

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045149**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.30

(21) Номер заявки
202290013

(22) Дата подачи заявки
2019.06.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/5575* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/24 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)

(54) **СРЕДСТВО ДЛЯ УСИЛЕНИЯ РОСТА ВОЛОС**

(43) **2022.03.18**

(86) **РСТ/RU2019/000470**

(87) **WO 2020/263115 2020.12.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГУРУС БИОФАРМ ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Безуглов Владимир Виленович,
Серков Игорь Викторович, Любимов
Игорь Иванович, Тетерин Игорь
Юрьевич, Грецкая Наталья
Михайловна (RU)**

(74) Представитель:
Котлов Д.В. (RU)

(56) US-A-5625083
WO-A1-2014158373
RU-C1-2662099
SERKOV I.V. et al.: 1,3-Dinitrates of
Cyclooxygenase Metabolites of Endocannabinoid
2-Arachidonoylglycerol. Synthesis and Properties.
Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2009, Vol.
35 No. 2, p. 225-232

(57) Изобретение относится к области косметологии, дерматологии и медицины и касается разработки и производства комбинации, а также композиции на её основе для усиления роста волос у млекопитающих и/или профилактики и/или лечения алопеции, предпочтительно у человека, а именно к комбинациям на основе производных простагландинов типов F и E, характеризующейся отсутствием нежелательных побочных эффектов, а также стабильной композиции, включающей указанную комбинацию. Использование комбинации простагландинов в одной композиции позволяет одновременно активировать несколько физиологических процессов, включая стимуляцию волосяного фолликула к формированию нового волоса, увеличение локальной микроциркуляции в зоне, прилегающей к волосяному фолликулу и снизить агрегацию тромбоцитов и тем самым предотвратить тромбообразование в капиллярной сети. Кроме того, наличие в комбинации или композиции на её основе модифицированных простагландинов, несущих группу доноров оксида азота, способствует лучшему проникновению внутрь кожи остальных ингредиентов комбинации или композиции.

045149
B1

045149
B1

Область техники

Изобретение относится к области косметологии, дерматологии и медицины и касается разработки и производства комбинации, а также композиции на её основе для усиления роста волос у млекопитающих, предпочтительно у человека. Более конкретно, настоящее изобретение относится к комбинациям, композициям и способам остановки выпадения и/или восстановления и активации роста волос.

Уровень техники

Облысение или алопеция представляет собой процесс частичного или полного выпадения волос на голове. На выпадение волос жалуются 9 из 10 пациентов, пришедших на приём к трихологу. Существует несколько видов алопеции - очаговая, диффузная, андрогенная, рубцовая, себорейная. Андрогенная, так называемая "мужская" алопеция, является наиболее распространённой формой заболевания. Исследования показывают, что 30-35% мужского населения мира в возрасте от 25 до 55 лет подвержены андрогенной алопеции. У женщин такое выпадение волос диагностируется несколько реже.

Благодаря развитию медицины причины андрогенной алопеции к настоящему времени точно определены. Непосредственной причиной выпадения волос является повреждающее действие мужских гормонов андрогенов на волосяные фолликулы, расположенные в лобной и теменной областях. Под влиянием гормональной активности луковица, имеющая рецепторы, чувствительные к молекуле гормона, постепенно утрачивает способность продуцировать здоровый волос и в конечном итоге погибает, что приводит к необратимому выпадению волос.

Несмотря на то, что гормональная активность присуща всем мужчинам, облысением, как указывалось выше, страдает лишь треть из них. Это обусловлено тем, что вторым ключевым фактором в развитии облысения является генетическая информация, получаемая каждым человеком от его родителей. Установлено, что в 70-72% случаев ген потери волос наследуется мужчиной по материнской линии: мать передает его от своего отца своему сыну. В остальных случаях ген облысения наследуется непосредственно от отца. Очень редко мужчина, теряющий волосы по андрогенному типу, является первым в своем роду. Таким образом, причиной выпадения волос является симбиотическое воздействие двух факторов: наследственности и гормональной активности.

На сегодняшний день существует множество способов борьбы с алопецией. Так, к немедикаментозным методам относится пересадка волос. Процедура пересадки волос является болезненной и дорогостоящей в дополнение к тому, что имеет ряд не менее значительных минусов. Например, собственных донорских луковиц пациента часто бывает недостаточно для маскировки проблемной зоны; при светлых и коротких волосах видны шрамы на затылке после операции, которые не всегда можно замаскировать; часто операция ведётся в несколько этапов, так как зона облысения имеет свойство увеличиваться, а донорская зона конечна.

К другим способам борьбы с облысением относятся такие воздействия, как ультрафиолетовое излучение, массаж, психиатрическое лечение и другие. Ни один из вышеперечисленных способов, однако, не считается эффективным. Реваскуляризирующая хирургия и иглоукалывания также показали слабую эффективность в борьбе с алопецией.

Таким образом, наиболее распространенным и перспективным подходом к проблеме является разработка лекарства от выпадения волос разных этиологии. Алопеция по мужскому типу считается основным показанием для лекарственной терапии. В течение длительного времени высказывалось мнение, что системное или местное применение антиандрогенного гормона обеспечит необходимое тормозящее действие процесса облысения, так как причиной мужского облысения является переизбыток андрогенов. Однако результаты исследований не подтвердили столь позитивную теорию.

В качестве альтернативы рассматривался вариант применения тестостерона. Андрогенный гормон тестостерон был известен, например, для стимуляции роста волос при местном применении к дельтовидной области, а также при введении в области подбородка и лобковой области. Было обнаружено, что даже пероральное введение приводило к увеличению роста волос в бороде и лобковой области, а также на туловище и конечностях. И хотя даже местное применение на руке вызывает повышенный рост волос, на коже головы гормон неэффективен и может наоборот привести к истончению волос. Известно также, что высокие дозы тестостерона могут вызвать облысение по мужскому типу.

В настоящее время существует два препарата, одобренных FDA США для лечения мужского облысения: для местного применения - миноксидил (WO 1999053923 A1, WO 1988007362 A1 торговая марка ROGAINE® от Pharmacia & Upjohn), для орального применения - финастерид (WO 1995010284 A1, US5670643 торговая марка PROPECIA® от Merck & Co., Inc.). Несмотря на то, что препараты широко применяются в трихологии, следует отметить их недостаточную эффективность. В качестве примера можно привести результаты клинических исследований: 19% женщин, применявших 2% миноксидил, через 8 месяцев применения отмечали умеренный рост волос, при этом 7% женщин, принимавших плацебо, имели идентичный результат (http://www.americanhairloss.org/women_hair_loss/treatment.asp).

Поиск более действенных стимуляторов роста волос продолжается из-за проблем безопасности и ограниченной эффективности существующих средств. Одним из таких препаратов является фенитоин, который обладает противосудорожным действием и широко используется для контроля эпилептических

припадков. У детей, страдающих эпилепсией, часто наблюдается гипертрихоз, который обычно появляется через 2-3 месяца после начала приёма препарата и впервые становится заметным на разгибательных сторонах конечностей, а затем на туловище и лице. Похожим образом работает стрептомицин. После отмены препаратов густота волос возвращается к прежнему уровню и лишь в редких случаях сохраняется, то есть гипертрихоз провоцируется приемом вышеназванного антибиотика.

Существуют методы лечения, показывающие определенные перспективы в восстановлении волос при алопеции по мужскому типу. Процедуры включают в себя применение микроэмульсии крема, содержащего эстрадиол и оксандролон в качестве активных ингредиентов, а также использование органического кремния. Однако при лечении эстрадиолом не были достигнуты однозначные убедительные результаты: на разных участках скальпа чувствительность к эстрадиолу оказалась различной, а из-за нежелательных побочных эффектов, таких как гинекомастия, эстрадиол вообще не следует использовать у мужчин, потому что для получения измеримых эффектов роста волос необходимы очень высокие топиические дозы (<http://www.follacure.com/t/estrogenB>).

Наиболее близкими аналогами описываемого изобретения являются простагландины, которые имеют такие же преимущества, как и гормоны щитовидной железы, то есть увеличение длины волос и изменение пигментации. Встречающиеся в природе простагландины (например, PGA2, PGB2, PGE1, PGE2, PGD2, PGF2 α и PGI2) представляют собой циклооксигеназные метаболиты C-20 ненасыщенных жирных кислот. PGF2 α , естественный для организма человека, характеризуется гидроксильными группами в положениях C9 и C11 на циклопентановом кольце, цис-двойной связью между C5 и C6, и транс-двойной связью между C13 и C14.

Аналоги природного простагландина F известны в данной области техники. Например, патентные документы US4024179 ("Substituted ω -pentanorprostaglandins", дата публикации 17.05.1977), US4128720 ("Prostaglandin analogues", дата публикации 05.12.1978), US4011262 ("13,14-Dihydro-15-substituted- ω -pentanorprostaglandins of the two series", дата публикации 08.03.1997) US3776938 ("Dihydro-pge1", дата публикации 04.12.1973), RU2481339 ("Замещенные циклопентаны, обладающие простагландиновой активностью", дата публикации 10.05.2013). В патенте US6262105 ("Method of enhancing hair growth", дата публикации 17.07.2017) отмечено, что простагландины и их производные могут быть использованы для усиления роста волос.

К настоящему времени обнаружено, что биматопрост (RU2363471C2), торговое наименование Lumigan (Allergan Inc., Ирвайн, Калифорния, USA), офтальмологический раствор для лечения глаукомы, способен эффективно увеличивать рост ресниц. Кроме того, компанией Allergan Inc. проводятся клинические исследования по показанию лечения алопеции по мужскому типу с использованием препарата биматопрост.

Были проведены пилотные клинические двойные слепые исследования по изучению влияния одного из коммерческих препаратов для лечения глаукомы латанопроста на активацию роста волос скальпа. Проведенные ранее многочисленные клинические наблюдения показали, что латанопрост вызывает активацию роста ресниц, что отмечалось как побочная реакция в процессе лечения глаукомы, проявляющаяся при контакте препарата с веками. В клиническом исследовании после 24-недельного нанесения 0,1% латанопроста на кожу головы было отмечено значительное увеличение густоты волос за счёт как терминальных, так и пушковых волос. Был сделан вывод, что латанопрост может быть полезным в стимуляции активности волосяного фолликула и лечении выпадения волос (J Am Acad Dermatol. 2012 May; 66(5): 794-800).

Компания Лореаль провела исследования по изучению влияния различных простагландинов на активацию волосяного фолликула и обнаружила, что в регуляции роста волоса принимают участие несколько простагландинов, а не только простагландин F2 α (Experimental Dermatology 2008; 17: 63-72). Было отмечено, что мыши, не имевшие FP рецептор к PGF2 α , не страдали проблемами с появлением меха (Science 1997: 277: 681-683). И действительно, как было отмечено в отношении PGF2 α агонистов, лечение с применением PGE2 также инициировало возобновление роста волос и у мышей (Invest Ophthalmol Vis Sci 2001: 42: 1134-1145.), и у людей (New topical agents for hair growth. Clin Dermatol 1988: 6: 119-121.). В связи с этим примечательно, что рецепторы EP1, EP2 и EP3 к PGE2 были экспрессированы в дермальном сосочке (Experimental Dermatology 2008; 17: 63-72). В ином случае воздействие, способствующее росту волос, может быть косвенным, вызванным окружающей волосяной фолликул средой, в результате активации ангиогенеза, коррекции внеклеточного матрикса или в результате изменения доступности для факторов роста. Поэтому не только PGF2 α может участвовать в регуляции роста волос, но и другие PG, в частности PGE1, PGE2, PGD2 и др. Зоны влияния PG в волосяном фолликуле могут быть разные, а активация сразу нескольких рецепторов существенно увеличила бы активность роста волос.

Это легко объяснимо, так как PG в целом имеют широкий спектр биологической активности. Например, PGE2 обладает следующими важными свойствами: а) регулирует пролиферацию стволовых клеток за счёт активации канонического WNT/ β -катенинового сигнального пути, который является ключевым в процессах регенерации любых тканей б) регулирует синтез цитокинов, в) регулирует иммунный ответ и г) вызывает вазодилатацию. Например, вазодилатация считается одним из механизмов, благодаря

которому миноксидил способствует росту волос. Данные *in vitro* в литературе также указывают на некоторые противовоспалительные свойства простагландинов (Br. J Pharm., 116, 2298, (1995)). Тем не менее, предыдущие попытки использовать простагландины для стимулирования роста волос не увенчались успехом. При анализе результатов исследований стало понятно, что основная роль в процессе активации роста волос в подавляющем количестве исследований отводилась PGF2 α , что оказалось не совсем корректным направлением, так как PGE2, как стало понятно уже позднее, имеет даже более сильный потенциал в стимулировании роста волос за счет активации стволовых клеток луковицы и дальнейшей редукции молекулы в PGF2 α , обладая таким образом более комплексным и эффективным действием. Различные аналоги простагландинов могут связываться с множеством рецепторов при различных концентрациях с двухфазным действием.

Использование простагландинов, в основном PGF2 α производных (так как на основе этих простагландинов были разработаны противоглаукомные препараты и замечены первые побочные эффекты в виде гипертрихоза ресниц, зон верхних век и области глаз), для остановки процесса выпадения и стимулирования роста новых волос стало настолько неопровержимым фактом, что появилась заявка WO2011/014649 по способам остановки роста волос или депиляции, основанных не на активации рецептора для PGF2 α - FP, а на ингибировании его специфическими антагонистами.

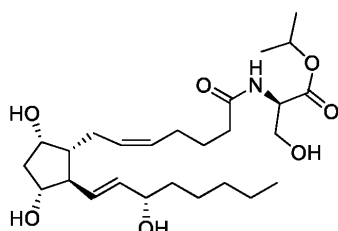
Таким образом, широкий спектр применения простагландинов, а также заинтересованность в работе с ними по всему миру говорит о перспективности данного направления исследований. Несмотря на то, что все вышеуказанные препараты применяются на рынке или проходят определённые стадии клинических исследований, картина ограниченной эффективности данных препаратов в виде монотерапии очевидна.

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является разработка нового эффективного лекарственного средства для стимуляции роста волос и/или профилактики и/или лечения алопеции у субъекта на основе аналогов простагландинов типов F и E.

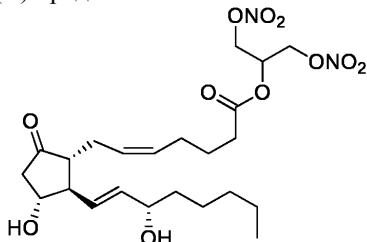
Техническим результатом изобретения является разработка и получение новой эффективной и не токсичной комбинации производных простагландинов типов F и E для стимуляции роста волос и/или профилактики и/или лечения алопеции, характеризующейся отсутствием нежелательных побочных эффектов, а также стабильной композицией, включающей указанную комбинацию. Использование комбинации простагландинов в одной композиции позволяет одновременно активировать несколько физиологических процессов, включая стимуляцию волосяного фолликула к формированию нового волоса, увеличение локальной микроциркуляции в зоне, прилегающей к волосяному фолликулу и снизить агрегацию тромбоцитов и тем самым предотвратить тромбообразование в капиллярной сети. Кроме того, наличие в комбинации или композиции на её основе модифицированных простагландинов, несущих группу доноров оксида азота, способствует лучшему проникновению внутрь кожи остальных ингредиентов комбинации или композиции.

Указанный технический результат достигается за счет разработки и создании комбинации для стимуляции роста волос и/или профилактики и/или лечения алопеции у субъекта, включающая, по меньшей мере, соединение формулы (I) и соединение формулы (II) и/или формулы (III), причем соединение формулы (I) представляет собой



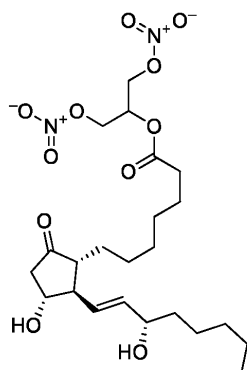
Формула (I)

соединение формулы (II) представляет собой



Формула (II)

соединение формулы (III) представляет собой



Формула (III)

В частных вариантах воплощения изобретения комбинация по изобретению включает соединение формулы (I), формулы (II) и формулы (III).

В частных вариантах воплощения изобретения комбинация по изобретению включает соединение формулы (I) и формулы (II).

В частных вариантах воплощения изобретения комбинация по изобретению включает соединение формулы (I) и формулы (III).

В частных вариантах воплощения изобретения алопеция представляет собой диффузную (женский тип), андрогенетическую или очаговую алопецию.

Настоящее изобретение также предусматривает композицию для стимуляции роста волос и/или профилактики и/или лечения алопеции, включающая комбинацию по изобретению и, по меньшей мере одно вспомогательное вещество. Причем компоненты комбинации находятся в эффективном количестве.

В частных вариантах воплощения изобретения вспомогательное вещество представляет собой носитель, наполнитель и/или растворитель.

В частных вариантах воплощения изобретения содержание соединения формулы (I) комбинации составляет 50-300 мкг на 1 мл готовой композиции по изобретению.

В частных вариантах воплощения изобретения содержание соединения формулы (II) комбинации составляет 50-300 мкг на 1 мл готовой композиции по изобретению.

В частных вариантах воплощения изобретения содержание соединения формулы (III) комбинации составляет 50-200 мкг на 1 мл готовой композиции.

Настоящее изобретение также включает применение композиции по изобретению для стимуляции роста волос и/или профилактики и/или лечения алопеции у субъекта. В частных вариантах воплощения изобретения алопеция представляет собой андрогенетическую, диффузную или очаговую алопецию.

В частных вариантах воплощения изобретения композицию наносят местно.

В частных вариантах воплощения изобретения композицию применяют ежедневно или через сутки.

В частных вариантах воплощения изобретения субъект представляет собой человека.

Настоящее изобретение также включает получение комбинации и/или композиции на её основе.

Изобретение также относится к способу стимуляции роста волос и/или профилактики и/или лечения алопеции у субъекта.

В результате проведенных исследований было установлено, что производные простагландинов, входящие в комбинацию по изобретению и включающие NO доноры и химические структуры, активирующие NO синтазу сильнее самих простагландинов, обладают активностью в отношении активации волосяных фолликулов как скальпа, так и щетинистых типов (ресницы, брови и др.) и показывают невероятно эффективные результаты. В процессе исследований было случайным образом обнаружено, что помимо сильного эффекта укрепления и стимуляции роста волос синтезированные таким образом молекулы облегчают проникновение лекарственного средства в зону дермы, в которой расположены фолликулы и их регуляторные рецепторы, активация которых и приводит к росту волос. Производные простагландинов с донорами NO активируют несколько механизмов воздействия на волосяной фолликул, такие как активация стволовых клеток волосяного сосочка луковицы, активация физиологического ангиогенеза, активация межклеточного матрикса, улучшение реологии крови и облегчение доставки факторов роста и других микроэлементов и витаминов через восстановленную капиллярную сеть волосяного фолликула. Весь механизм действия в комплексе приводит к сильному эффекту стимуляции роста волос.

В качестве эффективного средства, повышающего регенерацию и стимулирующего рост волос с целью предотвращения облысения и для частичного или полного восстановления волосяного покрова на разных стадиях облысения, был разработан комплекс (комбинация) модифицированных производных простагландинов классов F и E. Изобретение позволяет стимулировать рост волос у людей и животных, а разработанный способ стимуляции совместим с различными типами терапевтических агентов или носителей, следовательно, может комбинироваться с теми, которые сами по себе демонстрируют некоторую терапевтическую активность, как, например, микроэмульсии, кремы или композиции для местного применения, содержащие эстрадиол и оксандролон, миноксидил или агенты, которые блокируют превраще-

ние тестостерона в дигидротестостерон, антиандрогенные агенты, которые блокируют андрогенные рецепторы, пептидные и другие ростовые факторы. Кроме того, изобретение, направленное на лечение облысения и стимуляцию роста волос, будучи эффективным по прямому назначению, не является токсичным и не проявляет нежелательных побочных эффектов. В настоящей заявке представлен способ лечения алопеции у мужчин или женщин, который может применяться пациентом под наблюдением врача с не более строгими требованиями, чем требования для других терапевтических агентов, применяемых местно. В отличие от вышеуказанных аналогов, изобретение обеспечивает лечение алопеции с женским паттерном выпадения волос и андрогенетической алопеции, возникающей как у мужчин, так и у женщин, а также при комплексном лечении очаговой алопеции и является безопасным, простым в применении, безболезненным, удобным для косметического применения (не доставляет неудобств субъекту и не оставляет следов).

Подробное раскрытие изобретения

Краткое описание чертежей

На фигуре представлены сравнительные результаты клинико-лабораторных исследований оценки эффективности композиции по изобретению при анализе фототрихограмм: средство для роста волос состава 1; средство для роста волос состава 2, полученные в начале и через 3 месяца применения.

Определение и термины

Для лучшего понимания настоящего изобретения ниже приведены некоторые термины, использованные в настоящем описании изобретения.

В описании данного изобретения термины "включает" и "включающий" интерпретируются как означающие "включает, помимо всего прочего". Указанные термины не предназначены для того, чтобы их истолковывали как "состоит только из".

Под термином "носитель" в настоящем документе понимается один или несколько совместимых веществ, которые пригодны для введения млекопитающему, предпочтительно человеку. Например, носитель включает в себя твердые или жидкие разбавители, гидротропы, поверхностно-активные вещества и инкапсулирующие вещества. Термин "совместимый" в настоящем документе означает, что компоненты композиции способны смешиваться с производными простагландинов и друг с другом таким образом, что не существует взаимодействия, которое могло бы существенно снизить эффективность композиции при обычных условиях применения. Носители должны иметь достаточно высокую чистоту и достаточно низкую токсичность, чтобы быть пригодными для использования человеком, подлежащим лечению. Носитель может быть как инертным, так и обладающим фармацевтическими или косметическими преимуществами, или ими обоими.

Выбор носителя зависит от способа, с помощью которого будет использоваться активные компоненты и формы композиции. Композиция может быть представлена в различных формах, пригодных для местного введения (например, для местного нанесения на кожу головы и кожу в области глаз, не включающие слизистые, доставка липосомными системами, полимерными биodeградируемыми (наночастицами или ионофорезом). Местное введение непосредственно в локус желаемого роста волос является предпочтительным.

Носители, как правило, содержат один или несколько ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из: а) разбавителей, б) смазывающих материалов, в) связующих веществ, г) дезинтеграторов, е) красящих веществ, е) ароматизаторов, ж) подсластителей, з) антиоксидантов, й) консервантов, к) глиданты, м) растворителей, п) суспендирующих агентов, поверхностно-активных веществ, н) усилителей проникновения, о) их комбинации и другие.

Композиции, заявляемые в данном изобретении, содержат комбинацию данного изобретения совместно с фармацевтически приемлемыми носителями, которые могут включать в себя любые растворители, разбавители, дисперсии или суспензии, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители и эмульгаторы, консерванты, вяжущие вещества, смазочные материалы и т.д., подходящие для конкретной формы дозирования.

Композиции по изобретению могут дополнительно опционально включать компонент, усиливающий активность. Указанный компонент предпочтительно выбирают из группы, состоящей из стимуляторов I) роста волос (кроме модифицированных PGF2 α и PGE1/PGE2 с NO донорами), включая физиологически активные вещества, минералы и экстракты растений и животных тканей, и II) усилителей проникновения активных веществ через кожу, а также различные наполнители, стабилизаторы и консерванты.

Компонент I) является дополнительным стимулятором роста волос и может представлять собой вазодилаторы, антиандрогены, циклоспорины, аналоги циклоспорина, антимикробные, противовоспалительные препараты, гормоны щитовидной железы, производные гормонов щитовидной железы, а также аналоги гормонов щитовидной железы, препараты аналогов половых гормонов для коррекции гормонального статуса в постменопаузе, неселективные агонисты простагландина или антагонисты, ретиноиды, тритерпены и их комбинации, но не ограничиваться ими. Неселективные агонисты простагландина или антагонисты не селективно активируют рецептор FP и могут активировать другие рецепторы, такие как простагландинные рецепторы EP1-4, IP или блокировать рецепторы DP1, DP2, TP. Другие подходящие

варианты для компонента I) могут представлять собой, но не ограничиваться, эстрадиол, хлорфенирамина малеат, производные хлорофиллина, холестерин, салициловую кислоту, цистеин, метионин, настойку красного перца или капсаицин, бензилникотинат, D, L-ментол, масло мяты перечной, пантотенат кальция, пантенол, касторовое масло, преднизолон, резорцин, химические активаторы протеинкиназы C, ингибиторы клеточного поглощения гликозаминогликановой цепи, ингибиторы гликозидазной активности, ингибиторы глюкозаминогликоназы, сложные эфиры пироглутаминовой кислоты, гексосохариновые кислоты или ацилированные гексосохариновые кислоты, арил-замещенные этилены, N-ацилированные аминокислоты, флавиноиды, производные аскомицина и аналоги, антагонисты гистамина, такие как дифенгидрамин гидрохлорид, тритерпены, такие как карофиллина и урсоловая кислота, ингибиторы протеогликаназы или глюкозаминогликаназы, агонисты эстрогена, так и антагонисты, промоторы, аналоги или ингибиторы цитокинов и факторов роста, такие как ингибиторы интерлейкина-1 и интерлейкина-6, промоторы интерлейкина-10, ингибиторы фактора некроза опухоли, витамины, такие как витамин D аналоги и антагонисты паразитовидных гормонов, аналоги витамина B12 и пантенол, агонисты и бензофеноны, и гидантоина антиконвульсанты, такие как фенитоин, и их комбинации, антагонисты интерферона, гидроксикислоты.

Наиболее предпочтительными усилителями активности роста волос являются миноксидил, финастерид, дутастерид, антиандрогенные препараты как блокаторы андрогенных рецепторов, препараты аналогов половых гормонов и некоторые пептидные факторы роста, если они применимы для косметики.

Компонент II) представляет собой усилитель проникновения, который может быть добавлен ко всем композициям. Количество компонента II) когда он присутствует в композиции, как правило, составляет от 1 до 5%. Примеры усилителей проникновения включают в себя, но не ограничиваются, 2-метил-пропан-2-ол, пропан-2-ол, этил-2-гидроксипропаноат, гексан-2,5-диол, полиоксиэтилен (2) этиловый эфир, ди(2-гидроксипропил) эфир, пентан-2,4-диол, ацетон, 2-гидроксипропионовую кислоту, 2-гидроксиоктоновую кислоту, пропан-1-ол, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, бутан-1,4-диол, пропиленгликоль дипеларгонат, олеиловый спирт, лауриловый спирт, диоктиладипат, дицаприл эфир адипиновой кислоты, ди-изопропиловый эфир адипиновой кислоты, ди-изопропиловый эфир себаценовой кислоты, дибутилсебакат, диэтилсебаценоат, диметиловый эфир себаценовой кислоты, диоктилфталат себацат, дибутиловый пробковой, диоктилфталат азелат, дибензил себацат, дибутилфталат, дибутиловый азелат, этиловый эфир миристиновой кислоты, диметиловый азелат, бутиловый эфир миристиновой кислоты, дибутилсукцинат, дидецилфталат, децилолеат, этиловый капроат, этиловый эфир салициловой кислоты, изопропилпальмитат, этиллаурат, 2-этил-гексил pelargonate, изопропилизостеарат, бутил-лаурат, бензилбензоат, бутилбензоат, гексиллаурат, этиловый эфир каприновой, этиловый эфир каприловой кислоты, бутил стеарат, бензиловый эфир салициловой кислоты, 2-гидроксипропановая кислота, 2-гидроксиоктановая кислота, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид, N, N-диметилформамид, 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, 5-метил-2-пирролидон, 1,5-диметил-2-пирролидон, 1-этил-2-пирролидон, фосфиноксиды, сложные эфиры сахаров, тетрагидрофурфуроловый спирт, мочевины, ди-этил-м-толуамид, 1-додецилазациклопептан-2-он, омега три жирные кислоты и рыбий жир, а также их комбинации.

Наполнители, стабилизаторы и консерванты представляют собой, но не ограничиваются, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, фенол, полиоксиэтилен (2) метиловый эфир, пропиленгликоль дипеларгонат, полиоксипропилен 15 стеариловый эфир, октиловый спирт, полиоксиэтилен эфир олеилового спирта.

Под эффективным количеством компонентов комбинации или композиции по изобретению подразумевается такое количество соединения, доставляемого пациенту, при котором у пациента с наибольшей вероятностью проявится желаемая реакция на лечение (профилактику). Точное требуемое количество может меняться от субъекта к субъекту в зависимости от возраста, массы тела и общего состояния пациента, тяжести заболевания/состояния, комбинированного лечения с другими препаратами и т.п.

Комбинация или композиция на её основе может быть введена пациенту в любом количестве эффективным для лечения или профилактики алопеции и/или для усиления роста волос. В том случае, когда комбинация по изобретению используется как часть режима комбинированной терапии, доза каждого из компонентов комбинированной терапии вводится в течение требуемого периода лечения. Соединения, составляющие комбинированную терапию, могут вводиться пациенту как одновременно, в виде дозировки, содержащей все компоненты, так и в виде индивидуальных дозировок компонентов.

Применение средства по изобретению

Способ применения средства по изобретению включает в себя введение млекопитающему (предпочтительно человеку), страдающему от потери волос, композиции, включающей комбинацию модифицированных производных простагландинов, являющихся предметом изобретения. Предпочтительно местное применение композиции, включающее комбинацию модифицированных производных простагландинов. Более предпочтительно, если композиция представляет собой композицию, содержащую А) комплекс (комбинацию) модифицированных производных простагландинов, В) носитель и С) дополнительный усилитель активности.

Неожиданно было обнаружено, что в результате применения модифицированных производных

простагландинов в композициях и способах по настоящему изобретению волосы имеют тенденцию к утолщению и потемнению, поседение волос с большой вероятностью реверсируется. Способ включает в себя применение местной композиции к растущим волосам и коже в локусе растущих волос. В частном варианте осуществления настоящего изобретения, композиция для местного применения, в частности средство для ресниц и бровей наносится на ресницы и на брови.

Введённая дозировка комбинации различных видов модифицированных производных простагландинов в одном (1-м) мл готовой косметической или лекарственной формы для местного нанесения для производного простагландина F2 α обычно составляет от 0,01 до 0,3 мг, предпочтительно от 0,1 до 0,2 мг, более предпочтительно от 0,075 до 0,15 мг; для производного простагландина E1 составляет от 0,01 до 0,15 мг, предпочтительно от 0,025 до 0,125 мг, более предпочтительно от 0,05 до 0,1 мг; для производного простагландина E2 составляет от 0,01 до 0,3 мг, предпочтительно от 0,025 до 0,15 мг, более предпочтительно от 0,05 до 0,15 мг. Соотношение производных простагландинов в ряду производное простагландина F2 α -E2-E1 предпочтительно: 3-3-1.

Композицию по изобретению, включающую комбинацию производных простагландинов, наносят местно ежедневно или через сутки в течение относительно короткого промежутка времени (например, нескольких недель). Как правило, от 10 до 12 недель достаточно для получения первого визуального результата, как правило, на фототрихограмме. Полный курс может длиться несколько месяцев, обычно до 6. Композиции для местного применения предпочтительно несмываемые. Топическая композиция не должна быть удалена с обрабатываемого участка в течение по крайней мере нескольких часов после нанесения. Вышеописанные примеры воплощения изобретения, в том числе диапазоны доз являются только примерными, и ежедневное введение можно регулировать в зависимости от различных факторов. Конкретная доза производных простагландинов для местного нанесения, а также продолжительность лечения, актуальность местного или дополнительного системного лечения являются взаимозависимыми. Дозировка и схема лечения зависят также от таких факторов как конкретная используемая комбинация производных простагландинов, показаний к лечению, особенностей отдельных людей (вес, возраст, пол и медицинское состояние субъекта), соблюдения режима лечения, а также наличия и выраженность побочных эффектов лечения.

Средство по изобретению включает от двух до трех основных соединений (производных простагландинов) в составе, а именно производное простагландина F2 α , производное простагландина E2 и/или производное простагландина E1 с донорами NO в составе молекул. Композиция может дополнительно включать в себя совместимые компонент, например, такие как носитель и/или один или нескольких дополнительных усилителей активности.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения комбинация производных простагландинов применяется местно. Композиции для местного применения, которые могут быть нанесены локально на кожу, могут выпускаться любой форме, в том числе в виде раствора, масла, сыворотки, крема, мази, геля, лосьона, шампуня, кондиционера для волос, молочка, очистителя, увлажнителя, спрея, и тому подобное.

Композиции для местного применения включают в себя: компонент А) модифицированные производные природных простагландинов, описанные выше, и компонент В), в частности, носитель. Носитель композиции для местного применения предпочтительно способствует проникновению простагландинов в кожу, чтобы попасть в окружение волосяного фолликула. Композиции для местного применения предпочтительно могут дополнительно содержать компонент С) - один или несколько дополнительных усиливающих активность компонентов, как описано выше.

Топическая композиция предпочтительно дополнительно включает в себя от 1 до 20% компонента С), а также достаточное количество компонента В) для того, чтобы количества компонентов А), В) и С) в сочетании дали 100%. Количество В) носителя, используемого в сочетании с простагландинами, является достаточным для обеспечения практического количества композиции для введения на стандартную дозу соединения.

Компонент С) представляет собой опциональный усилитель активности, как описано выше. Любой из стимуляторов I) роста волос и II), усиливающие проникновение, могут быть добавлены к топической композиции. Предпочтительно топические композиции включают в себя от 0,01 до 15% от компонента I) дополнительного стимулятора роста волос. Более предпочтительно, если композиция включает от 0,1 до 10%, и наиболее предпочтительно - от 0,5 до 5% от компонента I). Предпочтительно топическая композиция включает от 1 до 5% от компонента II).

Производные простагландинов могут быть включены в наборы, содержащие комбинации по изобретению в топических композициях; информацию и/или инструкцию, которые укажут как использовать набор для стимуляции роста волос и/или лечения и/или профилактики алопеции у млекопитающего, предпочтительно у человека. Информация и инструкции могут представлять собой текстовые описания и/или картинки и/или схемы. Кроме того, в альтернативном варианте, набор может включать в себя производные простагландинов и/или композицию, и информацию и/или инструкцию, касающиеся методов применения комбинации и/или композиции для стимуляции роста волос и/или лечения и/или профилак-

тики алопеции у субъекта.

Таким образом, изобретение обеспечивает создание нового высокоэффективного препарата из вышеизложенных комбинаций для стимуляции роста волос и/или лечения и/или профилактики алопеции, в частности алопеции по мужскому типу. Изобретение способствует усилению обмена вещества, улучшению кровообращения, насыщению корней волос витаминами. В некоторых частных вариантах воплощения изобретения, препарат по изобретению имеет предпочтительно гелеобразную консистенцию, что способствует его эффективному распределению и проникновению через кожный барьер, и положительно влияет на метаболические процессы кожи не только поверхностных, но и глубоких слоев.

Использование изобретения позволяет расширить арсенал лечебно-косметических средств для стимулирования роста волос и/или лечения и/или профилактики алопеции.

Примеры осуществления изобретения

Методика получения соединения формулы (I) - амида простагландина F₂альфа и изопропилового эфира L-серина ((R)-изопропил 2-((Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-дигидрокси-2-((S,E)-3-гидроксиокт-1-ен-1-ил)циклопентил)гепт-5-енамидо)-3-гидроксипропанат).

К раствору 3750 мг (10,6 ммоль) простагландина F₂альфа в 50 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 1880 мкл триэтиламина (13,6 ммоль), перемешивали 5 мин и затем прибавили 1769 мкл (13,6 ммоль) изобутилхлорформиата. Перемешивали 40 мин при комнатной температуре. Растворяли 2600 мг (13,6 ммоль) гидрохлорида изопропилового эфира L-серина в 8 мл воды, прибавляли 2900 мкл (21 ммоль) триэтиламина и полученный раствор прикапывали к полученному выше раствору смешанного ангидрида при перемешивании и охлаждении до 4-8°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин при охлаждении до 4-8°C. Аккуратно удаляли ацетонитрил из смеси растворителей на роторном испарителе, разбавляли остаток этилацетатом (500 мл), промывали водой (2×50 мл) и насыщенным раствором хлористого натрия (1×50 мл). Органический экстракт объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, затем упаривали на роторном испарителе и досушивали в вакууме масляного насоса.

Выход 4730 мг (92%) в виде затвердевающего при пониженной температуре (+4°C) масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0.89 (3H), 1.22 (6H), 1.3 (9H), 1.76 (3H), 2.04 (6H), 2.39 (2H), 3.9 (2H), 4.03 (2H), 4.13 (1H), 4.63 (1H), 5.08 (1H), 5.45 (4H), 6.83 (1H). [α]_D²⁵=28,4°, c=1, EtOH.

ИК-спектр (плёнка вещества): 1732 см⁻¹ (сложноэфирный карбонил), 1653 (амидный карбонил), 2935, 2980 и 1455 см⁻¹, (валентные и деформационные колебания алкильных групп), 3360 см⁻¹ (шир., валентные колебания OH групп).

Соединения формулы (II) ((Z)-1,3-бис(нитрокси)пропан-2-7-((1R, 2R, 3R)-3-гидрокси-2-((S, E)-3-гидроксиоктен-1-ил)-5-оксоциклопентенил)-5-гептеноат) и формулы (III) ((Z)-1,3-бис(нитрокси)пропан-2-ил-7-((1R,2R,3R)-3-гидрокси-2-((S,E)-3-гидроксиокт-1-ен-1-ил)-5-оксоциклопентил)гептаноат) могут быть получены по методикам, описанным в документе US5,625,083 (дата публикации -29.04.1997).

Пример приготовления комбинации (комбинация 1) на основе простагландинов по изобретению.

Для приготовления комбинации по изобретению берут соответствующее количество каждого простагландина - амид простагландина F₂альфа и изопропилового эфира L-серина (соединения формулы (I), динитроглицериновый эфир простагландина E₂ (соединения формулы (II), динитроглицериновый эфир простагландина E₁ (соединения формулы (III) - в следующем соотношении (по весу) 3:3:1.

Для приготовления 20 кг косметической композиции для стимуляции роста волос берут 3 г амида простагландина F₂альфа и изопропилового эфира L-серина, 3 г динитроглицеринового эфира простагландина E₂ и 1 г динитроглицеринового эфира простагландина E₁. Указанные простагландины хранятся в растворенном виде в изопропиловом спирте (для простагландина F₂) или в 95% этиловом спирте (для простагландинов типа E) с концентрацией 100 мг/мл. Расчетное количество раствора каждого из компонентов помещают во взвешенные колбы и растворитель удаляют в вакууме до постоянного веса остатка. В случае недостатка добавляют необходимое количество исходного раствора простагландина. В каждую колбу прибавляют по 50 мл этилового спирта, добиваясь полного растворения компонента и раствор количественно переносят в колбу на 250 мл. Упаривают досуха в вакууме. Остаток растворяют в 600 мл этоксициклоля. Полученный прозрачный раствор, включающий комбинацию 1, используют для приготовления композиции для стимуляции роста волос.

Пример композиции по изобретению

Состав сыворотки для волос (пример композиции 1 по изобретению) помимо комбинации модифицированных производных простагландинов в виде:

амида простагландина F₂альфа и изопропилового эфира L-серина (соединение формулы (I)-0,015%);

динитроглицериновый эфир простагландина E₂ (соединение формулы (II)-0,015%);

динитроглицериновый эфир простагландина E₁ (соединение формулы (III)-0,005%).

В соотношении 3:3:1 может включать, как пример, в виде носителя следующие компоненты в % по массовой доле:

1,3-Пропанедиол	4
Этоксидигликоль	3,1995
Комплекс биоактивных компонентов (Niacinamide, Calcium Pantothenate, Sodium Ascorbyl Phosphate, Tocopheryl Acetate, Pyridoxine HCl, Maltodextrin, Silica, Sodium Starch Octenylsuccinate)	1
Поликватерниум - 37	1
Гидроксид натрия	0,07
Феноксизтанол, Глицерил лаурат	0,8
Полисорбат 20	1,5
Метилизотиазолинион	0,05
Вода (ГОСТ Р 51232-98)	до 100%.

Состав сыворотки для укрепления и роста ресниц (пример композиции 2 по изобретению) может включать помимо нижеследующих модифицированных производных простагландинов:

амида простагландина $F_{2\alpha}$ и изопропилового эфира L-серина (соединение формулы (I)-0,015%); динитроглицериновый эфир простагландина E_1 (соединение формулы (III)-0,005%).

В соотношении 3:1 как пример, следующие компоненты в виде носителя в % по массовой доле:

1,3-Пропанедиол	4
Этоксидигликоль	3,1995
Дикалий глицирризинат	0,5
Гиалуронат натрия кроссполимер / Пентилен гликоль / Вода	0,8
Аммоний акрилоилдиметилтаурат винил пирролидона (ВП) сополимер	0,8
10% р-р гидроксида натрия	0,07
Феноксизтанол, Глицерил лаурат	0,8
Полисорбат 20	1,5
Метилхлоризотиазолинон, метилизотиазолинон	0,05
Вода (ГОСТ Р 51232-98)	до 100%.

Состав сыворотки для укрепления и роста бровей (пример композиции 3 по изобретению) может включать помимо следующих модифицированных производных простагландинов:

амида простагландина $F_{2\alpha}$ и изопропилового эфира L-серина (соединение формулы (I)-0,015%); динитроглицериновый эфир простагландина E_1 (соединение формулы (III)-0,005%).

Как пример, следующие компоненты в виде носителя в % по массовой доле:

1,3-Пропанедиол	4
Этоксидигликоль	3,1995
Дикалий глицирризинат	0,5
Гиалуронат натрия кроссполимер / Пентилен гликоль / Вода	0,8
"Пропилен гликоль, вода, лука репчатого экстракт"	1
Аммоний акрилоилдиметилтаурат ВП сополимер	0,8
10% р-р гидроксида натрия	0,07
Феноксизтанол, Глицерил лаурат	0,8
Полисорбат 20	1,5
Метилхлоризотиазолинон, methylizothiazolinone метилизотиазолин	0,05
Вода (ГОСТ Р 51232-98)	до 100%.

Анализ стабильности косметических композиций различного состава по изобретению при ускоренном хранении при комнатной температуре.

Косметическую композицию для стимуляции роста волос (пример композиции 1 по изобретению, см. выше) выдерживали при температуре +25-27°C в течение 2 месяцев. Каждую неделю отбирали пробы и анализировали содержание компонентов комбинации с помощью ВЭЖХ. Для приготовления образца для анализа из косметической композиции отбирали 1 г геля в стеклянную центрифужную пробирку с круглым дном и прибавляли 2 г перегнанного этилацетата. Встряхивали смесь на Multi-Vortex V32 до полного смешивания жидкостей в течение 3 мин. Полученную суспензию центрифугировали 5 мин при 6000 об/мин для полного разделения слоев. Верхний слой (слой этилацетата) аккуратно отбирали стеклянной пипеткой и переносили в колбу с коническим дном (V25 мл). К оставшемуся в пробирке раствору прибавляли еще 2 г перегнанного этилацетата и повторяли процедуру экстракции еще раз. Верхний слой (слой этилацетата) аккуратно отбирали стеклянной пипеткой и прибавляли к ранее отобранному раствору. Упаривали органический слой на роторном испарителе и досушивали в вакууме масляного насоса.

Остаток растворяли в этаноле таким образом, что получали раствор с концентрацией 26 мг/100 мкл этанола. Анализировали экстракт с помощью микроколоночной ВЭЖХ на колонке с обращенной фазой в градиентной системе ацетонитрил-вода (линейный градиент, 5->100% ацетонитрила). Компоненты комбинации по изобретению идентифицировали сравнением со стандартами. Количество каждого компонента оценивали по площади сигнала на хроматограмме.

Результаты представлены в таблице.

Таблица 1

Содержание модифицированного простагландина F2 в косметической композиции для стимуляции роста волос (в % к исходному) при хранении при комнатной температуре

Время выдерживания, недели	Содержание простагландина F2, %*	Соотношение простагландинов F2-E2-E1 в комбинации
0	100	3:3:1
1	100	3:3:1
2	100	3:3:1
3	99	3:3:1
4	99	3:2,9:0,9
5	98	3:2,8:0,8
6	98	3:2,7:0,7
Погрешность измерений составляет 5 %.		

Из приведённых данных видно, что при ускоренном хранении содержание модифицированного простагландина F2, полученного как описано в примере 1, снижается очень медленно при хранении в условиях комнатной температуры, которая на 20°C превышает рекомендованный интервал температуры (4-8°C) для хранения готовой косметической композиции. Однако содержание простагландинов E2 и E1 стечением времени уменьшается за счет их превращения в другие продукты. Следует отметить, что если вместо простагландина F2 по изобретению, полученного как описано в примере 1, использовать в косметической композиции для усиления роста волос другое производное простагландина F2, в частности нитропростагмид F2, то последний не выдерживает хранения при комнатной температуре 2-х недель и к этому сроку полностью превращается в другой продукт.

Таким образом, полученные экспериментальных данных свидетельствуют о высокой стабильности композиций, основанных на комбинации производных простагландинов, по изобретению.

Клинико-лабораторные исследования средства для роста волос композиции по изобретению.

Клинико-лабораторные исследования средства для роста волос косметической рецептуры на основе трех модифицированных простагландинов для волос (см. пример композиции выше) проводились, в частности, с использованием двух композиций, включающих разные комбинации по изобретению:

- композиция 1, включала комбинацию из двух модифицированных простагландинов в

составе:

150 мкг/мл (0,015%) соединение формулы (I);

50 мкг/мл (0,005%) соединение формулы (III);

в соотношении 3 : 1.

- композиция 2, включала комбинации из трех модифицированных простагландинов в

составе:

150 мкг/мл (0,015%) соединение формулы (I);

150 мкг/мл (0,015%) соединение формулы (II);

50 мкг/мл (0,005%) соединение формулы (III);

в соотношении 3:3:1.

Эксперименты проводились на 22 волонтерах женщинах в возрасте от 25 до 62 лет, с женским типом алопеции различной степени выраженности.

При проведении исследований предварительно до применения указанных составов, всеми волонтерами было подписано информированное согласие на проведение подобных исследований и использование полученных результатов в научных целях.

Объективные экспериментально-клинические исследования проводились до и после применения данной косметической продукции с профилометрией кожи волосистой части головы (тщательные осмотре головы и конкретных участков, которые будут обрабатываться) с оценкой количества волос на единицу площади с помощью профилометра "VISIOSCAN VC 98" производства фирмы "Courage + Khazaka electronic GmbH" (Германия).

Измерения профилометрии кожи волосистой части головы с оценкой количества волос на единицу площади (плотности) проводились при одинаковых условиях как перед первым измерением, так и после курса нанесения средства для роста волос по изобретению. Плотность волос у каждого добровольца оценивали в теменной области, в строго определенной точке, обозначенной маркером перед началом исследований, два раза до и после применения данных составов по изобретению, что отражено в картах-протоколах на каждого пациента. Для расчёта густоты волос и фотоотпечатков кожи (снимок участка для анализа) волосистой части головы на приборе использовался участок размером 16 мм².

Указанные составы по изобретению использовались по следующей схеме: применялись 1 раз в день ежедневно в количестве около 1 мл композиции на выбранном участке скальпа. Длительность применения составляла 3 месяца.

Композиции 1 и 2 по изобретению изготовлены в виде лосьона и имели однородную консистенцию, легко и равномерно наносилось на кожу, хорошо впитывалось, не оказывало раздражающего и аллергизирующего действия. Значимые субъективные результаты были отмечены после применения композиций для роста волос 1 и 2 - волосы приобретали блеск и уменьшалось их выпадение. Результаты исследований представлены на фиг. 1.

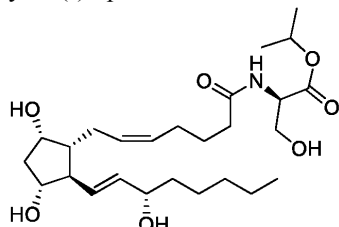
Анализ и статистическая обработка полученных данных показывают следующее. После сравнения двух составов (композиций) средства для роста волос с исходным уровнем было заметно значительное увеличение густоты волос при нанесении состава 2 с тремя модифицированными простагландинами в сравнении с составом 1, где было только два модифицированных простагландина, тем не менее состав 1 также показал высокие результаты эффективности.

Таким образом, в ходе проведенных исследований неожиданно было установлено, что комбинации по изобретению и композиции на их основе позволяют значительно увеличить общее количество волос субъекта. Так, в частности, на основе анализов фототрихограмм после 3-х месячного использования композиций по изобретению у женщин общее количество волос увеличивается от 13 до почти 30%.

Несмотря на то, что изобретение описано со ссылкой на раскрываемые варианты воплощения, для специалистов в данной области должно быть очевидно, что конкретные подробно описанные эксперименты приведены лишь в целях иллюстрирования настоящего изобретения, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие объем изобретения. Должно быть понятно, что возможно осуществление различных модификаций без отступления от сути настоящего изобретения.

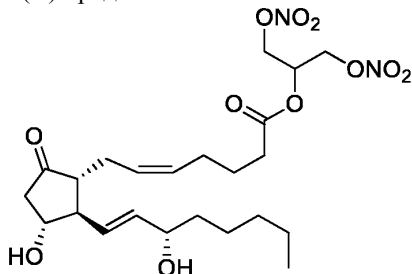
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация для стимуляции роста волос и/или профилактики и/или лечения алопеции у субъекта, включающая, по меньшей мере, соединение формулы (I) и соединение формулы (II) и/или формулы (III), причем соединение формулы (I) представляет собой:



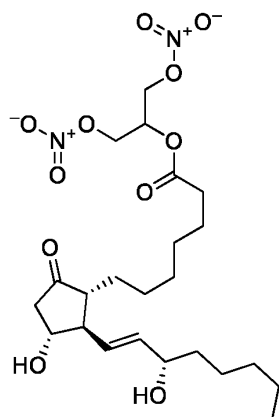
Формула (I)

соединение формулы (II) представляет собой:



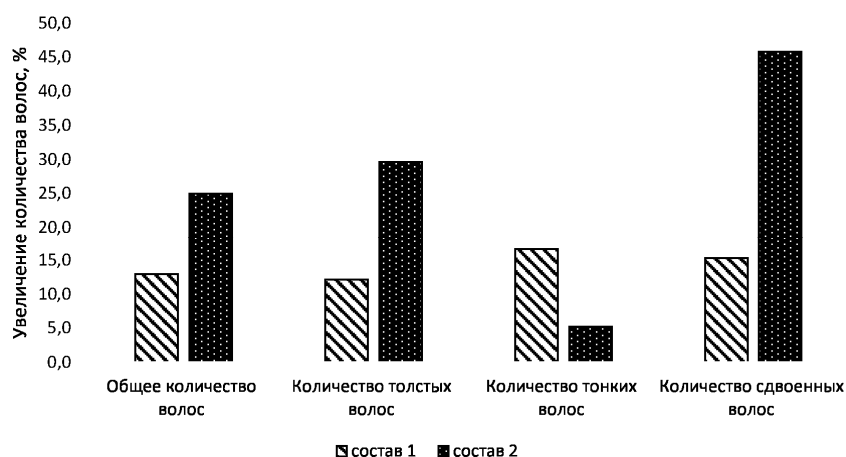
Формула (II)

соединение формулы (III) представляет собой:



Формула (III)

2. Комбинация по п.1, включающая соединение формулы (I), формулы (II) и формулы (III).
3. Комбинация по п.1, включающая соединение формулы (I) и формулы (II).
4. Комбинация по п.1, включающая соединение формулы (I) и формулы (III).
5. Комбинация по п.1, в которой алопеция представляет собой андрогенетическую, диффузную или очаговую алопецию.
6. Композиция для стимуляции роста волос и/или профилактики и/или лечения алопеции, включающая комбинацию по п.1 и, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество.
7. Композиция по п.6, в которой компоненты комбинации находятся в эффективном количестве.
8. Композиция по п.6, в которой вспомогательное вещество представляет собой носитель, наполнитель и/или растворитель.
9. Композиция по п.6, в которой содержание соединения общей формулы (I) комбинации составляет 50-300 мкг на 1 мл готовой композиции.
10. Композиция по п.6, в которой содержание соединения общей формулы (II) комбинации составляет 50-300 мкг на 1 мл готовой композиции.
11. Композиция по п.6, в которой содержание соединения общей формулы (III) комбинации составляет 50-200 мкг на 1 мл готовой композиции.
12. Применение композиции по п.6 для стимуляции роста волос и/или профилактики и/или лечения алопеции у субъекта.
13. Применение по п.12, в котором алопеция представляет собой андрогенетическую, диффузную или очаговую алопецию.
14. Применение по п.12, в котором композиция наносится местно.
15. Применение по п.14, в котором композиция наносится ежедневно или через сутки.
16. Применение по п.12, в котором субъект представляет собой человека.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2