

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 848**

51 Int. Cl.:

A61K 8/65 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2013** **PCT/US2013/051769**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014** **WO14022163**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2013** **E 13826333 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020** **EP 2879652**

54 Título: **Composiciones y procedimientos para mejorar el cabello**

30 Prioridad:

03.08.2012 US 201261679554 P

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

15.03.2021

73 Titular/es:

TRU-HAIR LLC (100.0%)
7040 Avenida Encinas, Ste. 104-40
Carlsbad, California 92011, US

72 Inventor/es:

MEYER, JANE M.;
MALAVIA, NIKITA y
CHARLES, STEPHEN ALEXANDER

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 811 848 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y procedimientos para mejorar el cabello

Antecedentes de la invención

1) Campo de la invención

- 5 En el presente documento se proporcionan composiciones y procedimientos para la modificación del cabello y, más particularmente, composiciones y procedimientos que mejoran las características físicas del cabello, como el aumento de la suavidad, la fuerza, el volumen/grosor y/o la flexibilidad del cabello, incluso de manera semipermanente.

2) Antecedentes

- 10 Hay una multitud de productos para el cuidado del cabello en el mercado que mejoran la calidad del cabello. Los acondicionadores diarios para el cabello contienen numerosos ingredientes que mejoran diferentes aspectos de la calidad del cabello, incluyendo: hidratantes, reconstructores, acidificantes, desenredantes, protectores térmicos, lustradores, aceites, surfactantes, lubricantes, inhibidores, agentes antiestáticos y conservantes. Sin embargo, los acondicionadores de cabello diarios e incluso los acondicionadores de cabello intensos sólo proporcionan dicha mejora durante un período de unos pocos días. El beneficio de la mayoría de los acondicionadores de cabello se pierde después de lavar el cabello con champú.

- 15 Se han desarrollado productos para alisar el cabello a largo plazo o semipermanentes, pero se han elaborado con preocupaciones de salud. Se ha comprobado que varios productos de alisado de cabello semipermanentes contienen altos niveles de formaldehído. El gas de formaldehído se libera durante el proceso de calentamiento utilizado en la aplicación del producto en el cabello. El gas de formaldehído es un contaminante peligroso que puede ser gravemente irritante para los ojos, la nariz, la garganta, y la exposición a largo plazo al formaldehído se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer. En abril de 2011, la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de los Estados Unidos (OSHA) emitió una alerta de peligro contra el uso de productos para alisar el cabello que contengan formaldehído. En 2011, el Grupo de Trabajo Ambiental investigó los alisadores de pelo para incluir el formaldehído, incluido el disuelto en soluciones acuosas, es decir, el metilenglicol, que se convierte de nuevo en formaldehído cuando se evapora el agua mediante la aplicación de calor. En la investigación se llegó a la conclusión de que muchos de los productos actuales no afirman incluir el formaldehído, pero cuando se los somete a prueba, incluyen niveles significativos de formaldehído que superan las normas de seguridad. Véase el informe del Grupo de Trabajo Ambiental en www.ewg.org/hair-straighteners/our-report/hair-straighteners-that-hide-formaldehyde.

El documento US 4.135.942 revela una composición y una membrana que contiene queratina y polietilenglicol.

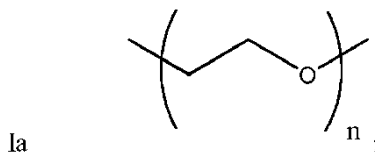
- 30 Por consiguiente, se necesitan composiciones y procedimientos que puedan utilizarse para lograr un alisamiento, espesamiento y/o reparación semipermanente del cabello que no dé lugar a la formación de gas formaldehído, o que dé lugar a una cantidad insignificante de formación de gas formaldehído.

Sumario de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones anexas.

- 35 La presente invención responde a la necesidad de composiciones seguras y efectivas y procedimientos usados para el mejoramiento del cabello semi-permanente. Cuando se aplica al cabello, en algunos casos con la aplicación de calor, las composiciones descritas aquí proporcionan un alisamiento significativo del cabello y efectos de espesamiento que son semi-permanentes. Aun así, a diferencia de composiciones de la técnica anterior, las composiciones de la presente invención no contienen o liberan una cantidad significativa de formaldehído, y están sustancialmente libres de formaldehído.

En la presente memoria se proporcionan composiciones de mejora del cabello que comprenden un polipéptido de queratina de 0,5 kDa a 40 kDa covalentemente enlazado a un compuesto monofuncional de polietilenglicol. Estas composiciones son solubles en agua. En algunas formas de realización, el polímero hidrófilo tiene una fórmula:



- 45 en la que n es entre 1 y 1.500.

Es un hallazgo sorprendente de la presente invención que las composiciones que comprenden un polímero hidrófilo unido covalentemente a un polipéptido de queratina proporcionan efectos semipermanentes de mejora del cabello. En las tablas 1 a 4 que figuran a continuación se demuestra que un polímero de polietilenglicol unido covalentemente a

un polipéptido de queratina puede aplicarse al cabello junto con calor para lograr un aumento del grosor del cabello (columna 1), y un aumento de la suavidad del cabello (columnas 2 y 3). En la tabla 4 se demuestra además que un conjugado de polipéptido y polímero de queratina tiene un mayor efecto de mejora que el polipéptido de queratina solo o el polímero hidrófilo solo. Estos efectos permanecen hasta 135 lavados, lo que hace que los efectos sean semipermanentes. (Véase la tabla 2).

Descripción detallada de la invención

1) Definiciones iniciales

Tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la forma singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por ejemplo, el término "un polipéptido" incluye una pluralidad de polipéptidos, incluidas las mezclas de los mismos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "comprender" tiene por objeto significar que las composiciones y procedimientos incluyen los elementos recitados, pero no excluyen otros. "Consistente esencialmente en" cuando se utiliza para definir las composiciones y procedimientos, significa excluir otros elementos de importancia esencial para la combinación. Así pues, una composición que consista esencialmente en los elementos definidos en el presente documento no excluirá los oligoelementos contaminantes de ningún procedimiento de aislamiento o purificación y no excluirá vehículos farmacéuticamente aceptables, como conservantes, solución salina tamponada con fosfato y similares. "Que consiste en" significará excluir más que los oligoelementos de otros ingredientes y pasos sustanciales del procedimiento para administrar las composiciones de esta invención. Las formas de realización definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del ámbito de esta invención.

Un "control" es un sujeto alternativo o una muestra utilizada en un experimento con fines de comparación. Un control puede ser "positivo" o "negativo".

Una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para obtener resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad efectiva puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosis.

Una "composición farmacéutica" tiene por objeto incluir la combinación de una composición como la descrita en el presente documento con un vehículo, ya sea inerte o activo, que haga que la composición sea adecuada para uso diagnóstico, cosmético, dermatológico o terapéutico *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" abarca cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar y puede incluir componentes como, sin limitación, agua, tampones (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato o solución salina), modificadores de pH, estabilizadores, conservantes, bactericidas, acondicionadores de la piel, fijadores y emulsiones, como una emulsión aceite/agua y diversos tipos de agentes humectantes. En algunas formas de realización, los vehículos incluyen estabilizadores, tampones, modificadores de pH y conservantes adecuados para su inclusión en aplicaciones para el cuidado del cabello, dermatológicas o cosméticas.

Los términos "polinucleótido" y "oligonucleótido" se utilizan indistintamente y se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sean desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. Los polinucleótidos pueden tener cualquier estructura tridimensional y pueden desempeñar cualquier función, conocida o desconocida. Los siguientes son ejemplos no limitativos de polinucleótidos: un gen o fragmento de gen, exones, intrones, ARN mensajero (ARNm), ARN de transferencia (ARNt), ARN ribosómico, ribozimas, ADNc, polinucleótidos recombinantes, polinucleótidos ramificados, plásmidos, vectores, ADN aislado de cualquier secuencia, ARN aislado de cualquier secuencia, sondas de ácido nucleico e iniciadores. Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos. Si están presentes, las modificaciones de la estructura de los nucleótidos se pueden impartir antes o después del ensamblaje del polímero. La secuencia de nucleótidos puede ser interrumpida por componentes no nucleótidos. Un polinucleótido puede modificarse aún más después de la polimerización, por ejemplo, mediante la conjugación con un componente de etiquetado. El término "polinucleótido" también se refiere a las moléculas de cadena doble y sencilla. A menos que se especifique o requiera de otro modo, cualquier forma de realización de la presente invención que sea un polinucleótido abarca tanto la forma de doble cadena como cada una de las dos formas complementarias de cadena simple conocidas o previstas para constituir la forma de doble cadena.

Los términos "sujeto", "individuo" y "paciente" se utilizan indistintamente en este documento y se refieren a un vertebrado, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares.

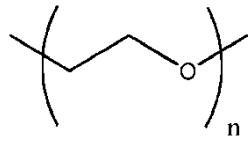
2) Descripción y definiciones adicionales

Se proveen aquí composiciones y procedimientos para mejorar el cabello aumentando una o más de sus características físicas, incluyendo su suavidad, fuerza, volumen/grosor y/o flexibilidad. En algunos casos, los procedimientos dan como resultado la mejora de una o más características físicas de manera semipermanente. Las

composiciones de mejora del cabello comprenden un polipéptido de queratina unido covalentemente a un polímero hidrófilo. En algunas formas de realización, las composiciones pueden incluir además uno o más de polímero hidrófilo no conjugado, polipéptido no conjugado y polisacárido no conjugado. Las composiciones están sustancialmente libres de formaldehído. En algunas formas de realización, los procedimientos no dan lugar a la liberación de cantidades sustanciales de formaldehído. Los procedimientos comprenden la aplicación de las composiciones de mejora del cabello al menos a una porción del cabello de un sujeto y la aplicación de calor al cabello. En algunas formas de realización, el pelo se deja secar al aire antes de la aplicación del calor. El calor puede aplicarse por cualquier procedimiento, como por ejemplo secando el pelo con un secador de pelo o el uso de una plancha, y puede incluir el uso de uno o más procedimientos de calentamiento, como por ejemplo secando el pelo con un secador de pelo y usando una plancha. Estos procedimientos pueden dar lugar a un aumento semipermanente de la suavidad, el grosor, la fuerza y/o la flexibilidad del cabello.

El polímero hidrófilo es poli(etilenglicol) monofuncional. En algunas formas de realización, el peso molecular del polímero hidrófilo está entre aproximadamente 0,5 y 80 kDa, entre aproximadamente 0,5 y 40 kDa, o entre aproximadamente 0,5 y 10 kDa. En algunas formas de realización, el peso molecular está entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 kDa. En algunas formas de realización, el peso molecular está entre aproximadamente 20 y aproximadamente 40 kDa. En una forma de realización, el peso molecular del polímero hidrófilo es de aproximadamente 5 kDa. En otra forma de realización, el peso molecular del polímero hidrófilo es de aproximadamente 30 kDa.

En otras u otras formas de realización, el polímero hidrófilo tiene una fórmula:



la

en la que n está entre 1 y 1.500. En algunas formas de realización, la "n" de la fórmula la está entre 1 y 1000, 1 y 500, 1 y 250, o 1 y 125. En una forma de realización preferente, la "n" de la fórmula la está entre 100 y 125, y más preferentemente 114. En otras formas de realización, la "n" de la fórmula la puede seleccionarse entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24.

En el presente documento se proporcionan composiciones que incluyen un polímero hidrófilo unido covalentemente (o conjugado) a un polipéptido de queratina. El término "covalentemente unido" significa que existe un enlace covalente entre una porción del polímero hidrófilo y el polipéptido, o viceversa. En consecuencia, la expresión "unido covalentemente" se refiere tanto a los enlaces covalentes directos (un intercambio de pares de electrones entre los átomos del polímero hidrófilo y el polipéptido) como a los enlaces covalentes indirectos (un intercambio de pares de electrones entre los átomos del polímero hidrófilo y la composición que comprende el polipéptido, o viceversa). El polímero y el polipéptido unidos covalentemente pueden denominarse aquí conjugados o conjugados covalentes.

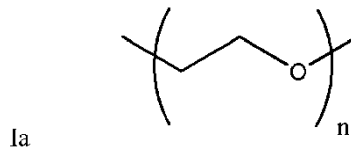
Tal como se utiliza en el presente documento, el término "polipéptido" se emplea en su sentido más amplio para referirse a un compuesto de dos o más subunidades de aminoácidos, análogos de aminoácidos o peptidomiméticos. Las subunidades pueden estar unidas por enlaces peptídicos. En otra forma de realización, las subunidades pueden estar unidas por otros enlaces, por ejemplo, éster, éter, etc. En el presente documento, el término "aminoácido" se refiere a los aminoácidos naturales y/o no naturales o sintéticos, incluida la glicina y los isómeros ópticos D o L, así como los análogos de aminoácidos y los peptidomiméticos. Un péptido de tres o más aminoácidos puede denominarse oligopéptido si la cadena peptídica es corta, por ejemplo, menos de unos 25 aminoácidos. El término "polipéptido" puede incluir proteínas de longitud completa que se producen de forma natural, así como fragmentos funcionales de esas proteínas. Los fragmentos de proteínas son funcionales cuando logran el resultado deseado de la proteína de longitud completa en el contexto de la presente invención. Por ejemplo, un fragmento de queratina que está covalentemente unido a un polímero hidrófilo está comprendido en la presente invención cuando el polímero hidrófilo de queratina proporciona un efecto de mejora del cabello cuando se aplica al cabello utilizando los procedimientos de la presente invención. Un polipéptido puede derivarse de fuentes naturales o prepararse sintéticamente, incluso mediante el uso de mecanismos de expresión de proteínas a gran escala.

El término "queratina" se refiere a una familia de proteínas estructurales fibrosas que se encuentran en el cabello, la piel, las uñas, las garras y las pezuñas de los mamíferos (α -queratinas) y en las escamas, las garras y las conchas de los reptiles, las plumas, los picos y las garras de las aves y las púas de los puercoespines (β -keratinas). Las alfaqueratinas también se conocen como citoqueratinas y se subdividen a su vez en α -queratinas blandas (citoqueratinas epiteliales) y α -queratinas duras (queratinas de tricocitos). Todas las queratinas son heteropolímeros de queratinas de tipo I y tipo II. El Comité de Nomenclatura Genética HUGO identifica los siguientes como genes codificadores de polipéptidos de queratina conocidos: KRT1, KRT2, KRT3, KRT4, KRT5, KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT7, KRT8, KRT9, KRT10, KRT12, KRT13, KRT14, KRT15, KRT16, KRT17, KRT18, KRT19, KRT20, KRT23, KRT24, KRT25, KRT26, KRT27, KRT28, KRT31, KRT32, KRT33A, KRT33B, KRT34, KRT35, KRT36, KRT37, KRT38, KRT39, KRT40, KRT71, KRT72, KRT73, KRT74, KRT75, KRT76, KRT77, KRT78, KRT79, KRT80, KRT81, KRT82,

KRT83, KRT84, KRT85, KRT86, KRT222. Por consiguiente, un polipéptido de queratina de la presente invención puede ser codificado por uno o más genes seleccionados de KRT1, KRT2, KRT3, KRT4, KRT5, KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT7, KRT8, KRT9, KRT10, KRT12, KRT13, KRT14, KRT15, KRT16, KRT17, KRT18, KRT19, KRT20, KRT23, KRT24, KRT25, KRT26, KRT27, KRT28, KRT31, KRT32, KRT33A, KRT33B, KRT34, KRT35, KRT36, KRT37, KRT38, KRT39, KRT40, KRT71, KRT72, KRT73, KRT74, KRT75, KRT76, KRT77, KRT78, KRT79, KRT80, KRT81, KRT82, KRT83, KRT84, KRT85, KRT86 y KRT222.

El polipéptido de queratina puede ser derivado naturalmente o preparado sintéticamente. El polipéptido de queratina puede ser purificado de varias fuentes naturales u obtenido comercialmente. El polipéptido de queratina puede tener un peso molecular de alrededor de 0,5 kDa a alrededor de 40 kDa, o de alrededor de 2 kDa a alrededor de 6 kDa, o de alrededor de 20 kDa a alrededor de 40 kDa. En algunas formas de realización, el polipéptido de queratina tiene alrededor de 5 kDa.

En una forma de realización, el polímero hidrófilo está unido covalentemente a un polipéptido de queratina y el polímero hidrófilo tiene una fórmula de:



en la que n es entre 1 y 1500. En algunas formas de realización, la " n " de la fórmula la está entre 1 y 1000, 1 y 500, 1 y 250, o 1 y 125. En una forma de realización preferente, la " n " en la fórmula la está entre 100 y 125, y más preferentemente alrededor de 114. En otras formas de realización, la " n " de la fórmula la puede seleccionarse entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24.

Los compuestos de fórmula la son conocidos por los expertos como compuestos de polietilenglicol o PEG. Hay una amplia gama de compuestos monofuncionales de PEG que pueden ser utilizados en la presente invención. Los compuestos PEG englobados por la presente invención son capaces de estar covalentemente unidos a un polipéptido en una fracción reactiva del polipéptido, o un polipéptido modificado para incluir tal fracción reactiva, sin embargo, la invención no está limitada por el procedimiento covalente de fijación. En algunas formas de realización, el compuesto PEG está funcionalizado para permitir la reacción con el polipéptido. En algunas formas de realización, el polímero hidrófilo es un compuesto PEG que une covalentemente un polipéptido a una amina primaria (por ejemplo, un residuo de lisina).

Ejemplos no limitantes de polímeros PEG hidrófilos que entran dentro de la presente invención son MS(PEG)₄ (Thermo Scientific, Rockford, IL, USA), MS(PEG)₈ (Thermo Scientific, Rockford, IL, USA), MS(PEG)₁₂ (Thermo Scientific, Rockford, IL, USA), MS(PEG)₂₄ (Thermo Scientific, Rockford, IL, USA), TMS(PEG)₁₂ (Thermo Scientific, Rockford, IL, EE.UU.), TMM(PEG)₁₂ (Thermo Scientific, Rockford, IL, EE.UU.), MM(PEG)₁₂ (Thermo Scientific, Rockford, IL, EE.UU.), MM(PEG)₂₄ (Thermo Scientific, Rockford, IL, EE.UU.), y otros PEG funcionalizados con N-hidroxisuccinimida, mPEG-Succinimidil-Succinato (peso molecular de 2, 5, 10, 20 ó 30 kDa) (Laysan Bio., Inc., Arab, AL, EE.UU.), mPEG-Carbonato de nitrofenilo (peso molecular de 2, 5, 10, 20 ó 30 kDa) (Laysan Bio., Inc., Arab, AL, EE.UU.), y mPEG-Glutarato de succinimidilo (peso molecular de 2, 5, 10, 20 ó 30 kDa) (Laysan Bio., Inc., Arab, AL, EE.UU.). Las composiciones de polietilenglicol "ramificado" incluyen TMS(PEG)₁₂, TMM(PEG)₁₂ y cualquier otra composición de polietilenglicol de múltiples ramas. En una forma de realización, el polímero hidrófilo es un polímero de succinimidil succinato de mPEG que tiene alrededor de 5 kDa y en el que " n " es alrededor de 114.

Es un hallazgo sorprendente de la presente invención que las composiciones que comprenden un polímero hidrófilo unido covalentemente a un polipéptido de queratina proporcionan efectos semipermanentes de mejora del cabello. En las tablas 1 a 4 que figuran a continuación se demuestra que un polímero de polietilenglicol unido covalentemente a un polipéptido de queratina puede aplicarse al cabello junto con calor para lograr un aumento del grosor del cabello (columna 1), y un aumento de la suavidad del cabello (columnas 2 y 3). En la tabla 4 se demuestra además que una combinación de polipéptido de queratina y polímero tiene un mayor efecto de mejora que el polipéptido de queratina solo o el polímero hidrófilo solo. Estos efectos permanecen hasta 135 lavados, lo que hace que los efectos sean semipermanentes. (Véase la tabla 2).

El término "semipermanente" se define aquí como un efecto que existe más allá de 10 lavados de pelo o que existe más de una semana después de la aplicación de una composición de mejora de pelo al cabello. En algunas formas de realización, un efecto semi-permanente existe después de 25, 50, 100, o 200 lavados de pelo después de la aplicación de la composición de mejora de pelo al cabello. En otras o más formas de realización, el efecto semipermanente existe después de 7, 14, 30, 60, 90, 120 o 180 días después de la aplicación de la composición de mejora del pelo al cabello. La tabla 3 demuestra que los efectos semipermanentes de mejora del cabello de la presente invención pueden lograrse en múltiples tipos diferentes de cabello, incluido el cabello afroamericano.

Por consiguiente, se proporciona aquí un procedimiento de mejora de una o más características físicas del cabello que comprenden poner en contacto al menos una porción del cabello de un sujeto con una composición que

comprende un polímero hidrofílico - polipéptido de queratina conjugado y aplicar calor al cabello contactado. En algunas formas de realización, el procedimiento incluye permitir que el pelo se seque al aire antes de aplicar el calor. El calor puede aplicarse por cualquier mecanismo, como secar el cabello mediante el uso de un secador de pelo o mediante el uso de una plancha, o en algunas formas de realización, ambos.

- 5 Debe entenderse que la composición de mejoramiento del cabello puede contener una mezcla de polímero hidrófilo y polipéptido unidos covalentemente, polímero hidrófilo unido covalentemente, polímero hidrófilo libre y/o polipéptido libre (donde "libre" significa no unido covalentemente). En algunas formas de realización se elige un polímero hidrófilo que tiene un tiempo de reacción del polipéptido superior a 15 minutos, superior a 20 minutos o superior a 30 minutos, a fin de aumentar la cantidad de polímero hidrófilo libre, y/o polipéptido hidrófilo en la composición de la mejora del
10 cabello. En otras formas de realización, se elige un polímero hidrófilo que tiene un tiempo de reacción inferior a 15 minutos, inferior a 10 minutos, o inferior a 5 minutos para aumentar la cantidad de conjugado covalente en la composición de mejora del cabello. En algunas formas de realización, la relación entre el polipéptido y el polímero hidrófilo durante la reacción de conjugación puede oscilar entre aproximadamente 5:0,1 y aproximadamente 0,1:5. En algunas formas de realización, la proporción es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la proporción es de aproximadamente 1:0,3. En algunas formas de realización, la proporción es de aproximadamente 1:0,1.

- En algunas formas de realización, las composiciones de mejora del cabello pueden incluir vehículos farmacéuticamente aceptables como se ha descrito anteriormente. En algunas formas de realización, las composiciones para la mejora del cabello incluyen uno o más componentes tampón. En algunas formas de realización,
20 las composiciones de mejora del cabello incluyen uno o más conservantes. Algunos ejemplos adecuados son, sin limitación, fenoxietanol, ácido cítrico, sorbato de potasio y caprilil glicol.

- Los procedimientos que aquí se proporcionan pueden ser utilizados para lograr múltiples efectos de mejora del cabello. El término "efecto de mejora del cabello" incluye, entre otros, el alisado, el engrosamiento, la reparación, el aumento de la flexibilidad y el recubrimiento. El alisamiento del cabello puede ser medido usando cualquier procedimiento conocido por un experto en la materia, incluyendo pero no limitado a, microscopía electrónica de barrido (SEM) del tallo del pelo, y los procedimientos descritos en la Patente de EE.UU. No. 8,151,624. Cuando se utiliza SEM, el alisamiento del cabello puede estar indicado por un aumento en el número de uniones apretadas entre las placas de la cutícula del cabello o una disminución en el grado de apertura en las uniones entre las placas de la cutícula del
25 cabello. El engrosamiento del cabello se define aquí como un aumento en el diámetro del tallo del cabello de más de 15 micrómetros. En algunas formas de realización, el engrosamiento del cabello es un aumento del diámetro del tallo del cabello de 16 a 80 micrómetros, 20-70 micrómetros, 25-50 micrómetros, o 30-40 micrómetros. El aumento de la flexibilidad del cabello puede medirse por la disminución de la rotura del cabello, por el aumento de la resistencia a la tracción, o cualquier otro procedimiento conocido por los expertos. Los procedimientos de medición de la resistencia a la tracción son conocidos por los expertos y pueden tener en cuenta la Ley de Hooke, el módulo de Young (o el módulo de elasticidad), el límite elástico, los módulos alternos y la tensión.

- Las composiciones de mejora del cabello de la presente invención se aplican preferentemente directamente al cabello como una formulación tópica. Mientras que es posible que la composición de la presente invención se administre sola, es preferible presentarla como una formulación farmacéutica que comprenda al menos un conjugado como se describe aquí (es decir, un polipéptido covalentemente unido a un polímero hidrófilo) junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes cosméticos o terapéuticos. Cada vehículo y agente
40 debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los demás ingredientes de la formulación y no sea perjudicial para el sujeto al que se administra.

- Según la presente invención, las composiciones para el mejoramiento del cabello y los vehículos farmacéuticos que contienen o liberan altas cantidades de formaldehído no se consideran composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables. "Altas" cantidades de formaldehído son las cantidades que superan el 10%, 5%, 2%, 1% o 0,1%. Una composición descrita en el presente documento está sustancialmente libre de formaldehído. Cuando se usa aquí, "sustancialmente libre de formaldehído" significa una lectura no detectable usando el ensayo colorimétrico JP como se describe más adelante en este documento, o una lectura de menos de 10 ppm usando un ensayo HPLC para formaldehído como se describe más adelante en este documento. En algunas formas de realización, una composición descrita aquí da como resultado un resultado de menos de 8 ppm, menos de 6 ppm o menos de 5 ppm de formaldehído cuando se prueba usando el ensayo HPLC.

- En algunas formas de realización, la composición del mejoramiento del cabello comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable como el agua, una solución salina tamponada con fosfato, una solución salina y uno o más aditivos seleccionados de ácido cítrico, fenoxietanol, sorbato de potasio y ácido cítrico. En una forma de
55 realización preferente, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un solvente basado en agua y la composición de mejora del cabello es soluble en él. También debe entenderse que la presente invención abarca composiciones de mejora del cabello que son solubles en agua y por lo tanto capaces de ser mezcladas con agua para su aplicación subsiguiente al cabello.

- Las composiciones farmacéuticas de administración tópica según la presente invención pueden formularse en forma de ungüento, crema, suspensión, loción, polvo, solución, pasta, gel, espray, aerosol o aceite. Estas composiciones
60

farmacéuticas también pueden contener uno o más excipientes o diluyentes. Los agentes espesantes, emolientes y estabilizadores pueden utilizarse para preparar las composiciones tópicas de la presente invención. Ejemplos de agentes espesantes incluyen petrolato, cera de abejas, goma xantana o polietilenglicol, humectantes como el sorbitol, emolientes como el aceite mineral, lanolina y sus derivados o escualeno.

- 5 Según los procedimientos de la presente invención, la composición de la mejora del cabello se pone en contacto con al menos una porción del cabello de un sujeto y se aplica calor al cabello. En algunas formas de realización, el pelo se deja secar al aire antes de la aplicación del calor. Las composiciones de mejora del cabello pueden permanecer en el cabello antes de aplicar el calor, como por ejemplo a través de secar el cabello o a través de una plancha, por cualquier cantidad de tiempo incluyendo, pero no limitado a, un segundo a dos horas. Si bien en los ejemplos que
- 10 figuran a continuación se dan casos en los que el cabello se seca con un secador de pelo después de la aplicación, debe entenderse que el cabello también puede secarse de forma natural o por cualquier otro procedimiento. El calor puede aplicarse al cabello mediante cualquier mecanismo, incluidos, entre otros, plancha, rizador, el secadores y cepillos metálicos calentados. El calor puede aplicarse a través de cualquiera de estos mecanismos una o varias veces. En una forma de realización, el calor se aplica al cabello con una plancha. En otra forma de realización, el calor se aplica al cabello usando una plancha que se mueve a lo largo del cabello a una velocidad de aproximadamente 5 mm/segundo a 20 mm/segundo. La plancha puede ser movida a lo largo del cabello a una velocidad de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 mm/segundo. El calor aplicado al cabello después de la aplicación de la composición de mejora del cabello puede variar entre 35°C y 500°C. En algunas formas de realización, el calor está entre 50°C y 400°C, entre 100°C y 300°C, entre 150°C y 250°C, o entre 200°C y 250°C.
- 15
- 20 La invención se ilustra además con los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse en modo alguno como una imposición de limitaciones a su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de composiciones de queratina-polietilenglicol

- 25 Las composiciones de queratina-polietilenglicol se prepararon utilizando el siguiente equipo y materiales:
1. Mezclador
 2. Agitador
 3. Pipetas (1000 µl)
 4. Jeringas (1 cc)

30 5. Tubos de 1,50 ml

 6. Balanza de pesaje Mettler Malani Ser#172447
 7. Campana de ventilación
 1. - Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, DPBA, (1x) Cat# 14190-144, lote # 901681, Gibco Invitrogen.

35 2. N,N-dimetil formamida, Gato # D119-500, lote # 963760

 3. MS(PEG)₄; [MS4] Cat#22341, lote # MI162217, Thermo Scientific (Pierce)
 4. MS (PEG)₁₂; [MS12] Cat#22685, lot#MI162218, Thermo Scientific (Pierce)
 5. MS (PEG)₂₄; [MS24] Cat#22687, lot#MH161869, Thermo Scientific (Pierce)
 6. TMS (PEG)₁₂; [TMS12] Cat# 22421, lot#MD157106, Thermo Scientific (Pierce)

40 7. Queratina [K] Cat# K3030, lote#1AG0185, Spectrum

Utilizando los materiales y el equipo descritos anteriormente, se colocaron 10 mg de polvo de queratina en tubos de centrífuga de 1,5 ml (5 en número). Las cinco muestras fueron etiquetadas K, K+MS4, K+MS12, K+MS24, y K+TMS12. Se añadió un ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a cada una de las muestras de queratina de 10 mg y se dejó agitar durante 45 minutos. Luego se añadieron 15 µl de soluciones madre de pegilación MS4, MS12, MS24 y TMS12 aproximadamente 250 mM a cada tubo de muestra de queratina y se colocaron en un agitador durante 30 minutos. Las soluciones madre de pegilación se prepararon utilizando los siguientes cálculos:

45

$$\text{P.M. de Queratina} = 52,5 \text{ kDa}$$

1 ml de proteína conjugada X 10mg/1mL X 1/52500 x 20/1 = 0,003809 mmol de reactivo pegilado. A continuación $0,003809 \times 1.000.000 \mu\text{L/L} \times \text{L}/250\text{mmol} = 15.23$.

Aproximadamente 15 μL de solución madre de reactivo de pegilación 250 mM. Los materiales fueron equilibrados a temperatura ambiente.

- 5 1. a. MS4 1,1 ml de DMF a 100mg de solución madre MS4
2. b. MS12 485 μL DMF a 100 mg de solución madre MS12
3. c. MS24 230 μL DMF a 100 mg de solución madre MS24
4. d. TMS12 65 μL DMF a 100 mg de solución madre TMS12

10 Las soluciones resultantes se almacenaron en una caja congeladora con desecante y se devolvieron al congelador a -20°C hasta su uso.

Ejemplo 2

Tratamiento del cabello humano con composiciones de queratina-polietilenglicol

15 Se trataron muestras de cabello humano con soluciones pegiladas y una muestra de queratina listada como preparada según el Ejemplo 1 durante entre uno y cinco minutos. También se analizaron muestras de control de cabello sin tratar (estándar) y sin aplicación de calor (temperatura ambiente). Además, se utilizó como comparación el producto disponible en el mercado, Brazilian Blowout Original Solution™, que según su embalaje incluye los siguientes ingredientes:

20 Solución Brazilian Blowout Original™ : Agua, metilenglicol, beheenil trimetilamonio, metolsulfato y mezcla de N-hexadeconol y butilenglicol, isoparafina, cloruro de cetrimonio, petróleo, extracto de *Hypnea musciformis* (y) extracto de *Gelidiella acerosa* (y) extracto de *Sargassum filipendula* (y) Sorbitol, manteca de semilla de *Theobroma grandiflorum* (manteca de cupuacu), pantenol, queratina hidrolizada, fragancia, metilcloroisotiazolinona, metilisotiazolinona.

25 Todas las muestras de cabello fueron secadas con un secador de pelo y luego tratadas con una plancha con una pasada sobre el cabello. La plancha estaba en la posición (30) que indicaba una temperatura de alrededor de $446^{\circ}\text{F}/230^{\circ}\text{C}$ y se pasó sobre el cabello a una velocidad de unos 10 mm/segundo. Todas las muestras de cabello se enjuagaron con agua del grifo durante unos 30 segundos.

30 Las muestras de cabello fueron tratadas con mascarilla/máscara de cabello y se dejaron reposar durante 5 minutos. Las muestras de cabello se enjuagaron con agua del grifo durante 30 segundos a 1 minuto hasta que todo el material de la mascarilla de cabello fue removido y luego se secó con un secador de pelo hasta que se secó completamente. Cada muestra de cabello fue analizada para determinar el engrosamiento y alisamiento del cabello, como se determinó por medio de la microscopía electrónica de barrido (SEM). Las muestras de cabello también fueron analizadas visualmente sin la ayuda de un microscopio. La tabla 1 a continuación proporciona los resultados de estos experimentos. En la tabla 1, T = apretado, L = suelto, ML = medio suelto, S = liso, R = áspero y MR = medio áspero.

Tabla 1

Muestra	Resultados (micrómetros)	Placas apretadas	Superficie lisa	Observaciones
Cabello estándar	50	L	R	Ligero y sin brillo
Solución Brazilian Blowout Original	70	L	R	Ligero y poco luminoso
Queratina + MS4	90	ML	MR	Liso con color
Queratina + MS24	90	T	S	Liso con color
Queratina + TMS12	80	T	S	Signos notables de alisamiento
Queratina	70	T	S	Ligero y poco luminoso

Muestra	Resultados (micrómetros)	Placas apretadas	Superficie lisa	Observaciones
Cabello estándar tratado con queratina: MS-12 (aplicación a temperatura ambiente)	80	L	R	Muy suelto y áspero con pobres propiedades para el cabello

La tabla 1 muestra que el tratamiento del cabello con un polipéptido de queratina unido covalentemente a un polímero de polietilenglicol dio como resultado un aumento del diámetro del tallo del cabello (engrosamiento del cabello) y el apretado de las placas del tallo del cabello (alisamiento del cabello), y un aumento de la suavidad del tallo del cabello (alisamiento del cabello). Se comprobó que estos aumentos eran mayores que los obtenidos con la solución Brazilian Blowout Original™ disponible en el mercado.

Ejemplo 3

Tratamiento del cabello caucásico con composiciones de queratina-polietilenglicol y análisis de la longevidad de los efectos de mejora del cabello

El cabello rubio caucásico sin tratar se preparó y trató con la solución de pegilación MS12+K descrita en el ejemplo 1. Una vez que la solución se aplicó a todo el cabello, se secó con un secador de pelo y luego se trató con una plancha con una pasada sobre el cabello. La plancha estaba en la posición (30) que indicaba una temperatura de aproximadamente 446°F/230°C y se pasó sobre el cabello a una velocidad de aproximadamente 10 mm/segundo. El cabello se enjuagó con agua del grifo durante unos 30 segundos. El cabello fue tratado con mascarilla/máscara y se dejó reposar durante 5 minutos. El cabello se enjuagó con agua del grifo durante 30 segundos a 1 minuto hasta que todo el material de la máscara de cabello se eliminó y luego se secó con un secador de pelo hasta que se secó completamente.

Luego se lavó el cabello con un champú simple y suave (champú para bebés Johnson & Johnson, fórmula original). El cabello fue lavado una secuencia de veces desde 1 lavado hasta 135 lavados. Se obtuvieron muestras del cabello en cada 5º lavado 1, 5, 10, 15, hasta 135. Cada muestra de cabello fue analizada para el engrosamiento y alisamiento del cabello como se determinó por microscopía electrónica de barrido (SEM). Las muestras de cabello también se analizaron visualmente sin la ayuda de un microscopio. En la tabla 2 que figura a continuación se presentan los resultados de estos análisis. En la tabla 2, T = apretado, L = suelto, ML = medio suelto, S = liso, R = áspero y MR = medio áspero.

Tabla 2

Muestra	Resultados (micrómetros)	Placas apretadas	Superficie lisa	Observaciones
Cabello estándar tratado con queratina: MS-12 (30 lavados)	90	T	MR	El cabello se mantuvo liso, liso y con color
Cabello estándar tratado con queratina: MS-12 (65 lavados)	70	R	MR	El cabello se mantuvo liso, liso y con color
Cabello estándar tratado con queratina: MS-12 (100 lavados)	85	T	MR	El cabello se mantuvo liso, liso y con color
Cabello estándar tratado con queratina: MS-12 (135 lavados)	80	T	MR	El cabello se mantuvo liso, liso y con color

La tabla 2 demuestra que los efectos de mejora del cabello de las composiciones de queratina-polietilenglicol son semipermanentes. Incluso después de 135 lavados del cabello, el cabello mantuvo los efectos de espesamiento y suavidad que se ven inmediatamente después del tratamiento del cabello.

Ejemplo 4

Tratamiento del cabello humano afroamericano con composiciones de queratina-polietilenglicol y análisis de la longevidad de los efectos de mejora del cabello

Se preparó y trató cabello afroamericano sin tratar (sin colorear o tratados de otro modo) con la solución de pegilación MS12+K descrita en el ejemplo 1. Una vez que la solución se aplicó a todo el cabello, se secó con un secador de pelo y luego se trató con una plancha con una pasada sobre el cabello. La plancha estaba en la posición (30) que indicaba una temperatura de aproximadamente 446°F/230°C y se pasó sobre el cabello a una velocidad de aproximadamente 10 mm/segundo. El cabello se enjuagó con agua del grifo durante unos 30 segundos. El cabello fue tratado con una mascarilla/máscara y se dejó reposar durante 5 minutos. El cabello se enjuagó con agua del grifo durante 30 segundos a 1 minuto hasta que todo el material de la máscara de cabello se eliminó y luego se secó con un secador de pelo hasta que se secó completamente. Se obtuvieron muestras de cabello y se analizaron para determinar el grosor y el alisado del cabello mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). Las muestras de cabello también fueron analizadas visualmente sin la ayuda de un microscopio. La tabla 3 a continuación proporciona los resultados de estos experimentos. En la tabla 3, T = apretado, L = suelto, ML = medio suelto, S = liso, R = áspero y MR = medio áspero.

Tabla 3

Muestra	Resultados (micrómetros)	Placas apretadas	Superficie lisa	Observaciones
Cabello estándar afroamericano	60	L	R	Muy rizado
Cabello afroamericano tratado con queratina: MS-12 (135 lavados)	60	T	S	Las placas siguen apretadas, y el cabello seguía liso después del tratamiento y tenía brillo.

La tabla 3 demuestra que las composiciones de queratina-polietilenglicol de la presente invención no sólo proporcionan un alisamiento y espesamiento del cabello caucásico, sino que estas composiciones también proporcionan efectos de alisamiento y espesamiento al cabello afroamericano. Se ha demostrado que estos efectos de alisamiento y espesamiento son semipermanentes, ya que el cabello sigue conservando el efecto de mejora del cabello después de 135 lavados.

Ejemplo 5

Preparación de composiciones de queratina-polietilenglicol (SVA)

Las composiciones de queratina-polietilenglicol se prepararon utilizando los siguientes materiales y equipos:

1. Pipetas
2. Jeringas
3. Tubos de centrifuga de 1,5 ml
4. Balanza de pesaje Mettler
5. Methoxy-Poly (Etilenglicol)-Succinimidyl Valerate lot# 120-176; Laysan Bio Inc. 5000 MW (SVA PEG) (5k SVA PEG)
6. Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, DPBS, cat# 14190, lot# 1048427, Gibco
7. Queratina cat#K3030, lote #1AG0185, Spectrum

Utilizando los materiales y el equipo descritos anteriormente, se prepararon muestras de reacción con diferentes proporciones de polipéptido de queratina y polímero SVA PEG (1:1, 1:0,3, 1:0,1). También se prepararon muestras que contenían sólo el polímero SVA PEG preparado según este ejemplo (SVA Pura), sólo el polímero TMS-12 preparado según el ejemplo 1 (TMS-12 Pura), sólo el polímero MS-24 preparado según el ejemplo 1 (MS-24 Pura) y sólo el PBS (Solution Pura). Estas muestras se prepararon de la siguiente manera:

En tubos de centrifuga de 1,5 ml se añadió 1 ml de DPBS. Los tubos de muestra fueron etiquetados como sigue:

1. SVA puro = 10 mg. de SVA PEG pesado y añadido a 1 ml. de D-PBS.
2. K:P; 1:1= 50 mg de SVA PEG pesado y añadido a 1 ml de D-PBS + 5 mg de queratina

3. K:P; 1:0.1= 10 mg de SVA PEG pesado y añadido a 1 ml de D-PBS + 10 mg de queratina
4. K:P; 1:0.3= 30 mg de SVA PEG pesado y añadido a 1 ml de D-PBS + 10 mg de queratina
5. PBS puro = 1 ml de D-PBS
6. TMS12 puro = 65 µl de TMS-12 añadido a 1 ml de D-PBS

- 5 7. MS24 puro = 230 µl de MS24 añadido a 1 ml de D-PBS

Se añadieron diferentes cantidades [0, 5, 10 mg] de queratina a 1 ml de D-PBS de y se agitaron a mano para solubilizar. Diferentes cantidades de SVA PEG fueron pesadas y añadidas a las soluciones de queratina PBS. Las cantidades de SVA PEG variaron entre 10 y 50 mg. Los tubos se agitaron a mano y se sellaron con parafilm.

- 10 Para la muestra pura de MS24, se añadieron 230 µl de solución madre preparada según el ejemplo 1 a 1 ml de D-PBS. Para la muestra pura del TMS12 se añadieron 65 µl de solución madre preparada según el Ejemplo 1 a 1 mL de D-PBS.

Ejemplo 6

Preparación de composiciones de polipéptido-polietilenglicol y polisacárido-polietilenglicol

- 15 Las composiciones de proteína-polietilenglicol y polisacárido-polietilenglicol se prepararon utilizando el equipo y los materiales siguientes:

1. Mezclador
2. Agitador
3. Pipetas (1000 µl)
4. Jeringas (1 cc)
- 20 5. Tubos de 1,50 ml
6. Balanza de pesaje Géminis-20 AWS
1. Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, DPBA, (1x) Cat# 14190-144, lote # 901681, Gibco Invitrogen.
2. mPEG-SVA [SVA] Lote # 130-143, Laysan Bio
- 25 3. mPEG-NPC [NPC] Cat#PINPC-5, Lot#CINPC-005-12066
4. Colágeno Cat#C2477, lote#WL0663, Spectrum
5. Elastina Cat#E1146, lote #YI0590, Spectrum
6. Gluten de Trigo Cat#G0066, Lot#OGH01, TCI America
7. Gluten de Levadura Negra Cat#G0331, Lot#6T3DJ-ML, TCI
- 30 8. Queratina [K] Cat# K3030, lote#1AG0185, Spectrum

- Utilizando los materiales y el equipo descritos anteriormente, se colocaron 10 mg de queratina, elastina, levadura negra de glucano, trigo de glucano y colágeno en polvo, cada uno en un tubo de centrifuga de 1,5 ml (5 en número). Las cinco muestras se etiquetaron como K+NPC, Colágeno+SVA, Elastina+SVA, Gluten de Trigo+SVA, Gluten de Levadura Negra +SVA. Se añadió un ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a las muestras de queratina, negro de glucano, trigo de glucano y se agitaron durante 45 minutos. Se añadió un ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) más 5% de ácido acético a la muestra de colágeno y se agitó durante 45 minutos. Un mililitro de agua se añadió a la muestra de Elastina y se agitó durante 45 minutos. Luego se añadieron 100 mg de NPC a la Queratina y se agitó durante 30 minutos. Luego se añadieron 60 mg de SVA a la Elastina, Negro de Glucano y Trigo de Glucano y se colocó en el agitador durante 30 minutos. Luego se añadieron 175 mg de SVA al colágeno y se colocaron en el agitador durante 30 minutos. Las soluciones resultantes se almacenaron en una caja de congelador con desecante y se devolvieron al congelador a -20°C hasta su uso.
- 35
- 40

Ejemplo 7

Tratamiento del cabello humano con composiciones de polipéptido-polietilenglicol y polisacárido-polietilenglicol

Las muestras de cabello humano fueron tratadas con las soluciones pegiladas descritas en los ejemplos 5 y 6. Después de uno a cinco minutos, todas las muestras de cabello fueron secadas con un secador de pelo y luego tratadas con una plancha con una pasada sobre el cabello. La plancha estaba en el punto de ajuste (30) que indicaba una temperatura de unos 446°F/230°C y se pasó sobre el cabello a una velocidad de unos 10 mm/segundo. Todas las muestras de cabello se enjuagaron con agua del grifo durante unos 30 segundos.

Las muestras de cabello fueron tratadas con mascarilla/máscara y se dejaron reposar durante 5 minutos. Las muestras de cabello se enjuagaron con agua del grifo durante 30 segundos a 1 minuto hasta que todo el material de la mascarilla de cabello fue removido y luego se secó con un secador de pelo hasta que se secó completamente. Cada muestra de cabello fue analizada para determinar el engrosamiento y alisamiento del cabello, como se determinó por medio de la microscopía electrónica de barrido (SEM). Las muestras de cabello también fueron analizadas visualmente sin la ayuda de un microscopio. La tabla 4 a continuación proporciona los resultados de estos experimentos. En la tabla 4, T = apretado, L = suelto, ML = medio suelto, S = liso, R = áspero y MR = medio áspero.

Tabla 4

Muestra	Resultados (micrómetros)	Placas apretadas	Superficie lisa	Observaciones
Cabello estándar	50	L	R	Ligero y sin brillo
Solución Brazilian Blowout Original	70	L	R	Ligero y poco luminoso
Queratina + MS4	90	ML	MR	Liso con color
Queratina + MS24	90	T	S	Liso con color
Queratina + TMS12	80	T	S	Signos notables del alisamiento
Queratina	70	T	S	Ligero y poco luminoso
Queratina: Polímero SVA (1:1)	80	T	S	Signos notables del recubrimiento y el alisado
Queratina: Polímero SVA (1:0.3)	90	T	S	Liso con color
Queratina: Polímero SVA (1:0.1)	85	T	S	Liso con color
Queratina + NPC	80	T	S	Liso con color
Colágeno: Polímero SVA	85	L	R	Áspero con revestimiento irregular
Elastina: Polímero SVA	85	T	MR	Placas apretadas, pero revestimiento irregular.
Levadura de glucosa: Polímero SVA	70	T	S	Superficie lisa, pero algunas irregularidades
Trigo Glucano: Polímero SVA	70	T	S	Superficie lisa, placas apretadas
SVA pura	85	ML	MR	Liso
Solución pura	70	L	R	Sin brillo
TMS12 pura	65	ML	MR	Liso pero poco luminoso
MS24 pura	85	ML	MR	Liso pero poco luminoso

Muestra	Resultados (micrómetros)	Placas apretadas	Superficie lisa	Observaciones
Cabello estándar afroamericano	60	L	R	Muy rizado
Cabello afroamericano tratado Keratin:MS12 (135 lavados)	60	T	S	Las placas siguen apretadas, el cabello seguía liso después del tratamiento y tenía brillo.
Cabello estándar tratado con queratina: MS12 (aplicación a temperatura ambiente)	80	L	R	Muy suelto y áspero con malas cualidades para el cabello
Cabello estándar tratado con queratina: MS12 (30 lavados)	90	T	MR	El cabello se mantuvo liso, liso y con color
Cabello estándar tratado con queratina: MS12 (65 lavados)	70	R	MR	El cabello se mantuvo liso, liso y con color
Cabello estándar tratado con queratina: MS12 (100 lavados)	85	T	MR	El cabello se mantuvo liso, liso y con color
Cabello estándar tratado con queratina: MS12 (135 lavados)	80	T	MR	El cabello se mantuvo liso, liso y con color

La tabla 4 demuestra que las composiciones de polipéptido-polisacárido-polímero hidrófilo de la presente invención proporcionan tanto el engrosamiento como el alisamiento del tallo del cabello y que estos resultados pueden obtenerse con proporciones variables de queratina respecto polímero hidrófilo. La tabla 4 demuestra además el sorprendente hallazgo de que las composiciones de queratina- polímero hidrófilo proporcionan un mayor alisamiento en comparación con las composiciones que sólo contienen polímero hidrófilo. Se encontraron resultados beneficiosos similares utilizando un PEG 30K SVA que reaccionó en una proporción de 0,1:1 con la queratina utilizando el protocolo establecido en el ejemplo 5, lo que dio como resultado una lectura de 90 μ SEM en cabello virgen/sin procesar.

Ejemplo 8

10 Tratamiento del cabello humano con diversas concentraciones de queratina

Las composiciones de queratina se prepararon utilizando los siguientes materiales y equipos:

1. Pipetas
2. Jeringas
3. Tubos de centrifuga de 1,5 ml y 10 ml
- 15 4. Balanza de pesaje Mettler
5. Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, DPBS, cat# 14190, lot# 1048427, Gibco
6. Queratina Cat#K3030, lote #1AG0185, Spectrum

Se añadieron cantidades apropiadas de solución de queratina a los tubos indicados a continuación para lograr las concentraciones de queratina dadas. Toda la queratina se disolvió con la apariencia de la solución comenzando en claro y gradualmente pasando a un color amarillo suave en apariencia.

1. Queratina = K
2. K-10mg/ml
3. K-20 mg/ml
4. K-30 mg/ml
- 25 5. K-40 mg/ml

- 6. K-50 mg/ml
- 7. K-75 mg/ml
- 8. K-100 mg/ml
- 9. K-150 mg/ml
- 10. K-200 mg/ml

5

Las muestras de cabello humano fueron tratadas con las soluciones de queratina descritas anteriormente. Después de uno a cinco minutos, todas las muestras de cabello fueron secadas con un secador de pelo y luego tratadas con una plancha con una pasada sobre el cabello. La plancha estaba en la posición (30) que indicaba una temperatura de alrededor de 446°F/230°C y se pasó sobre el cabello a una velocidad de alrededor de 10 mm/segundo. Todas las muestras de cabello se enjuagaron con agua del grifo durante unos 30 segundos.

10

Las muestras de cabello fueron tratadas posteriormente con mascarilla/máscara y se dejaron reposar durante 5 minutos. Las muestras de cabello se enjuagaron con agua del grifo durante 30 segundos a 1 minuto hasta que todo el material de la mascarilla de cabello fue removido y luego se secó con un secador de pelo hasta que se secó completamente. Cada muestra de cabello fue analizada visualmente sin la ayuda de un microscopio.

15

Se observó que las soluciones de queratina de 10, 20 y 30 mg/ml se aplicaban fácilmente y daban como resultado buenas propiedades físicas de las muestras de cabello. Las soluciones de queratina de 100 mg/ml también se aplicaron bien al cabello pero fue más difícil mover una plancha a través del cabello debido a la pegajosidad. Las propiedades del cabello también eran buenas con la solución de 100 mg/ml. Por consiguiente, puede ser preferible mantener la concentración de queratina por debajo de 100 mg/ml.

20

Ejemplo 9

Las composiciones de queratina-polietilenglicol (SVA) no contienen cantidades detectables de formaldehído mediante un ensayo colorimétrico y menos de 5 ppm usando un ensayo HPLC

25

Se analizaron las composiciones de queratina-polietilenglicol (SVA) realizadas como se indica en el ejemplo 5 utilizando una relación de 1:0,1 de queratina:PEG y una concentración de 10 mg/ml utilizando formaldehído mediante una metodología colorimétrica de acetil acetona (también conocida como procedimiento japonés). Véase el Journal of Food and Drug Analysis, Vol. 11, No. 1, 2003, páginas 8-15. Este ensayo detecta no sólo el formaldehído, sino también los donantes de aldehído y formaldehído, y tiene un rango de error de unas 10 ppm. Así pues, cualquier dato que dé resultados inferiores a 10 ppm dará lugar a una lectura "no detectable". Los resultados del análisis fueron que las composiciones de queratina-SVA de la presente invención contienen menos de 10 ppm de formaldehído. Dado que con este procedimiento hay una tasa de error estimada de 10 ppm, se consideró que la cantidad de formaldehído en las muestras no era detectable.

30

35

Se obtuvieron resultados similares utilizando un ensayo de HPLC aceptado por la industria con derivatización pre-columna con 2,4-dinitrofenilhidracina. Véase Journal of Food and Drug Analysis, Vol. 11, No. 1, 2003: 8-15). El ensayo de HPLC arrojó un valor de 4,31 ppm de formaldehído para los conjugados de 5K SVA PEG:Queratina (relación 0,1:1 SVA PEG:Queratina) preparados como en el Ejemplo 5. La inclusión de los conjugados de 5K SVA PEG:Queratina (0,1:1) en un sistema conservante que contiene fenoxietanol, caprilil glicol, sorbato de potasio y ácido cítrico también dio lugar a cantidades muy bajas de formaldehído, 4,56 ppm. La queratina sola dio lugar a un resultado de 3,64 ppm de formaldehído por el procedimiento de HPLC.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para mejorar el cabello que comprende:

un polipéptido de queratina unido covalentemente a un polímero hidrófilo, en la que el peso molecular del polipéptido de queratina es de 0,5 kDa a 40 kDa, en la que el polímero hidrófilo es un compuesto monofuncional de polietilenglicol y en la que la composición es soluble en agua y sustancialmente libre de formaldehído.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero hidrófilo tiene un peso molecular entre 0,5 y 80 kDa, preferentemente entre 0,5 y 10 kDa.

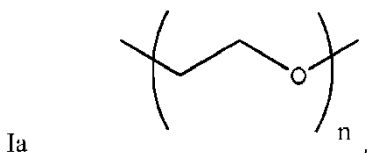
3. La composición de la reivindicación 2, en la que el peso molecular del polipéptido de queratina es de 2 kDa a 6 kDa.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto monofuncional de polietilenglicol une covalentemente el polipéptido de queratina a una amina primaria o a un sulfhidrilo.

5. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto monofuncional de polietilenglicol es un PEG funcionalizado con N-hidroxisuccinimida.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto monofuncional de polietilenglicol es succinato de mPEG-succinimidilo, carbonato de mPEG-nitrofenilo o glutarato de mPEG-succinimidilo, cada uno con un peso molecular de 2, 5, 10, 20 ó 30 kDa.

7. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto monofuncional de polietilenglicol tiene una fórmula de:



en la que n está entre 1 y 1500, preferentemente entre 100 y 125.

8. La composición de la reivindicación 1, que comprende además uno o más conservantes.

9. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en la mejora de una o más características físicas del cabello, en la que la composición debe estar en contacto con una porción del cabello de un sujeto y en la que se debe aplicar calor al cabello contactado, y en la que la composición es aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

10. La composición para el uso de la reivindicación 9, en la que se seleccionan una o más características físicas de un grupo que consiste en placas de tallo apretadas, superficie lisa y espesor.

11. Un procedimiento para mejorar una o más características físicas del cabello que comprende poner en contacto al menos una porción del cabello de un sujeto con una composición según las reivindicaciones 1-8 y la aplicación de calor al cabello contactado, en el que la composición es aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que:

a) el calor está dentro de un intervalo de 50°C a 500°C;

b) El calor está dentro de un intervalo de 200°C a 300°C, opcionalmente en el que el calor se aplica mediante una plancha a una velocidad de unos 10 mm/segundo; o

c) El procedimiento comprende además el rizado del cabello después de aplicarle calor.