



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 933**

51 Int. Cl.:
A61K 6/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06723724 .8**

96 Fecha de presentación : **21.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1863430**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

54 Título: **Composición a base de extractos vegetales de *Ajuga reptans* para prevenir la caída del cabello, estimular el crecimiento del cabello y regular la producción de sebo.**

30 Prioridad: **24.03.2005 IT MI05A0498**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2011

73 Titular/es: **GIULIANI S.p.A.**
Via Palagi, 2
I-20129 Milano, IT

72 Inventor/es: **Giuliani, Giammaria;**
Benedusi, Anna y
Bellinvia, Salvatore

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 359 933 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

Composición a base de extractos vegetales de *Ajuga reptans* para prevenir la caída del cabello, estimular el crecimiento del cabello y regular la producción de sebo.

5 La presente invención se refiere a una composición a base de extractos vegetales de *Ajuga reptans* para la estimulación del crecimiento del cabello.

En particular, la presente invención se refiere a preparaciones a base de extractos vegetales de *Ajuga reptans* para la prevención y el tratamiento de la alopecia androgenética.

10 Es conocido que el cabello y el vello son filamentos queratinizados de una derivación epidérmica característica de todos los mamíferos, incluyendo el ser humano.

La vida y el crecimiento del cabello y el vello en los mamíferos se encuentra regulado por el ciclo de proliferación de los queratinocitos presentes en la matriz del bulbo, mientras que la pigmentación del cabello deriva de la presencia de melanocitos entre las células de la matriz. Aunque el crecimiento del pelo es relativamente rápido en los mamíferos, de entre 0,1 y 0,4 mm al día en el ser humano, no es ilimitado. Con la excepción de unos cuantos casos específicos en los que puede continuar durante varios años, su duración generalmente es corta, típicamente de 2 a 5 meses.

15 En la etapa de crecimiento activo (anagén), las células de la matriz en proliferación rápida producen nuevo material pilífero. La fase anagén a su vez se divide en seis etapas según la madurez del bulbo, papila y crecimiento del pelo. La etapa de crecimiento más larga es anagén IV. De media, 86% del cabello en el cuero cabelludo humano se encuentra en anagén durante un periodo estimado de entre 4 y 8 años.

20 A continuación sigue un periodo de regresión de la matriz, que pierde contacto directo con las papilas dérmicas, interrumpiendo el flujo nutritivo y el oxígeno necesarios para el crecimiento del cabello (etapa catagén). En esta etapa, tanto el bulbo del pelo como las papilas dérmicas siguen conectadas mediante una lámina basal y migran lentamente hacia la superficie de la piel. Aproximadamente 1% del cabello en el cuero cabelludo se encuentra en etapa catagén durante un periodo de aproximadamente dos semanas. En la etapa terminal del ciclo del cabello (telogén), el bulbo del pelo adquiere una forma de bastón y se desengancha de la papila, que experimenta "regresión". La papila y el bulbo continúan desplazándose hacia la superficie de la piel prácticamente hasta el injerto del músculo erector del pelo. El filamento del pelo puede permanecer en este estado durante un periodo de tiempo más o menos prolongado, pero puede estirarse y caer fácilmente. Antes de la caída se diferencia un bulbo nuevo del folículo piloso, que da lugar a un nuevo ciclo. Aproximadamente 13% del cabello sobre el cuero cabelludo humano se encuentra en fase telogén durante aproximadamente 3 a 4 meses.

25 El tipo de pelo producido por el folículo puede cambiar y depende de señales del tipo hormonal presente en la dermis subyacente, en particular de hormonas esteroideas procedentes de las gónadas y en algunos casos de las cápsulas adrenales, tales como la testosterona. Esta hormona, o su metabolito más activo, la 5 α -dihidrotestosterona, durante la pubertad causa la aparición de características sexuales secundarias, tales como crecimiento de pelo en la región del pubis, axilas y, en el varón, barba con una transformación del vello en pelo terminal. Recientemente se ha descubierto que en varones afectados por alopecia androgenética o calvicie, el pelo terminal se transforma en vello.

35 Es bien conocido que la calvicie o alopecia androgenética es el tipo de calvicie que afecta a la mayoría de personas que sufren de caída del cabello. Esta afección consiste de una progresiva miniaturización y superficialización de los folículos pilosos. Existe una predisposición genética hacia la alopecia androgenética. Lo que con toda probabilidad se transmite son los enzimas implicados en la conversión y acumulación de hormonas androgénicas, es decir, las dos formas isoenzimáticas de la 5 α -reductasa (de tipos 1 y 2), la aromatasa P450 y el receptor citosólico de los andrógenos.

40 En los varones con predisposición a la alopecia androgenética, la caída del cabello puede iniciarse en cualquier momento después de la pubertad, cuando se encuentran en crecimiento los niveles séricos de andrógenos; en consecuencia, para la expresión de la calvicie androgenética resultan necesarios tanto la testosterona como la 5 α -reductasa, que puede convertir la testosterona en dihidrotestosterona. En el varón, la DHT aparentemente es la más importante para la alopecia androgenética, mientras que para las mujeres, la DHEA (dehidroepiandrosterona), producida por las glándulas adrenales en un 95%, y la androstenediona, producido en un 50% por los ovarios y 30% por las glándulas adrenales. Estas hormonas presentan una actividad androgénica bastante débil; a un nivel periférico, sin embargo, una mayor cantidad se convierte en hormonas con actividad androgénica.

45 La DHT es perjudicial para folículos pilosos genéticamente predispuestos del cuero cabelludo. Esta hormona transforma vello en pelo terminal en adolescentes. También se ha verificado que otras transformaciones de esta hormona causan seborrea. El enzima 5 α -reductasa es abundante en el cuero cabelludo, favoreciendo la acumulación de la DHT. Bajo la acción de la DHT, los folículos pilosos se reducen de tamaño crecientemente y en consecuencia los pelos generados también son de menor tamaño y presentan la apariencia de ser mucho menos numerosos. Se reduce la producción de pigmento, dando la impresión de una falta de pelo, aunque éste se encuentre presente en una forma más fina y sin pigmento. La etapa de crecimiento (anagén) también se acorta y en consecuencia el pelo es menos largo.

Una reacción autoinmunitaria del folículo complica la situación, iniciada y complicada por la DHT, en la que el sistema inmunológico identifica el folículo dañado por la DHT como cuerpo foráneo e intenta eliminarlo. Algunas formas de alopecia se caracterizan por la presencia de infiltrados inflamatorios en las regiones dérmicas perifoliculares. Un estudio realizado con bulbos pilosos obtenidos de varones afectados por alopecia androgenética demostró que en las zonas de transición entre áreas con y sin pelo, la presencia de degranulación mastocitaria e infiltración leucocitaria inicialmente presentes en el área del bulbo, un área supuestamente de residencia de células estaminales del sistema piloso, con la posterior extensión a la región peribulbar. El resultado final del proceso flogístico es una transformación fibrótica y cicatrizal del folículo con pérdida de las células estaminales y en consecuencia de la capacidad de regeneración de pelo. Tras unos cuantos años, los folículos ya no producen pelo, sino pelo denominado "vello", es decir, similar al de los bebés recién nacidos, no pigmentado por el color natural del pelo y extremadamente pequeño, prácticamente invisible.

Aparentemente, lo importante no es la cantidad de testosterona presente en la sangre sino las concentraciones a nivel piloso-sebáceo, de los enzimas necesarios para convertir los andrógenos más débiles en andrógenos más fuertes y también la concentración del receptor de andrógeno.

El tipo 1 de 5 α -reductasa es el tipo cutáneo y se localiza principalmente en las glándulas sebáceas, en el hígado, secundariamente en los queratinocitos de la piel y el folículo, en las papilas dérmica y en las glándulas sudoríparas. El tipo 2 de 5 α -reductasa se localiza en el epidídimo, vesículas seminales, próstata y cutis de los genitales del feto, en la vaina epitelial de los folículos pilosos, y en fibroblastos de la piel de los genitales.

Los inhibidores conocidos de tipo 1 con el ácido azelaico y sus derivados; los inhibidores de tipo 2 son: finastérido y Ru5884, mientras que los inhibidores de ambos son: duastérido, cobre y Revivogen (una mezcla de sustancias naturales entre las que se encuentra el pignogenol).

Otros inhibidores descritos en la literatura son: progesterona, cinc, ácido gamma-linoleico, beta-sitosterol, ortiga, té verde, palma enana americana y algunos polifenoles.

Algunas de dichas sustancias vegetales, tales como el beta-sitosterol, producen su acción mediante la interacción con la 5 α -reductasa en sustitución de la testosterona, al igual que otros inhibidores competitivos tales como el finastérido y el duastérido.

Las preparaciones basadas en principios activos de origen sintético actualmente se utilizan en el tratamiento y prevención de la pérdida del pelo, tales como, por ejemplo, el minoxidil o el finastérido, el consumo de los cuales con frecuencia causa efectos secundarios que también pueden ser bastante significativos.

Alternativamente, se encuentran en el mercado preparaciones de origen vegetal, el consumo de las cuales, aunque sin efectos secundarios, no permite obtener resultados interesantes desde un punto de vista estético.

Por lo tanto, la presente invención deriva de la necesidad de encontrar preparaciones para estimular el trofismo fisiológico de los bulbos pilosos, cuya administración no presente las desventajas de las preparaciones de la técnica conocida.

Se ha descubierto una hierba seleccionada de la que resulta posible extraer principios vegetales que pueden aplicarse a la prevención y enlentecimiento de la caída del cabello a través de una acción protectora de algunos de los componentes del bulbo piloso.

Dicha planta seleccionada consiste en *Ajuga reptans*, una especie perteneciente a la familia *Labiatae*, típica de las áreas de pastizales de Europa, Asia Occidental y África.

La *Ajuga reptans* es bien conocida como planta medicinal desde la antigüedad, principalmente por su uso como agente antirreumático, tónico, astringente y como narcótico suave o agente antihemorrágico y cicatrizante.

El efecto antihemorrágico se ha demostrado experimentalmente (Breschi *et al.*, 1992) y se atribuye a un efecto vasoconstrictor mediado por los α -adrenorreceptores basales. También se conocen actividades antipiréticas, antibacterianas (Cantrell C.L., 1999), antihelmínticas (Kuria *et al.*, 2002) e hipoglucemiantes (Hilaly J.E., Lyoussi B., 2002).

Debido a que *Ajuga* también es conocida por sus propiedades de "repelente de insectos", ha despertado cierto interés en el campo de la agricultura biológica.

Uno de los objetivos generales de la presente invención consiste en suministrar composiciones basadas en extractos vegetales de una hierba seleccionada que resultan activas para proporcionar una acción estimulante del crecimiento del cabello.

Otro objetivo de la presente invención consiste en suministrar composiciones basadas en extractos vegetales o principios activos que pueden prevenir o tratar la alopecia androgenética y el defluvio telogénico.

Otro objetivo consiste en proporcionar principios activos de naturaleza vegetal que, consumidos oralmente o aplicados localmente, proporcionan una acción estimulante del bulbo piloso sin provocar efectos secundarios significativos en los sujetos tratados.

A partir de los objetivos mencionados anteriormente y según un primer aspecto de la presente invención, está comprendida la utilización de un extracto de *Ajuga reptans* para la producción de una composición o la preparación para estimular el crecimiento del cabello, según la reivindicación 1 adjunta.

Se proporcionan las características y otros aspectos de la invención en las reivindicaciones siguientes.

- 5 Según una forma de realización de la invención, se proporciona la utilización de un extracto de *Ajuga reptans* para la producción de una composición o preparación para la prevención o tratamiento de alopecia androgenética y del defluvio telogénico.

10 La *Ajuga reptans* es una planta que produce una elevada cantidad de compuestos que puede atribuirse a diversos grupos químicos. Entre ellos se encuentran los iridoides, las estructuras de monoterpeno glucosilado que forman los principios amargos, tales como arpágido y 8-O-acetil-arpágido. Además de los iridoides, en las especies de *Ajuga*, antocianos y dos compuestos pertenecientes al grupo de los flavonoides: naringina-neoesperidósido y apigenina-neoesperidósido.

15 En las hojas de *Ajuga reptans* también se han caracterizado compuestos pertenecientes al grupo de las ecdisonas, triterpenos pentacíclicos con una estructura de esteroide, en particular beta-ecdisona y ajugalactona, a los que se ha atribuido una actividad de supresión del comportamiento de alimentación con respecto a los insectos. Otros compuestos con una actividad biológica análoga son los derivados del clerodano, en particular la 14,15-dihidroxiajugareptansina, la 3 α -hidroxiajugavensina B, la 3 β -hidroxiajugamarina F4 y la ajugareptansina.

20 La *Ajuga reptans* también se caracteriza por su capacidad para producir fenilpropanoides glucosilados, sustancias hidrosolubles que pertenecen a un grupo muy amplio de metabolitos secundarios denominados comúnmente glucósidos feniletanol. Estos son compuestos naturales solubles en agua y ampliamente distribuidos en los órganos de las plantas superiores.

25 Desde un punto de vista estructural, se caracterizan por la presencia de un derivado del ácido cinámico y un derivado del feniletanol, unidos a la misma molécula de beta-glucopiranososa, uno mediante un enlace éster y el otro mediante un enlace glucósido. Otras moléculas de sacáridos, tales como la ramnosa, la xilosa y la apiosa, con frecuencia se unen a la glucosa, que actúa como puente entre las dos estructuras aromáticas.

30 Los fenilpropanoides también se clasifican como glucósidos fenilpropanoides, debido a la presencia en la molécula de una estructura C₆-C₃ tal como ácido cafeico, ferúlico o cinámico, o como feniletanoides, debido a la presencia simultánea de un derivado del feniletanol o de un producto análogo. Sin embargo, debido a que la parte feniletanol deriva biosintéticamente de una estructura fenilpropanoica, actualmente resulta preferido definir estas estructuras como fenilpropanoides, aunque los diversos términos deberían considerarse sinónimos.

Los ácidos unidos a azúcar (cinámico, cafeico, ferúlico, metilcumárico, etc.) prácticamente en todos los casos se encuentran en forma trans y raramente en forma cis; los azúcares apiosa, arabinosa, galactosa y glucosa siempre presentan un enlace β -D-glucosídico, mientras que la ramnosa y la xilosa presentan un enlace α -D-glucosídico.

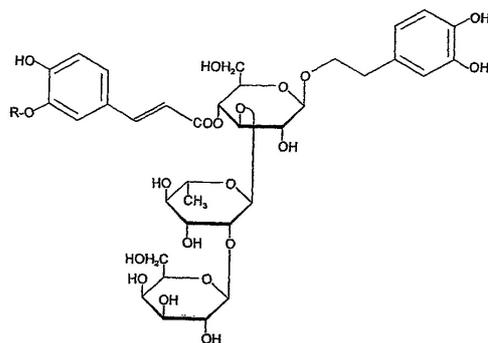
35 Basándose en el número y tipo de azúcares unidos, los glucósidos fenilpropanoide se clasifican en monosacáridos, disacáridos y trisacáridos. Los monosacáridos presentan una molécula de glucopiranososa entre la cadena feniletanol y el ácido unidos mediante un enlace éster; los glucósidos disacáridos derivan de monosacáridos y se clasifican según el azúcar unido a la glucosa.

40 Sin embargo, el grupo más ampliamente representado en la naturaleza sigue siendo el de los trisacáridos, que contienen ramnosa como segunda unida glucídica, a la que se une un tercero, generalmente glucosa, xilosa, apiosa, galactosa, lixosa o ramnosa. Los ácidos aromáticos más frecuentemente unidos a C-4 de la glucosa son los ácidos cafeico, ferúlico y cinámico.

Se ha descubierto que las actividades de prevención y/o tratamiento de la caída y/o raleado del cabello y la estimulación del bulbo piloso se refieren principalmente a la presencia de glucósidos fenilpropanoide.

45 Típicamente, su estructura química se caracteriza por la presencia de un derivado del ácido cinámico y un derivado del 2,4-dihidroxi-feniletanol, ambos unidos a la misma molécula de D- glucopiranososa mediante un enlace éster y un enlace glucosídico, respectivamente. Otras moléculas de sacárido, tales como la glucosa, la ramnosa, la xilosa y la apiosa, pueden unirse individualmente y en posiciones diferentes en secuencia con la molécula de glucosa, que actúa como puente entre las dos estructuras aromáticas.

50 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona la utilización de glucósidos fenilpropanoide para la producción de una composición o preparación destinada a la prevención o el tratamiento de la caída del cabello o a la estimulación del crecimiento del cabello. Las estructuras fenilpropanoide preferidas son el fenilpropanoide A y el fenilpropanoide B, que presentan la fórmula siguiente:



R=H: Fenilpropanoide A $C_{38}H_{46}O_{20}$
p.m. = 786,738

R=CH₃: Fenilpropanoide B $C_{38}H_{46}O_{20}$
p.m. = 800,765

El fenilpropanoide A, definido como teupoliósido β -(3,4-dihidroxifenil)etil-O- α -L-ramnopiranosil (1''-3')-O- β -D-galactopiranosil (1'''-2'')- β -D-(4'-O-cafeoil)-glucopiranosido, resulta particularmente preferido.

5 Los glucósidos fenilpropanoide pueden obtenerse ventajosamente a partir de un extracto de *Ajuga reptans*.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para la preparación de un homogeneizado o extracto vegetal procedente de una planta de *Ajuga reptans*, que comprende el cultivo vegetal de líneas celulares procedentes de un explante de tejido de dicha planta.

Según una forma de realización, con el fin de obtener un extracto de *Ajuga reptans*, se cultiva el tejido caloso evitando su diferenciación. Se obtienen cultivos que no readquieren o reproducen la morfología típica de la planta, sino que mantienen la potencialidad de producir metabolitos secundarios típicos. Mediante la modificación de la composición de los medios de cultivo resulta posible seleccionar las líneas celulares con diferentes características bioquímicas y metabólicas. La conservación de las características embrionarias se produce principalmente por la acción de sustancias hormonales tales como, por ejemplo, auxina y citoquinas, también denominadas "factores de crecimiento", producidos en la naturaleza por las plantas mismas y capaces de mantener la actividad meristemática en vida. Los cultivos también requieren típicamente un medio de cultivo adecuado que tenga en cuenta las necesidades metabólicas de las células, la pérdida de capacidad fotosintética y condiciones ambientales adecuadas. La etapa de generación y selección de las líneas celulares vegetales también depende del número de explantes obtenidos debido a que, a pesar del procedimiento de esterilización, la mayor parte de los explantes, entre 70% y 80%, se encuentran contaminados y deben eliminarse convenientemente. Tras un periodo de tiempo adecuado, típicamente de aproximadamente 21 días, de conservación en la oscuridad a una temperatura comprendida entre 20°C y 35°C, preferentemente a 28°C, puede observarse la producción de tejido caloso no diferenciado en algunos fragmentos de explante. Con el fin de conseguir la multiplicación del callo, se transfiere el tejido a una superficie mayor con un medio nuevo, y típicamente, tras 7 a 20 días adicionales, preferentemente tras 14 días, las partes del callo que se han desarrollado se transfieren (se subcultivan) en un medio fresco.

Tras obtener líneas en crecimiento rápido, aunque todavía extremadamente variables desde el punto de vista tanto de morfología como de productividad, resulta posible seleccionar líneas celulares diferentes aunque de características uniformes en el tiempo.

30 Para la producción de cantidades razonables de metabolitos, resulta necesario a continuación transferir las líneas seleccionadas a medio líquido, es decir, seguir mediante el cultivo en suspensión dentro de matraces de laboratorio o en suspensiones.

Las líneas seleccionadas por sus características proliferativas y metabólicas pueden, por lo tanto, cultivarse en suspensión en matraces o en biorreactores, garantizando la producción de cantidades adecuadas para el estudio experimental de los productos.

35 Para la producción cuantitativa a escala industrial de principios activos vegetales individualizados, se ha desarrollado una técnica que contempla la preparación de biorreactores de gran volumen en los que los cultivos celulares seleccionados se suspenden en un medio líquido y posibilita la producción de cantidades elevadas de biomasa.

En la figura 1 adjunta se ilustra una esquematización del procedimiento de extracción según una forma de realización de la presente invención.

40 Haciendo referencia a la figura 1, se ilustra un diagrama de flujo de una forma de realización de extracción, que comprende las etapas preliminares de explante de tejido vegetal adecuado, constituido preferentemente por tejido caloso 1, la esterilización y cultivo 2 de las células vegetales procedentes de tejido caloso explantado, la selección en medio sólido 3, el incremento de la biomasa en líquido 4, la inseminación de un biorreactor 5, la homogeneización

de la suspensión celular 6, la filtración de la suspensión y la cromatografía del filtrado 7, la producción del extracto crudo 8, y la purificación del principio vegetal más importante 9.

Dicho método de extracción permite la preparación de productos diferenciados con características específicas de pureza y titulabilidad.

5 En particular, dicho método permite la identificación de:

I) el homogeneizado de *Ajuga reptans* o el homogeneizado de células completas que mantiene intactos los principios tróficos y nutritivos de la célula vegetal,

II) el extracto purificado en fenilpropanoide o una mezcla caracterizada de fenilpropanoides con un título superior a 60%,

10 III) fenilpropanoides puros esencialmente correspondientes a fenilpropanoide A con un título superior a 90%.

Según una primera forma de realización, el homogeneizado de *Ajuga reptans* se obtiene a partir de cultivos celulares de *Ajuga reptans* cultivados según el método descrito anteriormente. El homogeneizado total obtenido de las células completas comprende una composición rica en nutrientes simples y complejos, principios activos característicos, factores tróficos y agua. El homogeneizado de *Ajuga reptans* típicamente se basa en diferentes especies activas, comprendiendo polisacáridos, proteínas, lípidos y agua. Los principios activos que caracterizan principalmente el perfil de actividad del homogeneizado de *Ajuga reptans* principalmente comprenden antioxidantes no enzimáticos, tales como fenilpropanoides, aunque también glucoproteínas y la fracción polisacárida y agua.

La presencia de fenilpropanoides ejerce efectos antiinflamatorios y la inhibición del enzima 5 α -reductasa en la piel.

En el caso de que los fenilpropanoides se encuentren presentes en asociación con los otros principios activos mencionados anteriormente, también se verifica la existencia de un fuerte efecto de hidratación, acompañado de una actividad de tipo trófico que puede activar las propiedades reparativas de la piel. Debido a que la piel es un órgano que es particularmente sensible al estrés oxidativo inducido por agentes nocivos endógenos y exógenos, el homogeneizado, rico en sustancias con una actividad antioxidante, ejerce una considerable actividad antiinflamatoria. Las glucoproteínas presentes en el homogeneizado pueden coordinar un amplio número de moléculas de agua a través de sus porciones glucosiladas, y esta capacidad depende estrictamente del papel ejercido en la etapa proliferativa de la célula vegetal misma; de hecho, se produce una mejora de la elasticidad de las paredes celulares, favoreciendo la distensión y crecimiento celular, y ello puede presentar implicaciones funcionales también a nivel cutáneo, principalmente en las situaciones en las que resulta útil estimular los procesos de reparación tisular. Debido a su naturaleza química y función biológica, los polisacáridos presentes en el homogeneizado pueden coordinar el agua, mediante la imitación del efecto del ácido hialurónico, del dermatán sulfato y del condroitín sulfato, contenidos típicamente en la piel animal. La fracción polisacárida contiene asimismo glucanos, a los que se atribuyen propiedades inmunoestimuladoras.

Según una forma de realización, el extracto purificado en fenilpropanoide es producido por una línea celular seleccionada progresivamente de *Ajuga reptans*. Las células procedentes del cultivo celular se trituran mecánicamente y se filtran. El filtrado se extrae convenientemente para los fenilpropanoides en resina de afinidad y se eluyen con una solución hidroalcohólica.

Según una forma de realización preferida, los glucósidos de los fenilpropanoides se extraen de tejidos de *Ajuga reptans*.

40 Se ha verificado que el homogeneizado o extracto vegetal de *Ajuga reptans* ejerce un efecto de regulación sinérgica del trofismo de algunas estructuras epiteliales, en particular glándulas sebáceas y folículos pilosos. En particular, la administración del extracto u homogeneizado en forma de una composición determina una reducción de la secreción de sebo, con efectos beneficiosos sobre el acné y la seborrea y una regulación del crecimiento fisiológico de vello y cabello, con un resultado favorable sobre la alopecia androgenética, el defluvio telogénico, la hipertrichosis y el hirsutismo.

45 El extracto u homogeneizado de *Ajuga reptans* utilizado dentro del alcance de la invención típicamente puede ser alcohólico, hidroalcohólico, glicérico, acetónico, resultando preferida la utilización de hidroalcohólico o acetónico.

De hecho, se ha observado que con la extracción resulta posible obtener un producto final rico en fenilpropanoides y en sustancias vegetales activas en la inhibición selectiva del enzima 5 α -reductasa, expresado de manera elevada a nivel de los folículos.

50 La composición de la invención puede utilizarse en aplicaciones tópicas o sistémicas y ha demostrado ser efectivo en la prevención y/o tratamiento de afecciones causadas por una producción excesiva de sebo, tales como acné, seborrea, furunculosis y afecciones provocadas por la actividad de la 5 α -reductasa, tales como la alopecia androgenética, el defluvio telogénico, el adelgazamiento del cabello y también la hipertrichosis y/o el hirsutismo.

La composición de la invención resulta particularmente adecuada en el tratamiento de la alopecia androgenética.

55 Las composiciones para la aplicación tópica de la invención puede encontrarse en forma líquida, tales como lociones y soluciones, y también en forma sólida, tales como geles, cremas, ungüentos, pomadas, máscaras y emplastos transdérmicos de liberación prolongada.

La composición para la aplicación local de la invención convenientemente puede comprender aditivos utilizados comúnmente en preparaciones cosméticas y farmacéuticas para la utilización local tales como conservantes, agentes bacterianos, estabilizadores, agentes emulsionantes, tampones, pigmentos y otros excipientes utilizados comúnmente en técnicas de preparación cosmética/farmacéutica.

- 5 En el caso de una formulación líquida, los principios activos sinérgicos de la invención pueden disolverse convenientemente en un vehículo líquido cosmética/farmacéuticamente aceptable tal como agua, alcohol, hidroalcohol, solución glicérica y otros tipos adecuados para la aplicación local.

A título ilustrativo, las composiciones de la invención en forma líquida se preparan mediante la disolución de las fracciones extraídas vegetales hidrosolubles en agua y las fracciones restantes en alcohol, uniendo posteriormente las diferentes fracciones bajo agitación. A continuación, la mezcla resultante puede tamponarse para alcanzar un intervalo de pH seleccionado convenientemente entre 5 y 7, de manera que resulte compatible con el pH de la piel, y después se filtra y se empaqueta en recipientes adecuados, tales como botellas de tamaño reducido o ampollas.

La composición para la utilización local de la invención se utiliza para aplicaciones, en una cantidad efectiva, directamente sobre la región corporal afectada que debe tratarse.

- 15 En el tratamiento de la alopecia androgenética, por ejemplo, se aplica una loción basada en los principios activos de la invención directamente sobre el cuero cabelludo, una o dos veces al día, convenientemente durante ciclos de 2 a 3 meses de duración, alternando con periodos de reposo.

De manera similar, una composición en la forma de una crema puede aplicarse una o dos veces al día en la cara de un sujeto afectado de seborrea o acné, por ejemplo, hasta la remisión de la afección.

- 20 En el caso de una formulación sólida o semisólida, los principios activos sinérgicos de la invención se dispersan en vehículos cosmética/farmacéuticamente aceptables utilizados comúnmente para la aplicación local.

La aplicación de la composición de la invención en forma de una crema conduce a una reducción de la secreción de sebo en la parte de las glándulas sebáceas que resulta visible tras unos cuantos días de tratamiento como una reducción del aspecto grasiento de la superficie corporal tratada.

- 25 Las composiciones de la invención para la utilización oral pueden aplicarse en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones líquidas y en formas para la liberación controlada de los principios activos.

La preparación para la administración oral de la invención se obtiene por medio de técnicas de preparación normales de productos dietéticos y/o farmacéuticos, mediante la adición de uno o más vehículos fisiológicamente aceptables a los principios activos sinérgicos. Por lo tanto, se utilizan vehículos fisiológicamente aceptables en una mezcla con conservantes, estabilizadores, excipientes, agentes portadores y aromatizantes adecuados.

- 30 En la composición de la invención, los principios activos sinérgicos de la invención se encuentran presentes en cantidades variables, comprendidas típicamente entre 0,001% en peso y 10% en peso, más preferentemente entre 0,1% y 5% en peso.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento cosmético que comprende la aplicación local, al nivel del cuero cabelludo o cara, de una cantidad efectiva de una composición mencionada anteriormente.

Los ejemplos siguientes se proporcionan únicamente a título ilustrativo de la presente invención y no limitativo del alcance de protección según las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

- 40 Integrador en forma de comprimido para reducir el daño por estrés oxidativo debido a los rayos solares al nivel de las estructuras de queratina.

Cada comprimido contiene:

Pantotenato de calcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg
<i>Ajuga reptans</i>	5 mg
Beta-caroteno	7,2 mg
Ubidecarenona	10,0 mg
Cinc (en forma de aminoácido quelado)	7,5 mg
Cobre (en forma de aminoácido quelado)	1,20 mg
Ácido fólico	0,30 mg

Celulosa microcristalina	17,0 mg
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico	62,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	80,0 mg
Estearato de magnesio	7,90 mg
Dióxido de silicio	1,70 mg

Ejemplo 2

Integrador dietético en forma de comprimido basado en *Ajuga*, *Boehmeria nivea* y un donante de azufre (metionina).

Cada comprimido contiene:

5

Metionina	300 mg
Pantotenato de calcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg
<i>Ajuga reptans</i>	5 mg
Cinc (en forma de aminoácido quelado)	7,5 mg
Cobre (en forma de aminoácido quelado)	1,20 mg
Manganeso (en forma de aminoácido quelado)	2,25 mg
Vitamina B6	3,0 mg
Ácido fólico	0,30 mg
Celulosa microcristalina	17,0 mg
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico	62,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	80,0 mg
Estearato de magnesio	7,90 mg
Dióxido de silicio	1,70 mg

Ejemplo 3

Integrador en forma de comprimido a base de fenilpropanoides procedentes de *Ajuga reptans*, con una actividad antienvjecimiento.

10 Cada comprimido contiene:

Pantotenato de calcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg
Fenilpropanoide A+B	2,5 mg
Cinc (en forma de aminoácido quelado)	7,5 mg
Cobre (en forma de aminoácido quelado)	1,20 mg
Ácido fólico	0,30 mg
Celulosa microcristalina	17,0 mg
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico	62,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	80,0 mg
Estearato de magnesio	7,90 mg
Dióxido de silicio	1,70 mg

Ejemplo 4

Integrador particularmente adecuado para la alopecia androgenética y el defluvio telogénico en mujeres próximas a la menopausia o durante la misma.

Cada comprimido contiene:

Pantotenato de calcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg
Isoflavonas de soja (genisteína y daidzeína)	40 mg
<i>Boehmeria nipononivea</i>	100 mg
<i>Ajuga</i>	2,5 mg
Resveratrol	0,05 mg
Cinc (en forma de aminoácido quelado)	7,5 mg
Cobre (en forma de aminoácido quelado)	1,20 mg
Ácido fólico	0,30 mg
Celulosa microcristalina	17,0 mg
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico	62,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	80,0 mg
Estearato de magnesio	7,90 mg
Dióxido de silicio	1,70 mg

5

Ejemplo 5

Integrador en forma de comprimido adecuado para la prevención de la alopecia androgenética en el varón y en la mujer.

10

Cada comprimido contiene:

Pantotenato de calcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg
<i>Boehmeria nipononivea</i>	200 mg
<i>Ajuga reptans</i>	5 mg
Quercetina	0,90 mg
Taurina	200 mg
Cinc (en forma de aminoácido quelado)	7,5 mg
Cobre (en forma de aminoácido quelado)	1,20 mg
Celulosa microcristalina	90,0 mg
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico	80,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	52,5 mg
Estearato de magnesio	7,90 mg
Dióxido de silicio	1,70 mg

Ejemplo 6

Crema dermatológica para reducir el daño a los bulbos pilosos y a la piel por exposición a los rayos U.V.

La composición comprende:

Pantotenato de calcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg
<i>Ajuga reptans</i>	20,0 mg
Macrogol cetostearyl-éter	5,0 mg
Miristato de isopropilo	4,0 mg
Propilenglicol	3,0 mg
Glicerina	3,0 mg
Vaselina blanca	11,0 mg
Alcohol cetosteárico	9,0 mg
Paraoxibenzoato de metilo	0,2 mg
Paraoxibenzoato de propilo	0,02 mg
EDTA tetrasódico	0,1 mg
Agua	Complemento hasta 100 g

Ejemplo 7

5

Loción útil para el defluvio telogénico en el varón y en la mujer para la utilización tópica:

Pantotenato de calcio	30,0 mg
d-Biotina	0,30 mg
<i>Ajuga reptans</i>	5,0 mg
Beta-glucano	0,50 mg
Fito-tocotrienoles	20 mg
Extracto de semillas de pomelo	30 mg
EDTA disódica	3,0 mg
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	30 mg
Perfume	6,0 mg
Ácido cítrico	1,5 mg
Alcohol desnaturalizado de tipo C	1,5 g
Agua	Complemento hasta 100 g

Ejemplo 8

10

Composición para la utilización tópica basada en *Ajuga*, particularmente adecuada para la acción antiinflamatoria en casos de acné y seborrea:

Pantotenato de calcio	30,0 mg
d-Biotina	0,30 mg
<i>Ajuga reptans</i>	5,0 mg
Cetearet-22, Palmeth-2	5,0 g
Triglicérido caprílico/cáprico	5,0 g
Vaselina blanca	2,0 g
Miristato de octildodecilo	3,0 g
Alcohol cetilesteárico	2,0 g

Perfume	0,20 g
Tocoferol conc.	0,05 g
2-Fenoxietanol y parabenes	0,6 g
Ciclometicona	0,05 g
Propilenglicol	3,45 g
Glicerina	3,2 g
Polímero entrecruzado de acrilatos de alquilo	0,60 g
EDTA tetrasódica	0,10 g
Aminometilpropanol	0,45 g
Agua	Complemento hasta 100 g

Ejemplo 9

- 5 Composición para la aplicación tópica en forma de una máscara improvisada que resulta útil en casos de hipertriosis.

<i>Ajuga reptans</i>	20,0 mg
<i>Boehmeria nipoonivea</i>	8 g
Trihidrocloruro de espermidina	2,0 mg
Pantotenato de calcio	30,0 mg
d-Biotina	0,30 mg
Isagel FM alginato	Complemento hasta 100 g

Ejemplo 10

- 10 Gel solar para la utilización tópica basado en *Ajuga reptans*:

<i>Ajuga</i>	20,0 mg
Pantotenato de calcio	30,0 mg
Alcohol desnaturalizado	20,0 g
EDTA disódica	0,05 g
Glicerina	2,0 g
Betaína	0,5 g
Aristoflex	1,2 g
Parsol MCX	5,0 g
Parsol 1789	3,0 g
Eusolex	3,0 g
<i>Butyrospermum parkii</i>	2,0
Trimetil-silil-amodimeticona	0,5
<i>Rosmarinum officinalis</i>	0,1 g
Caroteno conc.	0,01 g
Ciclopentaxiloxano	3,00%
Agua	Complemento hasta 100 g

Ejemplo 11

- 15 Crema dermatológica.

Cien gramos de crema contienen:

<i>Ajuga reptans</i>	0,1 g
PEG 400	20,0 g
PEG 1500	15,0 g
PEG 4000	45,0 g
Alcohol cetosteárico	2,0 g
2-Fenoxietanol	0,90 g
Glicerina	4,0 g
Parafina líquida	2,0 g
Agua desmineralizada	Complemento hasta 100 g

5 **Ejemplo 12**

Loción hidroalcohólica con *Ajuga reptans* y taurina. Una dosis de 5 ml contiene:

EDTA disódica	3,0 mg
Taurina	100,0 mg
<i>Ajuga reptans</i>	5,0 mg
Alcohol al 95%	750,0 mg
Agua desmineralizada	Complemento hasta 5,0 ml

10 **Ejemplo 13**

Loción hidroalcohólica con *Ajuga reptans*. Una dosis de 5 ml contiene:

EDTA disódica	3,0 mg
Fenilpropanoide A+B	2,5 mg
Alcohol al 95%	750,0 mg
Agua desmineralizada	Complemento hasta 5,0 ml

15 **Ejemplo 14**

Gel fisiológico para la utilización tópica con *Ajuga reptans*. Cien gramos de gel contienen:

Hidroxietilcelulosa	0,5 g
<i>Ajuga reptans</i>	0,1 g
Cloruro sódico	0,9 g
Propilenglicol	3,0 g
Imidazolidinil-urea	0,50 g
Metil-cloro-isotiazolinona	0,0009 g
Metil-isotiazolinona	0,0003 g
EDTA disódica	0,05 g
Agua desmineralizada	Complemento hasta 100 g

20 **Ejemplo 15**

Gel para iontoforesis.

Cien gramos de gel contienen:

Hidroxietilcelulosa	1,5 g
<i>Ajuga reptans</i>	0,1 g
Cloruro potásico	4,5 g
Propilenglicol	1,0 g
Imidazolidinil-urea	0,40 g
Metil-cloro-isotiazolinona	0,0009 g
Metil-isotiazolinona	0,0003 g
EDTA disódica	0,05 g
Agua desmineralizada	Complemento hasta 100 g

Ejemplo 16

5 Se analizaron los porcentajes de composición del homogeneizado de *Ajuga reptans* obtenido a partir de cultivos celulares procedentes de tejido caloso de *Ajuga reptans* cultivado en biorreactores en los que las células se habían suspendido en un medio líquido para el cultivo celular vegetal.

10 Composición:

Fracción	Contenido (% p/p)
Polisacáridos	6,89
Complejos de fenilpropanoides	0,15
Proteínas de las que son glucoproteínas:	1,71, no inferior a 20%, igual a 0,34% del total
Lípidos	0,76
Ceniza	0,31
Agua	90,19
pH	4,00

15 El agua presente en el homogeneizado se encuentra estrictamente coordinada con la glucosilación y las moléculas de polisacárido. La fracción lipídica extraída del producto liofilizado presentaba una composición interesante, que se indica en la tabla siguiente y se caracteriza principalmente por beta-sitosterol. La fracción ácida estaba principalmente constituida por ácido palmítico, ácido oleico y ácido linoleico.

Composición de esteroides	97,85 g/100 g
Colesterol	4,05 g/100 g
24-Metilcolesterol	2,92 g/100 g
Campesterol	1,52 g/100 g
Campestanol	1,00 g/100 g
Estigmasterol	0,68 g/100 g
Delta-7-campesterol	17,41 g/100 g
Beta-sitosterol	70,52 g/100 g
Sitostanol	1,67 g/100 g
Delta-5,24-Estigmastadienol	0,20 g/100 g
Delta-7-Avenasterol	0,81 g/100 g

Composición de ácidos	%p/p
Ácido caprílico	1,29
Ácido láurico	0,34
Ácido mirístico	0,61
Ácido pentadecanoico	0,36
Ácido palmítico	21,68
Ácido palmitoleico	0,47
Ácido esteárico	4,38
Ácido oleico	42,78
Ácido linoleico	17,62
Ácido linolénico	1,98
Ácido behénico	0,41
Ácido lignocético	0,74

Determinación de la humedad (a 70°C) de una muestra de homogeneizado de *Ajuga reptans* sin modificación y neutralizada con arginina al 10%

5 La determinación del nivel de humedad se llevó a cabo en un horno (modelo Memmert TV 500) a una temperatura de 70°C. Se pesaron utilizando una balanza analítica (Gibertini modelo E42) aproximadamente 10 gramos de extracto de *Ajuga reptans* en un vaso de vidrio calibrado. A continuación, se cerró herméticamente el vaso con papel de aluminio y se pesó a continuación. Después, se introdujo en un horno durante 48 horas a una temperatura de 70°C. Tras el tiempo preestablecido, se pesó nuevamente el vaso herméticamente cerrado con papel de aluminio.

10

Tipo de extracto	Humedad a 70°C (%)
Extracto de <i>Ajuga reptans</i> sin modificación	70,24
Extracto de <i>Ajuga reptans</i> neutralizado a pH 5,57	64,45

La neutralización del extracto de *Ajuga reptans* se llevó a cabo mediante la adición progresiva de una solución de arginina (al 10% (p/p)) hasta un valor de pH comprendido en el intervalo de entre 5,50 y 5,60.

15 Ejemplo 17

Formulación que incluye homogeneizado de *Ajuga reptans*

20 Un producto basado en sistemas monofásicos tales como geles y sistemas bifásicos tales como emulsiones puede producirse fácilmente debido a que el extracto de *Ajuga reptans* puede incluirse fácilmente en ambos tipos de formulación, también hasta 25% p/p. La formulación con el homogeneizado de *Ajuga reptans*, a nivel de ensayo de laboratorio, resulta, de hecho, fácil de manipular y no requiere unos medios mecánicos particulares, a menos que se encuentre a concentración elevada (superior al 40%).

25 Tolerabilidad dermatológica

El ensayo de parche realizado en voluntarios sanos confirmó que el producto no presentaba problemas relacionados con la tolerabilidad de la piel.

30 Ejemplo 18

Se llevó a cabo un estudio para determinar *in vivo* la actividad inhibidora de la 5 α -reductasa en la parte de un extracto total derivada de una estructura celular de *Ajuga reptans*.

35 El estudio se llevó a cabo determinando los niveles hemáticos de DHT (5 α -dihidrotestosterona) en ratas tras la administración del extracto a estudio. Estos niveles se compararon con niveles tanto basales como los obtenidos tras la administración de finasterido, que en la actualidad representa el inhibidor más activo del enzima 5 α -reductasa, responsable de la transformación de la testosterona en su forma más activa, la DHT.

40 Materiales y métodos

Para el estudio *in vivo* de la inhibición de la 5 α -reductasa, se utilizaron ratas Sprague-Dawley adultas macho (Charles River Italia) que presentaban un peso corporal de entre 200 y 250 g.

45 Los animales se guardaron bajo condiciones estándares: temperatura de 22/23°C, con 65% de humedad relativa, exponiéndolas a ciclos de iluminación de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad.

Se administró a las ratas una dieta estándar en forma de gránulos (dieta estándar, Charles River), con agua *ad libitum*.

50

La experimentación se llevó a cabo siguiendo los protocolos autorizados por el comité para el cuidado y utilización de animales de la Università degli Studi di Milan. Los ensayos se llevaron a cabo en las ratas, realizados a partir del plexo retroorbital, inmediatamente antes del tratamiento farmacológico y posteriormente, 3, 6 y 8 horas después de al administración.

55

La administración de las sustancias a estudio se llevó a cabo por vía oral.

En correspondencia con cada ensayo con los animales tratados, también se llevaron a cabo ensayos con animales no tratados, con el fin de determinar el nivel basal de analito. Tanto la testosterona como la DHT, de hecho, se caracterizan por una fluctuación circadiana significativa.

60

El plasma obtenido de la sangre tratada con EDTA tras la centrifugación se conservó a -20°C hasta el momento de la dosificación.

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de DHT (dihidrotestosterona) con un kit comercial (DSL, Chematil, Angri, SA) tras la extracción de las muestras.

5 Todas las muestras de un conjunto experimental se dosificaron juntas para reducir la variabilidad interanalítica.

Resultados

Se indican los resultados en la tabla, a continuación.

10

Tabla 1: concentraciones séricas de DHT (pg/ml) tras la administración *in vivo* en ratas

Basal			Finastérido, 1 mg			Finastérido, 5 mg			Ajuga, 5 mg		
			3 h	6 h	8 h	3 h	6 h	8 h	3 h	6 h	8 h
345,4	397,1	720,8	298,1	404,1	706,7	217,1	103,6	201,6	222,4	80,4	78,5
266,4	162,7	350,4	505,3	565,0	140,1	618,6	54,4	108,8	101,1	54,9	59,3
474,2	273,0	824,5	300,0	379,6	503,9	151,2	60,7	745,4	177,8	68,8	62,5
290,8	195,6	615,7	569,6	592,1	530,1	641,0	49,7	576,6	146,4	120,7	125,0
89,8	138,1	62,5	404,6	148,5	173,1	924,2	128,3	250,9	85,2	58,7	62,5
191,8	434,4	114,5	530,0	420,1	110,0	569,4	176,9	300,1	141,6	117,4	49,1
337,1	673,6	46,4					81,2				
88,6	345,0	905,3					205,2				
102,7	581,6	63,7									
62,5	867,6	164,9									
91,9	506,4	1165,9									
171,5	206,2	389,5									
124,0	152,0	100,5									
	n =	39	6	6	6	6	8	6	6	6	6
media		335,7	434,6	418,2	360,6	520,2	107,5	363,9	145,7	83,5	72,8
Error estándar		44,4	48,3	64,9	102,6	118,0	20,6	99,8	20,5	11,8	11,1

15 La representación gráfica de la tendencia de la concentración de DHT tras la administración se representa en la figura 2 adjunta.

Las reducciones de las concentraciones de DHT fueron estadísticamente significativas.

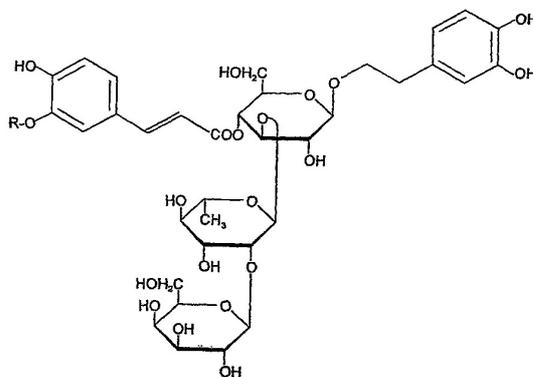
20 Ajuga 6 horas frente a basal, $p < 0,03$,

Ajuga 8 horas frente a basal, $p < 0,02$.

25 Tal como puede observarse a partir de los datos y el gráfico, la concentración de DHT ya se encontraba reducida tras las primeras tres horas, alcanzando, a las 6 horas, los mismos niveles que los obtenidos con la administración de 5 mg de finastérido. El extracto total de *Ajuga reptans* mostró, por lo tanto, una capacidad inhibitoria de la 5α -reductasas comparable a la del finastérido, aunque más rápida y de mayor duración que la del finastérido. Ocho horas después del tratamiento la DHT se había incrementado hasta volver a los niveles basales.

REIVINDICACIONES

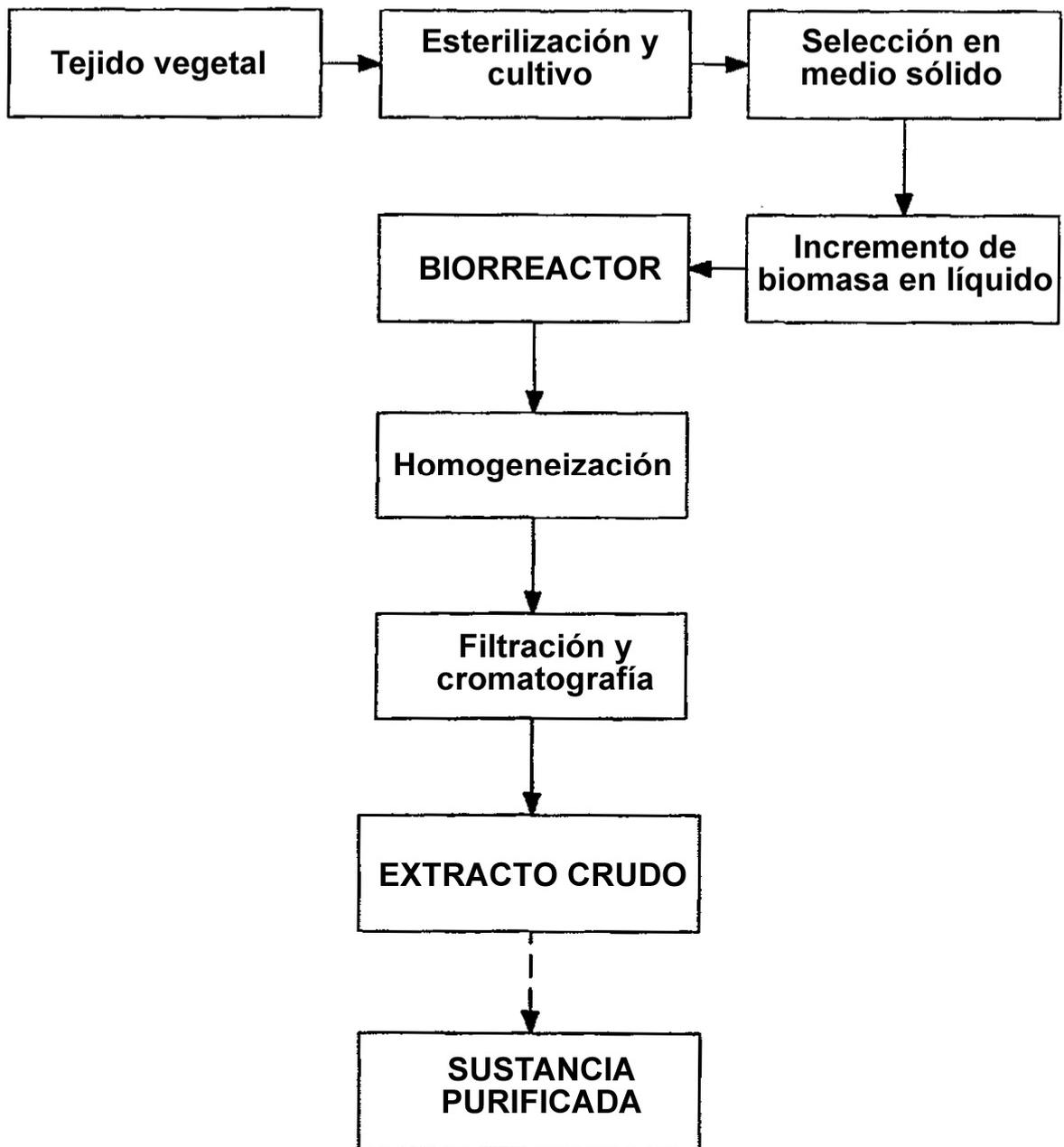
- 5 1. Utilización de un glucósido fenilpropanoide extraído de una planta de *Ajuga reptans*, siendo dicho fenilpropanoide seleccionado de entre fenilpropanoide A, fenilpropanoide B y mezclas de los mismos, que presenta la fórmula siguiente:



R=H: Fenilpropanoide A $C_{36}H_{46}O_{20}$ p.m. = 786,738
 R=CH₃: Fenilpropanoide B $C_{36}H_{48}O_{20}$ p.m. = 800,765

- 10 para la producción de una composición para prevenir o tratar terapéuticamente la caída del cabello.
2. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicho fenilpropanoide es el fenilpropanoide A.
3. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para la producción de una composición para la
 15 prevención o el tratamiento terapéuticos de la alopecia androgenética y el defluvio telogénico.
4. Utilización de un homogeneizado de células completas de *Ajuga reptans* obtenido mediante un procedimiento que comprende el cultivo vegetal de las líneas celulares procedentes de un explante de tejido de dicha planta, para la
 20 producción de una composición con una acción inhibitora de la 5 α -reductasa.
5. Utilización de un extracto purificado de *Ajuga reptans* que comprende una mezcla de fenilpropanoides con un título igual o superior a 50% en peso de glucósido, extraído mediante un procedimiento que comprende el cultivo vegetal de líneas celulares procedentes de un explante de tejido de dicha planta, para la producción de una
 25 composición con una acción inhibitora de la 5 α -reductasa.
6. Utilización de los fenilpropanoides extraídos de una planta de *Ajuga reptans* mediante un procedimiento que comprende el cultivo vegetal de las líneas celulares procedentes de un explante de tejido de dicha planta, en la que dichos fenilpropanoides comprenden el fenilpropanoide A con un título igual o superior a 90%, para la producción de
 30 una composición con una acción inhibitora de la 5 α -reductasa.
7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en la que dicha composición está destinada al tratamiento de la caída del cabello o el acné.
8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en la que dicho tejido es el tejido calloso de *Ajuga
 35 reptans*.
9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, que comprende la transferencia de líneas celulares de *Ajuga reptans* a un medio líquido en un biorreactor.
10. Utilización según la reivindicación 9, en la que tras el cultivo en un biorreactor, las células se someten a
 40 homogeneización y filtración con el fin de obtener un extracto crudo.
11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, que comprende triturar y filtrar las células vegetales cultivadas y extraer para fenilpropanoides el filtrado en una resina de afinidad.
- 45 12. Utilización según la reivindicación 11, que comprende la elución del filtrado con una solución hidroalcohólica.

Fig. 1



DHT plasmática

Fig. 2

