grueso) que el Área n.º 2. En el Día 30, ambas Áreas n.º 1 y n.º 3 tuvieron recrecimiento significativo en comparación con el Área n.º 2 con más cabello, cabellos más largos, cabellos más gruesos y cabellos más oscuros en comparación con el Área n.º 3. En el Día 30, el Área

n.º 3 tuvo significativamente más el crecimiento del cabello con cabello más numeroso, más largo y más oscuro que en el Área n.º 2 en aproximadamente un 20 %. El paciente no experimentó efectos secundarios.

Ejemplo XV

- 5 Una mujer caucásica de 62 años de edad tenía adelgazamiento de
cabello a lo largo de su vértice. La paciente empezó a aplicarse la Formulaci3n
XX dos veces al d3a, aproximadamente 2 ml al d3a, pulverizando 1 ml a lo largo
del vértice, dos veces al d3a. El d3a 27, la paciente cambi3 a la Formulaci3n
10 XVIII aplicada una vez al d3a, pulverizando aproximadamente 1 ml de la
formulaci3n sobre su vértice cada d3a. El paciente se pulveriz3 la Formulaci3n
XVIII durante 30 d3as. El d3a 73, el cabello de la paciente ten3a un recrecimiento
significativo a lo largo del vértice, con cabello m3s grueso y lleno con
crecimiento del cabello en la coronilla, aunque no completamente relleno.

Ejemplo XVI

- 15 Una mujer caucásica de 59 años de edad con adelgazamiento de
cabello a lo largo de su vértice, empez3 a aplicarse la Formulaci3n XX dos
veces al d3a, aproximadamente 2 ml al d3a, pulverizando 1 ml al d3a sobre la
zona del cuero cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al d3a.
Despu3s de 31 d3as, la paciente cambi3 a la Formulaci3n XVIII aplicada una
20 vez al d3a, pulverizando aproximadamente 1 ml de la formulaci3n sobre cada
d3a. El paciente se pulveriz3 la Formulaci3n XVIII durante 78 d3as. El d3a 108, el
cabello de la paciente tuvo un recrecimiento significativo a lo largo del vértice.

Ejemplo XVII

- 25 Una mujer caucásica de 64 años de edad con p3rdida del cabello a lo
largo de su frente y sienes comenz3 a aplicarse la Formulaci3n XX dos veces
al d3a, aproximadamente 2 ml al d3a, pulverizando 1 ml al d3a sobre la zona del
cuero cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al d3a. El d3a 30, la
paciente cambi3 a la Formulaci3n XVIII aplicada una vez al d3a, pulverizando
aproximadamente 1 ml de la formulaci3n sobre cada d3a. En el D3a 106, la
30 paciente experiment3 un crecimiento de cabello nuevo significativo a lo largo de
su frente y sienes con cabello que era m3s oscuro y m3s grueso que el cabello
existente que en dichas zonas antes del tratamiento.

Ejemplo XVIII

- 35 Un var3n caucásico de 26 años de edad con calvicie leve en su
coronilla, empez3 a aplicarse la Formulaci3n XX dos veces al d3a,
aproximadamente 2 ml al d3a, pulverizando 1 ml al d3a sobre la zona del cuero
cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al d3a. El d3a 29, el paciente
cambi3 a la Formulaci3n XVIII aplicada una vez al d3a, pulverizando
aproximadamente 1 ml de la formulaci3n sobre cada d3a. El d3a 99, el paciente
40 experiment3 un crecimiento del cabello aumentado sobre su coronilla y la zona
de la calva fue menos visible.

Ejemplo XIX

Un var3n caucásico de 44 años de edad ten3a calvicie significativa en su
coronilla, correspondiendo aproximadamente a una puntuaci3n Norwood-

Hamilton de IV. El paciente empezó a aplicarse la Formulaci3n XX dos veces al d3a, aproximadamente 2 ml al d3a, pulverizando 1 ml al d3a sobre la zona del cuero cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al d3a. El d3a 29, el
5 paciente cambi3 a la Formulaci3n XVIII aplicada una vez al d3a, pulverizando aproximadamente 1 ml de la formulaci3n sobre cada d3a. El d3a 118, el cabello del paciente ten3a un recrecimiento significativo en la coronilla, con el cabello m3s oscuro y m3s grueso que el cabello de la misma zona antes del tratamiento. En el D3a 108, aproximadamente la mitad de la coronilla ten3a
10 cabello terminal crecido donde bien no hab3a cabello o hab3a solamente vello anteriormente.

Ejemplo XX

Una paciente femenina de 59 a3os de edad con adelgazamiento a lo largo de su v3rtice correspondiente a aproximadamente un valor de 1-2 o 1-3 en la escala de Ludwig, empez3 a aplicarse la Formulaci3n XX dos veces al
15 d3a, aproximadamente 2 ml al d3a, pulverizando 1 ml al d3a sobre la zona del cuero cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al d3a. El d3a 30, el paciente cambi3 a la Formulaci3n XX dos veces al d3a, aproximadamente 2 ml al d3a, pulverizando 1 ml al d3a sobre la zona del cuero cabelludo que estaba perdiendo cabello, dos veces al d3a. El d3a 99, el v3rtice estaba m3s grueso y
20 lleno con buena parte del v3rtice cubierto con cabello nuevo que era m3s grueso que el cabello de la misma zona antes del tratamiento.