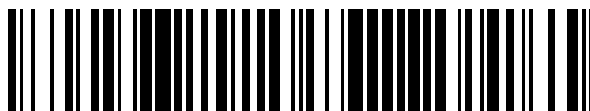


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 367**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2008 E 08735813 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 2142202**

54 Título: **Extracto de Cleome spinosa para su utilización en preparaciones farmacéuticas y composiciones cosméticas**

30 Prioridad:

05.04.2007 FR 0754329

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

01.04.2014

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE DERMO-COSMÉTIQUE (100.0%)
45, PLACE ABEL-GANCE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:

**BELLE, RENÉ y
BELAUBRE, FRANÇOISE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 452 367 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

Extracto de *Cleome spinosa* para su utilización en preparaciones farmacéuticas y composiciones cosméticas.

- 5 La presente invención se refiere al campo general de las preparaciones farmacéuticas o cosméticas que tratan la caída del cabello.

10 *Cleome spinosa* Jacq., que tiene como sinónimo *Cleome hassleriana* Chodi, es una herbácea de la familia de las *Capparidaceae*, y es originaria del Sureste de Brasil y de Argentina. Se cultiva muy ampliamente como planta ornamental, y numerosos cultivares adornan medianas y rotondas de nuestras ciudades durante el verano desde finales de junio hasta septiembre.

A veces se denomina comúnmente "flor araña".

- 15 El nombre del género CLEOME tendría como origen etimológico la palabra griega Kleos, que significa "Gloria".

El género *Cleome* comprende unas herbáceas de temporada, sub-arbustos, y raramente lianas. Pueden ser inermes o estar armadas con estípulas espinosas, los tallos y las hojas son frecuentemente pubescentes con unos pelos glandulares, de olor fuerte.

20 Las hojas son alternas, con 3 a 9 foliolos digitados sobre un pecíolo alargado, o unifoliadas y después sésiles.

Las flores, bisexuadas, están agrupadas en racimos o solitarios axilares. Son generalmente zigomorfas y están compuestas por 4 sépalos libres, 4 pétalos espatulados, con disco nectarífero. Los estambres, en número de 6, son exertos.

25 El fruto cilíndrico es un silicua dehiscente por 2 valvas que se separan del replum (o falso tabique) para liberar unas semillas numerosas, reniformes o menos esféricas.

- 30 El género comprende aproximadamente 80 especies neotropicales, de las cuales 19 están en Venezuela.

La especie *Cleome spinosa* Jacq. se diferencia de las otras especies por las mayores dimensiones de sus órganos fructíferos: ginóforo de 20 hasta 50 mm (contra 2 a 9 mm), flores grandes con pétalos de 10 a 25 mm de largo, blancos o teñidos de púrpura, estambres púrpura. Las hojas tienen de 5 a 7 foliolos.

35 La *Cleome spinosa* Jacq. es una planta de temporada que se eleva de 1 a 2 m de altura, glandulosa, viscosa, muy espinosa. Las flores florecen en verano, con pétalos más cortos que los estambres. El ginóforo separa los estambres del disco. El fruto lineal se eleva de 6 a 12 cm de longitud.

- 40 El aceite de las semillas, rico en glucosinolatos, se utiliza en medicina empírica contra los dolores de oídos y otras enfermedades.

Las partes aéreas no son objeto de utilización en medicina tradicional. Por el contrario, la planta se utiliza ampliamente como planta ornamental.

45 La *Cleome spinosa* ha sido objeto de muy pocos estudios científicos, tanto en el plano químico como farmacológico. Se ha descrito una actividad de la *Cleome spinosa* como inhibidor de la colagenasa, así como su utilización como "anti-envejecimiento" (JP2001181129).

- 50 Dwight O. *et al.* han trabajado en el plano fitoquímico sobre las partes aéreas de la *Cleome spinosa* (Dwight *et al.*, J. Nat. Prod. 2004, 67, 179-183). Describen así además una flavona, la flindulatina, cinco nuevos cembranos que pertenecen a la familia de los diterpenos, denominados cleospinol A, B, C, D y el éster 3'-hidroxi-iso-pentano-10-oato de cleospinol A.

- 55 Las semillas fueron ya objeto de un estudio que describe la presencia de glucosinolatos, en particular de glucocaparina [Pagani K. *et al.*, Il Farmaco, Ed. Prat. 22, 553 (1967)].

60 De manera inesperada y sorprendente, la solicitante ha puesto en evidencia la utilización de un extracto de *Cleome spinosa* como principio activo para la preparación de una composición farmacéutica o cosmética destinada a prolongar el crecimiento de folículos pilosos.

La presente invención se define en las reivindicaciones.

65 La presente invención se basa en un extracto de *Cleome spinosa* como principio activo de una composición farmacéutica para su utilización para el tratamiento de los trastornos capilares, así como a un procedimiento cosmético para prolongar el crecimiento de folículo piloso, caracterizado porque implica la utilización por vía tópica u

oral de un extracto de *Cleome spinosa*.

Se describe el extracto de *Cleome spinosa* que presenta un contenido global en azufre comprendido entre 0,05 g y 5 g por 100 g de materia seca del extracto.

Dicho extracto de *Cleome spinosa* puede contener unos aminoácidos azufrados, en particular la cistina y la metionina.

Dicho extracto puede contener de 0,01 g a 1 g de cistina por 100 g de materia seca del extracto.

Dicho extracto puede contener de 0,001 g a 0,1 de metionina por 100 g de materia seca del extracto.

Se describen también unas composiciones cosméticas tópicas u orales que contienen dicho extracto de *Cleome spinosa*.

El cabello comprende: el tallo piloso (compuesto esencialmente por una proteína azufrada, "la queratina", y por pigmentos, "la melanina", que determinan su color); y el bulbo piloso (raíz misma del cabello) rodeado de la zona "peribulbar" en el que se encuentran en particular los vasos sanguíneos que transmiten todos los elementos nutritivos esenciales.

El cabello no crece continuamente, sino según un ciclo de crecimiento piloso dividido en 3 fases. Se suceden las fases de crecimiento (fase anágena), de regresión (fase catágena) y de reposo (fase telógena). Durante esta última fase, el cabello es reemplazado progresivamente por un nuevo cabello anágeno procedente del mismo folículo. El cabello nativo provocará la caída del cabello maduro.

La caída del cabello, -difusa o localizada-, como trastorno capilar, se caracteriza por el aumento del número de cabello en fase "catágena".

La solicitante ha mostrado que un extracto de *Cleome spinosa* estimula la elongación del tallo piloso.

En el marco de la presente invención, el extracto de *Cleome spinosa* mantiene y prolonga la fase anágena del ciclo descrito anteriormente. Durante esta fase de crecimiento, el cabello se forma y crece mediante una división de las células del folículo piloso. El folículo es entonces implantado en el tejido hipodérmico.

La fase anágena es primordial para la elongación del tallo piloso del cabello.

La composición según la presente invención destinada a estimular y prolongar el crecimiento de folículos pilosos comprende un extracto de *Cleome spinosa* como principio activo.

En el marco de la presente invención, se entiende por trastornos capilares cualquier modificación que afecta a la estructura o el funcionamiento del folículo piloso. Más particularmente, por trastornos capilares, se entiende cualquier perturbación biológica que conlleva la pérdida ocasional o prolongada del cabello. Los trastornos capilares pueden ser de origen ocasional o instalado.

Los trastornos capilares pueden tener diferentes causas de origen interno o externo. Por origen interno, se entiende cualquier perturbación que afecta a los procesos biológicos implicados en el crecimiento y el mantenimiento del cabello. Se citará por ejemplo el desajuste sebáceo, la amplificación enzimática de las 5-alfa-reductasas (desajuste hormonal), la inflamación, las modificaciones estructurales del colágeno, la intervención de los factores de crecimiento, factores nerviosos o factores vasculares y el componente genético.

Por origen externo, se entiende la incidencia de la flora local del cuero cabelludo, la acción de agentes químicos (coloraciones, permanentes, quimioterapias), la contaminación o la higiene de vida.

Todos estos trastornos de origen interno o externo que afectan al cuero cabelludo tienen como consecuencia directa la perturbación y la modificación del ciclo piloso, que conduce a diferentes formas de alopecias. El término de alopecia resume el conjunto de las patologías que afectan al folículo piloso y al ciclo de crecimiento del tallo piloso y que tiene como consecuencia la pérdida ocasional y reversible, o la caída definitiva de todo o parte del cabello. Se citarán los dos tipos de alopecias más extendidos, la alopecia areata y la alopecia androgénica o crónica.

Mediante la expresión "extracto de *Cleome spinosa*", se entiende, en el sentido de la presente invención, un extracto de *Cleome spinosa* que contiene preferentemente un contenido total en azufre comprendido entre 0,05 g y 5 g por 100 g de materia seca del extracto.

El extracto de *Cleome spinosa* se caracteriza químicamente por su contenido en azufre, que adopta la forma de aminoácidos azufrados como la cistina y la metionina. El azufre total determinado después de la mineralización y determinado por la emisión de plasma presenta unos contenidos que varían según los disolventes y las condiciones

de extracción de 0,05 g a 5 g por 100 g de materia seca del extracto. La cistina puede ser determinada por cromatografía líquida de alto rendimiento, sus contenidos varían también según las condiciones de extracción de 0,01 g a 1 g por 100 g de materia seca del extracto. Los contenidos en metionina son más bajos, varían según las condiciones de extracción de 0,001 g a 0,1 g por 100 g de materia seca.

5 De manera ventajosa, el extracto de *Cleome spinosa* según la presente invención se obtiene a partir de las hojas, flores, frutos, tallos y raíces de *Cleome spinosa*; y preferentemente de las partes aéreas florecidas secas.

10 La presente invención se refiere a la utilización de dicho extracto como principio activo para la preparación de una composición farmacéutica destinada a prolongar el crecimiento de los folículos pilosos.

Preferentemente, la composición farmacéutica o cosmética según la presente invención comprende una cantidad de extracto seco de *Cleome spinosa*, a título de principio activo, comprendida entre 5 mg y 1 g por 100 g de dicha composición.

15 Ventajosamente, dicha cantidad de extracto seco de *Cleome spinosa* está comprendida entre 10 mg y 500 mg por 100 g de composición farmacéutica o cosmética. De manera aún más ventajosa, dicha cantidad de extracto seco de *Cleome spinosa* está comprendida entre 20 mg y 100 mg por 100 g de composición.

20 En el sentido de la presente invención, el extracto de *Cleome spinosa* actúa como principio activo para estimular y prolongar el crecimiento de folículos pilosos.

25 El extracto según la presente invención favorece el desarrollo del tallo piloso, mejora la adición de los elementos que entran en la constitución del cabello, favorece el mantenimiento del cabello muy próximo al tejido subcutáneo que caracteriza la fase anágena.

La fase de crecimiento activa (fase anágena) se encuentra mejorada y prolongada.

30 La composición según la presente invención puede contener además otros activos bien conocidos por el experto en la materia, para el tratamiento anticáida del cabello: se citará de manera no limitativa: un extracto de quinquina (documento FR 2 853 245), el minoxidil o 2,4-diamino-6-piperidinopirimidin-3-óxido, unas vitaminas tales como las vitaminas A, E, B5, B6, C, H, PP, unos oligoelementos tales como el zinc, el cobre, el magnesio, el silicio, etc., unos derivados proteicos tales como los péptidos, los aminoácidos azufrados (del tipo metionina, cistina, cisteína o derivados), unos aceites esenciales o unos extractos de origen vegetal de naturaleza lipófila o hidrófila, cuya lista no es limitativa, unos agentes antifúngicos tales como la piroctonolamina, los derivados undecilénicos, la ciclopiroxolamina, o unas moléculas de síntesis química conocidas por su acción específica a nivel de los receptores androgénicos, o sobre la síntesis o la expresión de las 5- α -reductasas.

40 Por último, dicha preparación puede también contener unos excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración por vía oral o por vía tópica.

Dicha composición se presenta preferentemente en forma tópica u oral; y aún más preferentemente en forma tópica.

45 Ventajosamente, la forma tópica se selecciona de entre el grupo constituido por un champú, por un gel, por una loción, por una espuma, por un spray, por una crema. Esta composición puede también presentarse en forma oral, tal como una cápsula, un comprimido, una cápsula blanda, un polvo para suspensiones bebibles.

50 En un modo de realización particular de la invención, la composición según la presente invención se puede utilizar como complemento alimenticio o como composición dietética para prolongar el crecimiento de folículos pilosos.

Dicho extracto de *Cleome spinosa* según la presente invención se puede obtener de la siguiente manera:

- trituración de las partes aéreas florecidas secas (hojas y/o flores y/o frutos y/o tallos) de *Cleome spinosa*;
- 55 - por lo menos una extracción mediante un disolvente que puede ser agua, un alcohol de C₁ a C₄, una cetona (metiletilcetona, dimetilcetona, metilisobutilcetona), un éster (acetato de etilo, acetato de isopropilo) y una mezcla en cualquier proporción miscible de estos disolventes.

60 La extracción se realiza en una proporción planta/disolvente comprendida entre aproximadamente 1/1 y 1/20, y puede ser renovada 2 a 3 veces. La temperatura de extracción puede ser igual a la temperatura ambiente, hasta la temperatura de ebullición del disolvente de extracción.

65 La duración de la extracción puede variar de 30 minutos a 72 horas y se puede realizar tanto de manera estática como bajo agitación: separación sólido/líquido mediante técnicas conocidas por el experto en la materia. Puede tratarse de una operación de filtración o de centrifugación, por ejemplo.

La solución obtenida puede ser utilizada como tal si el disolvente de utilización es compatible con su utilización. Puede también ser más o menos concentrada hasta la obtención de un extracto seco. Asimismo, se puede utilizar la solución concentrada.

5 Un tratamiento de decoloración se puede llevar a cabo añadiendo a la solución extraída, concentrada o no, un soporte absorbente como el carbón activo o una resina absorbente. Durante la etapa de secado, se puede añadir un soporte en las proporciones másicas con respecto a la materia prima extraída, que puede variar del 1 al 50%. El soporte puede ser una maltodextrina, un azúcar como la lactosa o la sílice. Durante la etapa de concentración, se puede añadir asimismo un disolvente de alto punto de ebullición, como la glicerina, el propilenglicol, el butilenglicol, el hexilenglicol. El extracto de *Cleome spinosa* se solubiliza entonces en este nuevo disolvente.

Las preparaciones y las composiciones siguientes se citan a título de ejemplos ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN DEL EXTRACTO VEGETAL

Ejemplo 1

Se extraen 100 kg de partes aéreas florecidas secas y trituradas de *Cleome spinosa* con 1500 kg de alcohol al 95% (v/v) bajo agitación a reflujo durante 1 hora. Después del enfriamiento, la solución extraída se recupera por filtración.

A esta solución, se añaden 15 kg de carbón activo y se lleva a reflujo durante 20 minutos. El carbón se retira mediante filtración. Se obtiene así una solución límpida amarillo claro. Esta solución se concentra y después se seca. Se obtienen 10 kg de extracto seco. Su contenido en azufre total es de 0,5 g por 100 g de materia seca, en cistina de 0,1 g por 100 g de materia seca y en metionina de 0,015 g por 100 g de materia seca.

Ejemplo 2

Se extraen 10 kg de partes aéreas florecidas secas y trituradas de *Cleome spinosa* con 70 kg de alcohol al 30% (v/v) bajo reflujo durante 2 horas y bajo agitación. Una vez recogida la solución después de la filtración, el fármaco se extrae de nuevo en las mismas condiciones que anteriormente, con 70 kg de alcohol al 30% (v/v). Las soluciones obtenidas se juntan. Se obtienen así 120 kg de un extracto líquido amarillo oscuro. El contenido en azufre total es de 1 g por 100 g de materia seca del extracto líquido, en cistina de 0,2 g para 100 g y de 0,02 g para 100 g en metionina.

Ejemplo 3

Se extrae 1 kg de partes aéreas florecidas secas y trituradas de *Cleome spinosa* con 10 litros de agua a 80°C durante 5 horas y bajo agitación. La solución obtenida por filtración se concentra hasta 2 litros, se añaden entonces 2 l de propilenglicol y se filtra. Se obtienen así 4 litros de un extracto líquido marrón claro. Para 100 g de materia seca de este extracto, la cantidad de azufre total es de 1 g, en cistina de 0,2 g y en metionina de 0,02 g.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN COSMÉTICA

Ejemplo 4: loción anticaída

Compuesto	Cantidad (/ 100g)
Extracto seco de <i>Cleome spinosa</i>	20 mg a 100 mg
Extracto de quinquina	3 g a 6 g
Alcohol etílico al 96%	cs
Hexilenglicol	2,5%
Vitamina PP	1%
Vitamina H	0,003%
Ácido beta-glicirretínico	0,3%
Decametilciclopentasiloxano	cs
Agua purificada	csp 100 g

EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA

Estudio del efecto de un extracto de *Cleome spinosa* en el crecimiento de folículos pilosos humanos en cultivo.

La exploración del impacto de diferentes factores en el crecimiento piloso se puede estudiar tanto *in vivo* como *in vitro*. El establecimiento de modelos de cultivo simplificados representativos de todos los aspectos del comportamiento del folículo piloso *in vivo* es una etapa indispensable para la optimización de las evaluaciones de los productos anticaída.

El cultivo de folículo piloso aislado fue desarrollado por Philpott *et al.* en 1990. Demostró un crecimiento de los

folículos durante 10 días.

5 Varios equipos han utilizado después unas variantes de este moldeo por la adición de factores de crecimiento o de otras entidades moleculares implicadas en los mecanismos de control del crecimiento piloso: Buhl AI *et al.* J Invest Dermatol, 1992, Marzo, 98 (3): 315-319; Harmon CS *et al.*, Lymphokine Cytokine Res., 1993, Agosto, 12 (4): 197-203; Philpott MP *et al.*, J Dermatol Sci. 1994, Jul., 7 supl.: 573-78.

10 El extracto de *Cleome spinosa* obtenido según el ejemplo 1 se evaluó sobre el crecimiento directo de folículos pilosos enteros de cueros cabelludos humanos *ex vivo* durante 14 días de cultivo. El minoxidil, molécula de referencia, se llevó a cabo en paralelo.

Los folículos pilosos proceden de cueros cabelludos humanos que provienen del servicio de cirugía plástica de los hospitales o de las clínicas (dos donantes).

15 La piel se afeita y después se lava en 6 baños de antibióticos. Los folículos en fase anágena, reconocibles por estar muy vascularizados, son después aislados de la piel bajo lupa binocular y liberados de la grasa.

20 Después, se incuban a 37°C en cajas de cultivo de 24 pocillos en un medio de cultivo adecuado, que contiene los productos a ensayar.

El crecimiento del tallo de los folículos pilosos se mide con la ayuda de papel milimetrado bajo lupa binocular en los días 0, 4, 5, 7, 9, 12 o 14.

25 La determinación de los porcentajes de crecimiento y de actividad del extracto hidroalcohólico de *Cleome spinosa* se ha realizado después de 4 o 5, 7 u 8, 12 y 14 días de tratamiento de los folículos pilosos en comparación con unos folículos control no tratados.

Se anotan:

30 Tx el tiempo x después del tratamiento
T₀ el tiempo 0 al principio del tratamiento

El porcentaje de crecimiento es igual a

35
$$\frac{(\text{medición } T_x - \text{medición } T_0)}{\text{medición } T_0} \times 100$$

La actividad del tratamiento se calcula de la manera siguiente:

40
$$\frac{[(\text{medición tratada } T_x - \text{medición tratada } T_0) - (\text{medición control } T_x - \text{medición control } T_0)]}{(\text{medición control } T_x - \text{medición control } T_0)} \times 100$$

Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

	% de actividad			
	D4/D5	D8/D7	D12	D14
Minoxidil	55	41	21	17
Extracto de <i>Cleome spinosa</i>				
10 µg/ml	40	25	38	48
1 µg/ml	27	34	22	23
0,1 µg/ml	65	31	31	32

45 Se observa una estimulación del crecimiento de los folículos pilosos humanos en cultivo para todas las concentraciones ensayadas del extracto de *Cleome spinosa*.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Extracto de *Cleome spinosa* como principio activo de una composición farmacéutica para su utilización para el tratamiento de los trastornos capilares.
2. Extracto para su utilización según la reivindicación 1, caracterizado porque contiene de 0,01 g a 1 g de cistina para 100 g de materia seca.
- 10 3. Extracto para su utilización según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque contiene de 0,001 g a 0,1 g de metionina por 100 g de materia seca.
4. Extracto para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque está presente en la composición a razón de una cantidad comprendida entre 5 mg y 1 g por 100 g de dicha composición.
- 15 5. Extracto para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque está presente en la composición a razón de una cantidad comprendida entre 10 mg y 500 mg por 100 g de dicha composición.
- 20 6. Extracto para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque está presente en la composición a razón de una cantidad comprendida entre 20 mg y 100 mg por 100 g de dicha composición.
- 25 7. Extracto para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque está presente en la composición a los lados de uno o varios principio(s) activo(s) seleccionado(s) de entre un extracto de quinquina, el minoxidil o 2,4-diamino-6-piperidinopirimidin-3-óxido, unas vitaminas tales como las vitaminas A, E, B5, B6, C, H, PP, unos oligoelementos tales como el zinc, el cobre, el magnesio, el silicio, unos derivados proteicos tales como los péptidos, los aminoácidos azufrados del tipo metionina, cistina, cisteína o derivados, unos aceites esenciales o unos extractos de origen vegetal de naturaleza lipófila o hidrófila, unos agentes antifúngicos, tales como la piroctonolamina, los derivados undecilénicos, la ciclopiroxolamina.
- 30 8. Extracto para su utilización según la reivindicación 7, caracterizado porque está presente en la composición en combinación con un extracto de quinquina.
- 35 9. Procedimiento cosmético para prolongar el crecimiento de folículos pilosos, caracterizado porque implica la utilización por vía tópica u oral de un extracto de *Cleome spinosa*.