



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011112684/15, 04.09.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.09.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.09.2008 JP 2008-227066

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2012 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 20.01.2014 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 5886035 A, 23.03.1999. JP 2000080075 A, 23.03.2000. WO 1995011003 A1, 27.04.1995. JP 2002293771 A, 09.10.002. EP 1864666 A1, 12.12.2007. Johnstone M.A. et. al. Prostaglandin-induced hair growth. // Surv Ophthalmol.2002 Aug; 47 Suppl 1:P. 185-202. Elgin U. et. al. The comparison of eyelash lengthening effect of latanoprost therapy in adults and (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 04.04.2011

(86) Заявка РСТ:
JP 2009/065462 (04.09.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/027040 (11.03.2010)

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

РОПО Аули (FI)

(73) Патентообладатель(и):

САНТЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.
(JP),
АСАХИ ГЛАСС КОМПАНИ,
ЛИМИТЕД (JP)**(54) АГЕНТ, СПОСОБСТВУЮЩИЙ РОСТУ ВОЛОС, СОДЕРЖАЩИЙ В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА ПРОИЗВОДНОЕ 15,15-ДИФТОРПРОСТАГЛАНДИНА F_{2α}**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтики, а именно к агенту, способствующему росту волос, который в качестве активного ингредиента содержит производные 15,15-дифторпростагландина F_{2α}.

Фармацевтический агент согласно изобретению влияет на состояние ресниц таким образом, что ресницы росли, становились толще и изменяли свой цвет. 2 н. и 6 з.п. ф-лы, 4 пр., 1 табл.

(56) (продолжение):

children. // Eur J Ophthalmol. 2006 Mar-Apr; 16(2):247-250. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник - 3-е

R U 2 5 0 4 3 8 0 C 2

R U 2 5 0 4 3 8 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011112684/15, 04.09.2009**

(24) Effective date for property rights:
04.09.2009

Priority:

(30) Convention priority:
04.09.2008 JP 2008-227066

(43) Application published: **10.10.2012 Bull. 28**

(45) Date of publication: **20.01.2014 Bull. 2**

(85) Commencement of national phase: **04.04.2011**

(86) PCT application:
JP 2009/065462 (04.09.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/027040 (11.03.2010)

Mail address:

**109012, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent"**

(72) Inventor(s):

ROPO Auli (FI)

(73) Proprietor(s):

**SANTEN FARMAS'JU'TIKAL KO., LTD. (JP),
ASAKHI GLASS KOMPANI, LIMITED (JP)**

(54) **AGENT PROMOTING HAIR GROWTH CONTAINING 15, 15-DIFLUOROPROSTAGLAN
F_{2α} DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceuticals,
namely to an agent promoting the hair growth and
containing 15,15-difluoroprostaglandin
F_{2α} derivatives as an active ingredient.

EFFECT: according to the invention the
pharmaceutical agent has an effect on the eyelash
state so that the eyelashes grow, become thicker and
change in colour.

8 cl, 4 ex, 1 tbl

RU 2 504 380 C2

RU 2 504 380 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к агенту, способствующему росту волос и содержащему в качестве активного ингредиента производное 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$. Предполагается, что этот агент, способствующий росту волос, окажется полезным в качестве активного ингредиента профилактических или лечебных препаратов при заболеваниях, затрагивающих волосы (например, при алопеции), а также продуктов для ухода за волосами и косметических продуктов для волос, предназначенных для их ращения, восстановления, повышения густоты, питания и проч.

Уровень техники

Считается, что у человека имеется примерно 100000-150000 волосков. Каждый волос циклически проходит ряд стадий развития, включающий анагеновую, катагеновую и телогеновую фазы, после чего выпадает; периодичность цикла составляет 3-6 лет. В среднем ежедневно выпадает 50-200 волосков.

В общем смысле термин «алопеция» относится к состоянию, при котором число волосков, находящихся в анагеновой фазе, уменьшается, а доля волосков в телогеновой и катагеновой фазах увеличивается.

Предполагается, что алопеция обусловлена одним и/или рядом факторов, в числе которых ухудшение функционирования волосяных фолликулов, связанное с андрогенами; нарушение обмена веществ в волосяных фолликулах и корнях волос; ослабление физиологической функции кожного покрова головы и нарушение его кровоснабжения; недостаточность питания; стресс; побочные эффекты лекарственных препаратов; старение; наследственные факторы и проч. Однако конкретные причины алопеции еще не установлены.

В обычных курсах профилактики или лечения алопеции применяются по отдельности или в сочетании (два или более) следующие подходы: интенсивное снабжение волос и волосяных фолликулов питательными веществами (например, аминокислотами и витаминами); местная стимуляция кровотока; усиление функции волосяных фолликулов; использование агентов, способствующих кровообращению; агентов, противодействующих андрогенам; агентов, препятствующих себорее; кератолитических агентов, дезинфицирующих веществ, противовоспалительных агентов и проч.

Также для профилактики или лечения алопеции считаются эффективными и в последнее время часто используются миноксидил, финастерид и подобные препараты.

Кроме того, сообщалось, что такое производное простагландина $F_{2\alpha}$, как латанопрост, и ему подобные соединения тоже обладают способностью вызывать или возобновлять рост волос (WO 2001/074315, WO 98/33497).

С другой стороны, в патентной заявке EP №850926 и в публикации JP-A-2004-002462 раскрывается производное 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$, а в публикации JP-A-10-259179 раскрывается фторсодержащее производное простагландина $F_{2\alpha}$, несущее полизамещенную арилокси-группу. В публикации JP-A-2002-293771 раскрывается этерифицированное производное дифторпростагландина $F_{2\alpha}$; в публикации JP-A-2003-321422 раскрывается амидное производное дифторпростагландина $F_{2\alpha}$; в публикации JP-A-2006-306862 раскрывается защитное действие производного 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ в отношении нейронов сетчатки.

Однако о способности производного 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ стимулировать рост волос ничего не было известно.

Раскрытие изобретения

Задачи изобретения

Представляется весьма интересной задачей найти новое фармацевтическое применение производных 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$.

Средства достижения задач изобретения

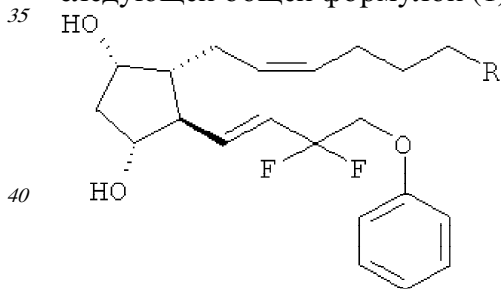
В настоящем изобретении проведены тщательные исследования с целью найти новое фармацевтическое применение производных 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$. В результате автор изобретения обнаружил, что в фазе III клинических испытаний (по Европейскому стандарту) одного из производных 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$, называемого тафлупростом, у больных с открытоугольной глаукомой или повышенным внутриглазным давлением тафлупрост вызывал рост, утолщение и изменение цвета ресниц, то есть проявлял способность стимулировать рост волос (в данном случае ресничных). Таким образом было осуществлено данное изобретение.

А именно, настоящее изобретение относится к агенту, способствующему росту волос и содержащему в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно производное 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$. Предполагается, что агент, способствующий росту волос, окажется полезным в качестве активного ингредиента профилактических или лечебных препаратов при заболеваниях, затрагивающих волосы (например, при алопеции), а также продуктов для ухода за волосами и косметических продуктов для волос, предназначенных для их ращения, восстановления, повышения густоты, питания и проч.

В настоящем изобретении термин «производное 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ » означает родственное простагландину $F_{2\alpha}$ соединение, производное от структурной основы простаноевой кислоты и содержащее два атома фтора в 15-м положении «скелета» простаноевой кислоты.

Конкретные примеры этих соединений включают производные 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ или их соли, описанные в патентной заявке EP №850926 и в публикациях JP-A-2004-002462, JP-A-10-259179, JP-A-2002-293771, JP-A-2003-321422 и др.

Предпочтительные примеры этих соединений включают производные 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$, которые представляют собой соединения, изображаемые следующей общей формулой (1) или их соли.



В этой формуле R представляет гидроксильную группу, формильную группу, карбоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, арилоксикарбонильную группу, аминокарбонильную группу, алкиламиникарбонильную группу или ариламиникарбонильную группу; причем когда R является арилоксикарбонильной группой или ариламиникарбонильной группой, в его арильном радикале может быть заместитель; в бензольном кольце формулы (1) от одного до трех атомов или групп выбирают из атома галогена и трифторметильной группы в качестве заместителей. Ниже используются такие же обозначения.

Ниже приводится определение соответственных групп и терминов, фигурирующих

в данном описании.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин «алкил» относится к неразветвленному или разветвленному алкильному радикалу, содержащему 1-6 атомов углерода. Конкретные примеры алкильных групп включают метил, этил, м-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и изопентил.

Термин «алкокси» относится к неразветвленным или разветвленным алкокси-группам, содержащим 1-6 атомов углерода. Конкретные примеры алкокси-групп включают метокси-, этокси-, н-пропокси-, н-бутокси-, н-пентилокси-, н-гексилокси-, изопропокси-, изобутокси-, втор-бутокси-, трет-бутокси- и изопентокси-группы.

Термин «арил» относится к моноциклическим ароматическим углеводородным или бициклическим или трициклическим конденсированным ароматическим углеводородным радикалам, содержащим 6-14 атомов углерода. Конкретные примеры арильных групп включают фенильную, нафтильную, антрильную и фенантрильную группы.

Термин «арилокси» относится к моноциклическим ароматическим углеводородным или бициклическим или трициклическим конденсированным ароматическим углеводородокси-радикалам, содержащим 6-14 атомов углерода. Конкретные примеры арилокси-групп включают фенокси-, нафтилокси-, антрилокси- и фенантрилокси-группы.

Термин «алкиламино» относится к моноалкиламино- или диалкиламиногруппам, содержащим 1-12 атомов углерода. Конкретные примеры алкиламиногрупп включают метиламино-, этиламино-, диметиламино- и дигексиламиногруппы.

Термин «ариламино» относится к моноариламино- или диариламиногруппам, содержащим 6-28 атомов углерода. Конкретные примеры ариламиногрупп включают фениламино-, нафтиламино-, метилфениламино-, этилфениламино-, дифениламино- и диантриламиногруппы.

В том случае, когда R представляет арилоксикарбонильную или ариламинокарбонильную группу, арильная группа может содержать заместитель. Предпочтительными заместителями являются атом или группировка, выбираемые из группы, состоящей из атома галогена, алкильной группы, галогенированной алкильной группы и алкоксигруппы, причем число заместителей составляет предпочтительно от 1 до 3.

В фенильной группе ω -цепи производного 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ может содержаться 1-3 атома галогена или трифторметильных группы. Предпочтительными галогенами являются фтор или хлор, причем хлор особенно предпочтителен.

Более предпочтительные примеры производных 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ включают производные 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$, в которых в вышеприведенной общей формуле (1) R является карбоксигруппой или ее сопряженным основанием (карбоксилат анионом) либо алкоксикарбонильной группой.

Особенно предпочтительные примеры производных 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ включают производные 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$, в которых в вышеприведенной общей формуле (1) R является карбоксигруппой или ее сопряженным основанием (карбоксилат анионом) либо изопропилоксикарбонильной группой.

Эти производные 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ могут быть в форме соли неорганической кислоты (например, соляной, бромноводородной, йодноводородной,

азотной, серной или фосфорной кислот) или органической кислоты (например, уксусной, феруловой, малеиновой, янтарной или лимонной), соли щелочного металла (например, лития, натрия или калия) или щелочноземельного металла (например, кальция или магния), соли аммония и проч. Эти соли также включаются в данное изобретение.

В контексте настоящего изобретения слово «волос/волосок» относится не только к элементам волосистой части головы и кожного покрова туловища, но более предпочтительно - к бровям, ресницам и бороде, особенно предпочтительно - к ресницам.

В контексте настоящего изобретения словосочетание «агент, способствующий росту волос» может употребляться применительно к агенту, вызывающему рост волос, например собственно рост, восстановление роста, увеличение густоты волос, питание волос и т.п.; в более конкретном смысле оно относится к агенту для профилактики или лечения заболеваний, затрагивающих волосы (например, алопеции), к продукту для ухода за волосами или косметическому продукту для волос (например, агенту для восстановления роста волос, для роста волос, для увеличения густоты волос или для питания волос).

Также в объем настоящего изобретения включается использование вышеуказанных агентов применительно к животным в сфере производства меха или для подобных целей.

В качестве фармацевтического препарата агент, способствующий росту волос, по данному изобретению может применяться перорально либо парентерально. Примеры его лекарственных форм включают мази, аэрозоли, глазные капли, препараты для введения путем инъекций, таблетки, капсулы, гранулы и порошки, причем особенно предпочтительны мази. Такие препараты могут быть изготовлены с помощью любого из широко применяемых методов, например тех, что раскрыты в патентных заявках EP №850926, JP-A-2004-002462, JP-A-10-259179, JP-A-2002-293771, JP-A-2003-321442, JP-A-2006-306862 или им подобных.

Например, мазь можно приготовить, используя распространенные в практике основы, например медицинский вазелин или вазелиновое масло, соответственно необходимости.

Глазные капли можно приготовить, используя агенты для обеспечения нужного осмотического давления, например хлорид натрия или концентрированный глицерин; забуферивающие агенты, например фосфат натрия или ацетат натрия; поверхностно-активные вещества, например полиоксиэтилен-сорбитан-моноолеат, полиоксил-40-стеарат, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло; стабилизаторы, например цитрат натрия или этилендиаминтетраацетат натрия; консерванты, например, бензалкония хлорид или парабены, соответственно необходимости. Что касается pH глазных капель, то допустимы любые значения в пределах диапазона, приемлемого для офтальмологических препаратов. Предпочтителен pH от 4 до 8.

Также могут быть изготовлены препараты для перорального применения, например таблетки, капсулы, гранулы или порошки; при этом используются такие наполнители, как лактоза, кристаллическая целлюлоза, крахмал или растительные масла; агенты, улучшающие скольжение, например стеарат магния или тальк; связующие вещества, например гидроксипропилцеллюлоза или поливинилпирролидон; дезинтегрирующие агенты, например карбоксиметилцеллюлозы кальциевая соль или низкозамещенная гидроксипропилметилцеллюлоза; покрывающие агенты, например гидроксипропилметилцеллюлоза, макрогол или силиконовая смола;

пленкообразующие агенты, например желатиновая пленка, или другие подобные компоненты соответственно необходимости.

Подходящую дозу производного 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ подбирают в зависимости от симптомов, возраста пациента, лекарственной формы и прочих факторов. Мазь может применяться один или несколько раз в день, причем ее концентрация может составлять от 0,000001 до 3% (масса/объем), предпочтительно от 0,0001 до 1% (масса/объем). Препараты для перорального применения можно принимать однократно или несколько раз в течение дня в суточной дозе от 0,001 до 5000 мг, предпочтительно от 0,1 до 1000 мг.

В тех случаях, когда агент, способствующий росту волос, по данному изобретению используется в качестве активного ингредиента продукта для ухода за волосами или косметического продукта для волос, этот агент добавляется с помощью обычно применяемых в данной области техники методов в предназначенные для волос лосьон, тоник, притирание, крем для волос, шампунь или кондиционер, в тушь для ресниц, тени для век или подводку для глаз и подобные продукты.

Дополнительные компоненты продуктов для ухода за волосами или косметических продуктов для волос варьируют в зависимости от их формы. Соответственно необходимости для приготовления таких препаратов используются следующие компоненты:

масляные компоненты включая углеводородные, например вазелиновое масло, «тяжелый» жидкий изопарафин, парафиновый воск (твердый парафин), α -олефиновые олигомеры, сквален, вазелин, полиизобутилен, полибутилен, горный воск, церезиновый воск, микрокристаллический воск, полиэтиленовый воск, синтетический воск, полученный по реакции Фишера-Тропша; такие жиры и масла, как оливковое и касторовое масла, масло жожоба, норковое масло, макадамииевое масло; такие воска, как пчелиный воск, спермацет, канделила (травяной воск), карнаубский воск и японский воск; такие эфиры, как цетил 2-этилгексаноат, цетилизоктанат, изопропилмиристанат, изопропилпальмитат, октилдодецилмиристанат, полиглицерилдидиизостеарат, полиглицерилтриизостеарат, диглицерилтриизостеарат, полиглицерилтетраизостеарат, диглицерилтетраизостеарат, триоктаноин, диизостеарилмалат, неопентилгликольдиоктаноат, пропиленгликольдидеканоат, эфиры жирных кислот и холестерина, изопропилмиристанат, глицерилмоностеарат, конденсат эйкоздиоата и эфиров жирных кислот и глицерина, декстринпальмитат, декстринмиристанат, эфиры жирных кислот и декстрина; жирные кислоты, например стеариновую, лауриновую, миристиновую, бегеновую, изостеариновую и олеиновую; высшие спирты, например стеариловый, цетиловый, лауриловый, олеиловый, изостеариловый, бегениловый, октилдодеканоловый, изогексадециловый; силиконы, например низкомолекулярный диметилполисилоксан, высокомолекулярный диметилполисилоксан, метилфенилполисилоксан, декаметилциклопентасилоксан, октаметилциклотетрасилоксан, полисилоксан, модифицированный простым эфиром, сополимеры полиоксиалкилен/алкилметилполисилоксан/метилполисилоксан, полисилоксаны, содержащие алкоксигруппы; фторированные масла, например перфтордекан, перфтороктан, перфторполиэфиры; N-ацилглутаминовые кислоты, например стеароилглутаминовая кислота; эфиры аминокислот и высших жирных спиртов, например ди(холестерил или фитостерол/бегенил/октилдодецил) N-лауроил-L-глутамат; производные ланолина, например ланолин, жидкий ланолин, ланолинацетат, жидкий ланолинацетат, изопропилланолиновая кислота, ланолиновый спирт; и проч.;

водные компоненты, включая низшие спирты, например этиловый и бутиловый спирты; гликоли, например пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, дипропиленгликоль, полиэтиленгликоль; глицеролы, например глицерин, диглицерин, полиглицерин; растительные экстракты, например алоэ, гаммамелисовый, огуречный, томатный, яблочный, лимонный, лавандовый, розовый; и проч.;

эмульсии полимеров включая алкилакрилатные сополимеры, алкилметакрилатные сополимеры, сополимеры акриловой кислоты/алкилакрилатов, сополимеры метакриловой кислоты/алкилметакрилатов, сополимеры алкилакрилатов/стирена (винилбензола), сополимеры метакрилатов/стирена, винилацетатных полимеров, поливинилацетата, винилацетат-содержащих сополимеров, сополимеров винилпирролидон/стирен, силикон-содержащих сополимеров и т.п.;

анионные поверхностно-активные вещества включая вещества, служащие основой мыла; жирнокислотные мылящиеся вещества, например лаурат натрия, пальмитат натрия; соли эфиров высших спиртов и серной кислоты, например луарилсульфат натрия, лаурилсульфат калия; соли алкиловых эфиров серной кислоты, например полиоксиэтиленлаурилсульфат триэтаноламина, полиоксиэтиленлаурилсульфат натрия; N-ацилсаркозинаты, например лауроилсаркозинат натрия; амидосульфонаты жирных кислот, например N-миристоил-N-метилтаурат натрия, (жирных кислот кокосового масла) метилтаурат натрия, лаурилметилтаурат натрия; соли эфиров фосфорной кислоты, например полиоксиэтиленолеилфосфат натрия, полиоксиэтиленстеарилфосфат натрия, сульфосукцинаты, например ди-2-этилгексилсульфосукцинат натрия, монолауроил-моноэтаноламид-полиоксиэтилен-сульфосукцинат натрия, лаурилполипропиленгликоль-сульфосукцинат натрия; алкилбензолсульфонаты, например линейный додецилбензолсульфонат натрия, линейный додецилбензолсульфонат триэтаноламина, линейный додецилбензолсульфонат; N-ацилглутаматы, например N-лауроилглутамат натрия однозамещенный, N-стеароилглутамат натрия двузамещенный, N-миристоил-L-глутамат натрия однозамещенный; соли сульфатов высших жирных кислот, например (жирных кислот гидрогенизированного кокосового масла) глицерилсульфат натрия; сульфатированные масла, например турецкое красное масло (сульфатированное касторовое); полиоксиэтилен-алкилкарбоксилаты; полиоксиэтилен-алкилаллилкарбоксилаты; α -олефинсульфонаты; сульфонаты высших жирных кислот; соли сульфатов вторичных спиртов; соли сульфатов алкилоамидов высших жирных кислот; лауроилмоноэтаноламида сукцинат натрия; ди-триэтаноламина N-пальмитоиласпартат; казеинат натрия; и проч.;

катионные поверхностно-активные вещества включая соли алкилтриметиламмония, например хлорид стеарилтриметиламмония, хлорид лаурилтриметиламмония; соли диалкилдиметиламмония, например хлорид дистеарилдиметиламмония; соли алкилпиридинов, например хлорид поли(N,N-диметил-3,5-метилениперидина), хлорид цетилпиридина; соли четвертичного алкиламмония; соли алкилдиметилбензиламмония; соли алкилизохинолина; соли диалкилморфолина; полиоксиэтиленалкиламины; соли алкиламинов; производные полиаминов жирных кислот; производные амилового спирта и жирных кислот; бензалкония хлорид; бензетония хлорид; и проч.;

амфотерные поверхностно-активные вещества включая имидазолиновые амфотерные соединения, например 2-ундецил-N,N,N-(гидроксиэтилкарбоксиметил)-2-имидазолин натрия и 2-кокоил-2-имидазолиниягидроксид-1-карбоксиилокси-динатриевая соль; бетаиновые соединения, например 2-гептадецил-N-карбоксиметил-N-

гидроксиэтилимидазолиниябетаин, лаурилдиметиламиноацетатбетаин, алкилбетаины, амидобетаин, сульфобетаин; и проч.;

5 липофильные неионные поверхностно-активные вещества включая сложные эфиры жирных кислот с сорбитом и его ангидридами, например сорбитанмоноолеат, сорбитанмоноизостеарат, сорбитанмонолаурат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанмоностеарат, сорбитансесквиролеат, сорбитантриолеат, диглицеролсорбитан-пента-2-этилгексилат, диглицеролсорбитан-тетра-2-этилгексилат; эфиры сахарозы и жирных кислот; эфиры глицерина и жирных кислот, например глицерил-моно(жирные
10 кислоты льняного семени), глицерилмоноэрукат, глицерилсесквиролеат, глицерилмоностеарат, глицерил- α, α' -олеат-пироглутамат, глицерилмоностеарат; полиглицерилловые эфиры жирных кислот, например диглицерилмоноизостеарат, диглицерилдиизостеарат; эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, например пропиленгликольмоностеарат; производные гидрогенизированного касторового
15 масла; алкилэфиры глицерина; и проч.;

гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества включая сложные эфиры жирных кислот с сорбитом и его ангидридами, конденсированные с этиленоксидом, например полиоксиэтилен-сорбитан моноолеат, полиоксиэтилен-сорбитан моностеарат, полиоксиэтилен-сорбитан моноолат, полиоксиэтилен-сорбитан
20 тетраолеат; сложные эфиры жирных кислот и сорбита, конденсированные с этиленоксидом, например полиоксиэтилен-сорбит монолаурат, полиоксиэтилен-сорбит моноолеат, полиоксиэтилен-сорбит пентаолеат, полиоксиэтилен-сорбит моностеарат; сложные эфиры жирных кислот с глицерином, конденсированные с
25 этиленоксидом, например полиоксиэтилен-глицеринмоностеарат, полиоксиэтилен-глицеринмоноизостеарат, полиоксиэтилен-глицеринтриизостеарат; сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот, например полиоксиэтилен-моноолеат, полиоксиэтилен-дистеарат, полиоксиэтилен-монодиолеат, этиленгликольдистеарат;
30 простые алкиловые эфиры полиоксиэтилена, например полиоксиэтилен-лауриловый эфир, полиоксиэтилен-олеиловый эфир, полиоксиэтилен-стеариловый эфир, полиоксиэтилен-бегениловый эфир, полиоксиэтилен-2-октилдодециловый эфир, полиоксиэтиленхолестаноловый эфир; этиленоксид-пропиленоксидные блок-сополимеры (полоксамеры, или плуроники), например Pluronic; простые алкиловые
35 эфиры полиоксиэтилена/полиоксипропилена (РОЕ/РОР), например РОЕ/РОР-цетиловый эфир, РОЕ/РОР-2-децилтетрадециловый эфир, РОЕ/РОР-монобутиловый эфир, РОЕ/РОР-гидролин (гидрогенизированный ланолин), РОЕ/РОР-глицериновый эфир; тетра РОЕ/тетраРОР блок-сополимеры с этилендиамином, например Tetronic; производные гидрогенизированного касторового масла, например полиоксиэтилен-
40 (касторовое масло), полиоксиэтилен-(гидрогенизированное касторовое масло), полиоксиэтилен-(гидрогенизированное касторовое масло)-моноизостеарат, полиоксиэтилен-(гидрогенизированное касторовое масло)-триизостеарат, полиоксиэтилен-(гидрогенизированное касторовое масло)-
45 монопироглутамат/моноизостеарат диэфир, полиоксиэтилен-(гидрогенизированное касторовое масло)-малеат; производные полиоксиэтилена, пчелиного воска/ланолина, например полиоксиэтилен-сорбит-(пчелиный воск); алканоламиды, например диэтаноламид жирных кислот кокосового масла, моноэтаноламид лауровой кислоты, изопропаноламид жирных кислот; сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилен-пропиленгликоля; алкиламины полиоксиэтилена; амиды полиоксиэтилен-жирных кислот; сложные эфиры сахарозы и жирных кислот; полимеры полиоксиэтилена-нонилфенилформальдегида; оксиды алкилэтоксидиметиламина; триолеилфосфат; и

проч.;

природные поверхностно-активные вещества включая лецитины, например соевые фосфолипиды, гидрогенизированные соевые фосфолипиды, фосфолипиды яичного желтка, гидрогенизированные фосфолипиды яичного желтка; соевые сапонины; и

5 проч.;

увлажняющие агенты включая полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, 1,3-бутиленгликоль, ксилит, сорбит, мальтит, хондроитинсульфат, гиалуроновую кислоту, мукоитин-серную кислоту, кароновую кислоту, атероколлаген. холестерил-12-гидроксистеарат, лактат натрия, мочевины, соли желчных кислот, DL-пирролидонкарбоксилаты, короткоцепочечный растворимый коллаген, аддукты диглицерин/этиленоксид/пропиленоксид, экстракты каштановой розы (*Rosa roxburghii*), тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium*), донника лекарственного (*Melilotus officinalis*); и проч.;

15 загустители включая аравийскую камедь, каррагенан, стеркулиевую камедь (карайя), трагакантовую камедь, камедь рожкового дерева, семена айвы (мармело), казеин, декстрин, желатин, пектат натрия, альгинат натрия, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, СМС (карбоксиметилцеллюлозу), гидроксипропилцеллюлозу, PVA (поливиниловый спирт), PVP (поливинилпирролидон), PVM (поливинилметилэфир), полиакрилат натрия, карбоксиполивиниловый полимер, камедь рожкового дерева, гуаровую камедь, тамариндовую камедь, диалкилдиметиламмоний-целлюлозы сульфат, ксантановая камедь, силикат магния-алюминия, бентонит, гекторит; бентонит, модифицированный катионами четвертичного аммония; гекторит, модифицированный катионами четвертичного аммония; конденсат сложного эфира декаглицерина и жирных кислот и эйкозадиоата, и проч.;

консерванты включая метилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен и т.п.;

30 порошкообразующие компоненты включая такие неорганические порошки, как тальк, каолин, слюда, серицит, белая слюда, золотая слюда, синтетическая слюда, красная слюда, черная слюда, литиевая слюда (лепидолит), вермикулит, карбонат магния, карбонат кальция, силикат алюминия, силикат бария, силикат кальция, силикат магния, силикат стронция, соли металлов и вольфрамовой кислоты, магний, кремний, цеолит, сульфат бария, кальцинированный сульфат кальция (кальцинированный гипс), фосфат кальция, фторпатит, гидроксиапатит, керамический порошок, металлические мыла (миристит цинка, пальмитат кальция, стеарат алюминия), нитрид бора; органические порошки, например порошок полиамидной смолы (порошок нейлона), порошок полиэтилена, порошок метилполиметакрилата, порошок полистирена, порошок сополимера стирена и акриловой кислоты, порошок бензогуанамина, порошок поли(этилентетрафторида), порошок целлюлозы; и проч.;

45 красящие вещества включая неорганические белые пигменты, например диоксид титана и оксид цинка (включая тонкодисперсные порошки диоксида титана или оксида цинка, которые используются как агенты, рассеивающие ультрафиолетовые лучи, и поверхностно-модифицированные неорганические белые пигменты, которые получают, покрывая поверхность частиц тонкодисперсного порошка жирнокислотными мылами, например стеаратом алюминия или пальмитатом цинка; жирными кислотами, например стеариновой, миристиновой или пальмитиновой; сложными эфирами жирных кислот, например декстринпальмитатом); неорганические красные пигменты, например оксид железа (бенгальский) и титанат железа;

неорганические коричневые пигменты, например γ -оксид железа; неорганические желтые пигменты, например желтый оксид железа и желтую охру; неорганические черные пигменты, например черный оксид железа, угольный черный («жженую кость»), субоксид титана; неорганические фиолетовые пигменты, например манго-виолет (Mango Violet) и кобальтовый фиолетовый; неорганические зеленые пигменты, например оксид хрома, гидроксид хрома, титанат кобальта; неорганические синие пигменты, например ультрамарин синий и берлинскую лазурь; перламутровые пигменты, например слюду, покрытую оксидом титана, оксихлорид висмута, покрытый оксидом титана, тальк, покрытый оксидом титана, цветную слюду, покрытую оксидом титана, оксихлорид висмута и «серебряную» пленку; металлические порошковые пигменты, например алюминиевую пудру, медную пудру; органические пигменты, например Красные №№201, 202, 204, 205, 220, 226, 228 и 405, Оранжевые №№203 и 204, Желтые №№205 и 401, Синий №404; органические пигменты с хлопьями циркония, бария и алюминия, например Красные №№3, 104, 106, 227, 230, 401 и 505, Оранжевый №205, Желтые №№4, 5, 202 и 203, Зеленый №3 и Синий №1; и проч.;

вещества, влияющие на pH среды, включая этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЗДТА) и ее натриевую соль, лимонную кислоту и ее натриевую соль, гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтаноламин и проч.;

антиоксиданты включая витамин С, его производные и соли; токоферолы, их производные и соли; дибутилгидрокситолуол; бутилгидроксанизол; сложные эфиры галловой кислоты и проч.;

вещества, поглощающие ультрафиолетовые лучи, включая УФ-поглощающие агенты на основе бензойной кислоты, например пара-аминобензойную кислоту (далее обозначаемую РАВА), моноглицериновый эфир РАВА, эфир N,N-дипрокси-РАВА и этилового спирта, эфир N,N-диэтокси-РАВА и этилового спирта, эфир N,N-диметил-РАВА и этилового спирта, эфир N,N-диметил-РАВА и бутилового спирта, эфир N,N-диметил-РАВА и октилового спирта; УФ-поглощающие агенты на основе антралиловой кислоты, например гомометил-N-ацетилантралилат; УФ-поглощающие агенты на основе салициловой кислоты, например амилсалицилат, ментилсалицилат, гомометилсалицилат, октилсалицилат, фенилсалицилат, бензилсалицилат, пара-изопропанолфенилсалицилат; УФ-поглощающие агенты на основе коричной кислоты, например октилциннамат, этил 4-изопропилциннамат, метил 2,5-диизопропилциннамат, этил 2,4-диизопропилциннамат, метил 2,4-диизопропилциннамат, пропил пара-метоксициннамат, изопропил пара-метоксициннамат, изоамил пара-метоксициннамат, октил пара-метоксициннамат, β -этилгексил пара-метоксициннамат), 2-этоксипропил пара-метоксициннамат, циклогексил пара-метоксициннамат, этил α -циано- β -фенилциннамат, 2-этилгексил α -циано- β -фенилциннамат, глицерилмоно 2-этилгексаноил-ди-иара-метоксициннамат; УФ-поглощающие агенты на основе бензофенона, например, 2,4-дигидроксибензофенон, 2,2'-дигидрокси-4-метоксибензофенон, 2,2'-дигидрокси-4,4'-диметоксибензофенон, 2,2,4,4'-тетрагидроксибензофенон, 2-гидрокси-4-метоксибензофенон, 2-гидрокси-4-метокси-4'-метилбензофенон, 2-гидрокси-4-метоксибензофенон-5-сульфонат, 4-фенилбензофенон, 2-этил-4'-фенилбензофенон-2-карбоксилат, 2-гидрокси-4-н-октоксибензофенон, 4-гидрокси-3-карбокситетрагидроксибензофенон; 3-(4'-метилбензилиден)-D,L-камфора; 3-бензилиден-D,L-камфора; урокановая кислота; этилуороканат; 2-фенил-5-метилбензоксазол; 2,2'-гидрокси-5-метилфенилбензотриазол; 2-(2'-гидрокси-5'-трет-октилфенил)бензотриазол; 2-(2'-гидрокси-5'-метилфенил)бензотриазол; дибензалазин;

дианизоилметан; 4-метокси-4'-трет-бутилдибензоилметан; 5-(3,3'-диметил-2-норборнилиден)-3-пентан-2-он; 2,4,6-трианилино-пара-(карбо-2'-этилгексил-1'-окси) 1,3,5-триазин; 4-трет-бутил-4'-метоксидибензоилметан; и проч.;

пигменты включая хлорофилл, β -каротин и т.п.;

ароматические агенты включая соединения растительного происхождения, например розовое масло, жасминовое масло, лавандовое масло; синтетические душистые вещества, например лимонен, цитраль, линалоол, эвгенол и проч.;

секвестрирующие агенты включая этилендиаминтетраацетат натрия, другие соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, гидроксизандифосфонат и проч.; очищенная вода; и др.

Количество продукта для ухода за волосами или косметического продукта для волос подбирают в зависимости от лекарственной формы и других факторов. Продукт для ухода за волосами или косметический продукт для волос может применяться один или несколько раз в день в концентрации от 0,000001 до 3% (масса/объем), предпочтительно от 0,0001 до 1% (масса/объем).

Преимущество изобретения

Как будет подробно описано ниже в разделе о фармакологических испытаниях, в фазе III клинических испытаний (по Европейскому стандарту) одного из производных 15,15-дифторпростагландин $F_{2\alpha}$, известного под названием «тафлупрост», у больных с открытоугольной глаукомой или повышенным внутриглазным давлением это вещество влияло на состояние ресниц таким образом, что они росли, становились толще и изменяли цвет, т.е. способствовало росту волос (ресниц). Следовательно, производные 15,15-дифторпростагландин $F_{2\alpha}$ полезны в качестве агентов, способствующих росту волос (ресниц); ожидается, что такие агенты, способствующие росту волос, можно использовать в качестве активного ингредиента профилактических или лечебных препаратов при заболеваниях, затрагивающих волосы (например, при алопеции), и продуктов для ухода за волосами или косметических продуктов для волос (например, препаратов для восстановления роста волос, препаратов для рращения волос, препаратов для увеличения густоты волос или препаратов для питания волос).

Осуществление изобретения

Далее описываются примеры препаратов и продуктов по данному изобретению и результаты фармакологических испытаний. Однако эти примеры приводятся для лучшего понимания изобретения и не должны ограничивать его объем.

Примеры препаратов и продуктов

Далее описываются примеры основных препаратов и продуктов, содержащих производные 15,15-дифторпростагландин $F_{2\alpha}$, по данному изобретению.

1. МАЗЬ

Готовят вазелиновую смесь: расплавляют и фильтруют белый (медицинский) вазелин и ланолин, к фильтрату прибавляют вазелиновое масло. Отдельно готовят следующую смесь: к оставшему количеству вазелинового масла прибавляют производное 15,15-дифторпростагландин $F_{2\alpha}$ (конечная концентрация: 2% масса/масса), окись цинка и каламин; эту смесь гомогенизируют до состояния равномерной мелкодисперсной суспензии и прибавляют к ранее приготовленной вазелиновой смеси; полученную смесь расплавляют и перемешивают. Затем перемешивание продолжают до тех пор, пока смесь не затвердеет. Таким образом получается желаемая мазь.

2. РАСТВОР

Производное 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ растворяют в воде до конечной концентрации 5% (масса/масса) и полученный раствор стерилизуют путем фильтрования. Таким образом получается желаемый раствор.

3. ЛОСЬОН

Производное 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ растворяют в носителе, содержащем N-метилпирролидон и пропиленгликоль. Таким образом получается желаемый лосьон.

4. АЭРОЗОЛЬ

Производное 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ растворяют в абсолютном спирте до конечной концентрации 0,1% (масса/масса); полученный раствор фильтруют для удаления частиц и волокон. Фильтрат охлаждают до около -30°C и прибавляют охлаждающую смесь дихлорфторметана и дихлортetraфторэтана. Полученный раствор при охлаждении помещают во флакон с пластиковым покрытием. Таким образом получается желаемый аэрозоль.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ

Фаза III клинических испытаний (Европейский стандарт) одного из производных 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$, называемого тафлупростом, у больных с открытоугольной глаукомой или повышенным внутриглазным давлением проводили описанным ниже способом. Эффект тафлупроста оценивали по данным, касающимся состояния ресниц и прилегающей к ним области, а именно определяли рост, утолщение и изменение цвета ресниц, применяя описанный ниже способ оценки.

СПОСОБ ИСПЫТАНИЯ

Больных с открытоугольной глаукомой или повышенным внутриглазным давлением разделили случайным образом на две группы: в одной группе испытуемые получали глазные капли с тафлупростом концентрацией 0,0015%, в другой - 0,005%. Все испытуемые на протяжении 24 месяцев закапывали в глаза препарат с тафлупростом один раз в день по одной капле. Испытание проводили двойным слепым методом; перед испытанием каждый участник проходил отмывочный период продолжительностью от 5 суток до 4 недель в зависимости от необходимости.

СПОСОБ ОЦЕНКИ

Ресницы и веки фотографировали в момент времени 0 (базальный уровень) и через 3, 6, 12, 18, 24 месяца. Каждый снимок сравнивали с соответствующим «базальным» снимком, отражающим исходное состояние ресниц, и определяли наличие или отсутствие характеристических показателей (рост, утолщение и изменение цвета ресниц)

РЕЗУЛЬТАТЫ

В приведенной ниже Таблице представлено количество больных, у которых в ходе описанного выше испытания наблюдались соответствующие признаки (ресницы выросли, стали толще, изменили цвет).

	Глазные капли с тафлупростом (число испытуемых)	Глазные капли с латанопростом (число испытуемых)
Ресницы выросли	17	11
Цвет ресниц изменился	13	10
Ресницы стали толще	5	4

Общее число испытуемых: 264 в обеих группах (тафлупрост/латанопрост)

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показано в Таблице, тафлупрост способствует росту ресниц, их утолщению и изменению цвета и, следовательно, полезен в качестве агента, стимулирующего рост

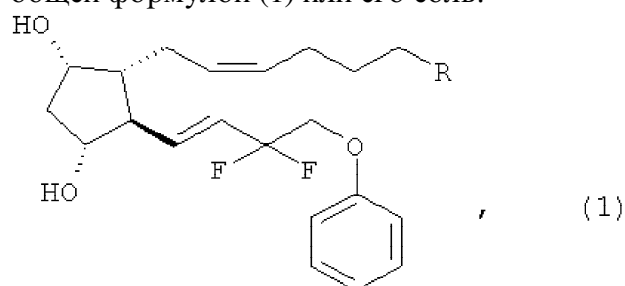
волос. Эффект тафлупроста значительно более выражен по сравнению с латанопростом - репрезентативным производным простагландина $F_{2\alpha}$.

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Производное 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ полезно в качестве агента, способствующего росту волос (ресниц), который можно использовать как активный ингредиент профилактических или лечебных препаратов при заболеваниях, затрагивающих волосы (например, при алопеции), продуктов для ухода за волосами или косметических продуктов для волос, например препаратов для восстановления роста волос, препаратов для ращения волос, препаратов для увеличения густоты волос или препаратов для питания волос.

Формула изобретения

1. Агент, способствующий росту волос, содержащий в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно производное 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ общей формулой (1) или его соль:



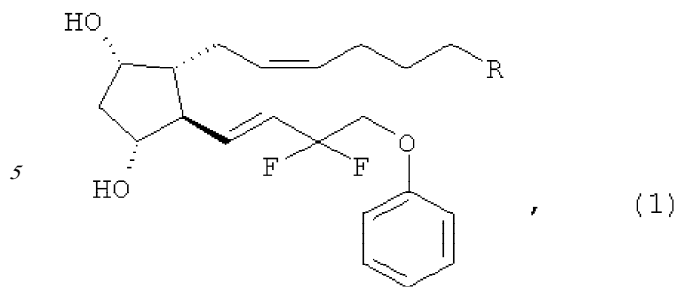
где R представляет гидроксильную группу, формильную группу, карбоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, арилоксикарбонильную группу, аминокарбонильную группу, алкиламиникарбонильную группу или ариламиникарбонильную группу; причем когда R является арилоксикарбонильной группой или ариламиникарбонильной группой, в его арильном радикале может быть заместитель; в бензольном кольце от одного до трех атомов или групп выбирают из атома галогена и трифторметильной группы в качестве заместителей.

2. Агент, способствующий росту волос, по п.1, в котором в общей формуле (1) R является карбоксигруппой, или ее сопряженным основанием (карбоксилат анионом), или алкоксикарбонильной группой.

3. Агент, способствующий росту волос, по п.2, в котором в общей формуле (1) R является карбоксигруппой, или ее сопряженным основанием (карбоксилат анионом), или изопропилоксикарбонильной группой.

4. Агент, способствующий росту волос, по любому из пп.1-3, в котором волосы являются ресницами.

5. Способ стимуляции роста волос, включающий введение в организм пациента фармакологически приемлемого количества по меньшей мере одного производного 15,15-дифторпростагландина $F_{2\alpha}$ следующей общей формулой (1) или его соли:



10 где R представляет гидроксильную группу, формильную группу, карбоксигруппу, алкоксикарбонильную группу, арилоксикарбонильную группу, аминарбонильную группу, алкиламинарбонильную группу или ариламинарбонильную группу; причем когда R является арилоксикарбонильной группой или ариламинарбонильной группой, в его арильном радикале может быть
15 заместитель; в бензольном кольце от одного до трех атомов или групп выбирают из атома галогена и трифторметильной группы в качестве заместителей.

6. Способ стимуляции роста волос по п.5, в котором в общей формуле (1) R является карбоксигруппой, или ее сопряженным основанием (карбоксилат анионом), или
20 алкоксикарбонильной группой.

7. Способ стимуляции роста волос по п.6, в котором в общей формуле (1) R является карбоксигруппой, или ее сопряженным основанием, или изопропилоксикарбонильной группой.

8. Способ стимуляции роста волос по любому из пп.5-7, в котором волосы являются ресницами.
25

30

35

40

45

50