

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 931**

51 Int. Cl.:

A61P 17/14 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/63 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2009 E 09154179 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2119475**

54 Título: **Composición que contiene la asociación de 2,4-diaminopirimidina 3-N-óxido y madecasósido y/o terminolósido; utilización de la asociación para inducir y/o estimular el crecimiento de estas fibras queratínicas humanas y/o frenar su caída**

30 Prioridad:

28.03.2008 FR 0852008

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

30.09.2016

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)
14, rue Royale
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**MEZURE, PATRICIA;
ROUGIER, ANDRÉ y
MAHE, VÉRONIQUE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 584 931 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

- 5 Composición que contiene la asociación de 2,4-diaminopirimidina 3-N-óxido y madecasósido y/o terminolósido; utilización de la asociación para inducir y/o estimular el crecimiento de estas fibras queratínicas humanas y/o frenar su caída
- Campo de la invención
- 10 La invención tiene por objeto una composición de cuidado de las fibras queratínicas humanas y en particular destinada a disminuir o frenar su caída y/o inducir y/o estimular su crecimiento y/o aumentar su densidad, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos:
- a) el 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido y/o una de sus sales y/o uno de sus hidratos, y
- 15 b) un compuesto o una mezcla del compuesto de la fórmula (II) o bien un extracto de *Centella Asiatica* que comprende dicho o dichos compuestos.
- Se refiere, además, a un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a estimular el crecimiento de estas fibras queratínicas humanas y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad, así como a la utilización de dicha asociación para inducir y/o estimular el crecimiento de estas fibras queratínicas y/o frenar su caída.
- 20 Las fibras queratínicas humanas a las que se aplica la invención son en particular el cabello, las cejas, las pestañas, los pelos de la barba, del bigote y los pelos púbicos. Más especialmente, la invención se aplica al cabello y/o a las pestañas humanas.
- 25 En el ser humano, el crecimiento del cabello y su renovación se determinan principalmente por la actividad de los folículos pilosos y de su entorno dermo-epidérmico. Su actividad es cíclica y comprende esencialmente tres fases, a saber la fase anágena, la fase catágena y la fase telógena.
- 30 A la fase anágena (fase activa o fase de crecimiento), que dura varios años y durante la cual el cabello se alarga, le sigue una fase catágena muy corta y transitoria que dura algunas semanas. Durante esta fase, el cabello es sometido a una evolución, el folículo se atrofia y su implantación dérmica aparece cada vez más alta.
- 35 La fase final, que dura algunos meses, corresponde a una fase de reposo, denominada fase telógena. Al final de este periodo de reposo, los cabellos caen y empieza otro ciclo.
- La cabellera se renueva por lo tanto permanentemente, y sobre los 150000 cabellos aproximadamente que comprende una cabellera, en cada momento, un 10% de ellos aproximadamente están en reposo y por lo tanto serán sustituidos en algunos meses.
- 40 La bibliografía menciona numerosas razones que provocan la caída precoz del cabello; en particular esta caída precoz aparece en sujetos predispuestos genéticamente y afecta en particular a los hombres. Se trata más particularmente de la alopecia androgenética o androgénica, o también andrógeno-genética.
- 45 Esta alopecia se debe esencialmente a una perturbación de la renovación capilar que provoca, en primer lugar, la aceleración de la frecuencia de los ciclos dependiendo de la calidad del cabello y, después, de su cantidad. Se produce un empobrecimiento progresivo de la cabellera por regresión del cabello denominados "terminales" en la fase de pelusa. Existen zonas afectadas con más preferencia; en particular en el hombre, los lóbulos temporales o frontales, así como la parte superior del occipital, mientras que en las mujeres se constata más bien una alopecia difusa del vertex.
- 50 Otras causas pueden provocar una importante caída, temporal o definitiva, del cabello. Puede tratarse de caída y de alteración del cabello después de un embarazo (post-parto), durante estados de desnutrición o de desequilibrios alimenticios o también durante estados de astenia o de disfuncionamiento hormonal, como puede ser el caso durante o después de la menopausia. Puede tratarse también de caída o alteraciones del cabello en relación con fenómenos estacionales.
- 55 Técnica anterior de la invención
- 60 Se busca desde hace numerosos años, en particular en la industria cosmética, unas composiciones que permitan suprimir o reducir el efecto de la alopecia, y en particular inducir o estimular el crecimiento del cabello y/o de algunos pelos y/o reducir o retrasar su caída.
- 65 Se conoce por la patente EP540629B1 el 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido como activo destinado al tratamiento cosmético por aplicación tópica de la caída del cabello. Su eficacia sigue siendo, no obstante, limitada.

En las solicitudes EP277455, FR2606634, JP-7010722, se sabe que los extractos de *Centella asiatica* son conocidos como activos para la prevención de la caída del cabello y/o el crecimiento del cabello. En la solicitud WO 2005/123032, se ha propuesto ya utilizar una asociación de un extracto de *Centella Asiatica*, de extracto de café y de antioxidante en composiciones destinadas a la prevención de la caída del cabello y/o el recrecimiento del cabello. Su eficacia sigue siendo, no obstante, limitada.

Por otro lado, la solicitud WO2004/062678 describe un extracto de *Centella Asiatica* rico en madecasósido y en terminolósido y su utilización en la regulación de los mecanismos inflamatorios.

La solicitante ha descubierto, de manera sorprendente, durante sus investigaciones, que la asociación del 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido y/o una de sus sales de ácido orgánico o mineral y/o uno de sus hidratos y de un compuesto o de una mezcla del compuesto de la fórmula (II), que se definirá más adelante, o bien de un extracto de *Centella Asiatica* que comprende dicho o dichos compuestos de la fórmula (II), conducía a una eficacia anticaida sustancialmente más importante con respecto a cada uno de los activos utilizados solos.

Descripción de la invención

La invención tiene por objeto una composición destinada a mejorar el estado de las fibras queratínicas humanas que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable:

a) el 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido y/o una de sus sales de ácido orgánico o mineral y/o uno de sus hidratos, y

b) un compuesto o una mezcla de compuestos de la fórmula (II), o bien un extracto de *Centella Asiatica* que comprende un compuesto o una mezcla de compuestos de la fórmula (II).

La invención se refiere también a la utilización cosmética de la asociación de a) el 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido y/o una de sus sales de ácido orgánico o mineral y/o uno de sus hidratos y b) de un compuesto o una mezcla de compuestos de la fórmula (II) o bien de un extracto de *Centella Asiatica* que comprende un compuesto o una mezcla de compuestos de la fórmula (II), en una composición para el cuidado de las fibras queratínicas humanas, con el objetivo de inducir y/o estimular el crecimiento de dichas fibras y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad.

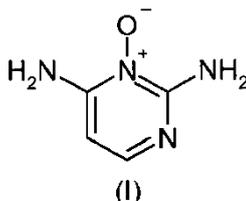
Por aumentar la densidad de las fibras queratínicas humanas, y en particular la densidad capilar, se entiende aumentar el número de fibras queratínicas, en particular de cabellos, por cm² de piel, tal como el cuero cabelludo. Así, esta composición permite mantener en buen estado la cabellera y/o luchar contra la caída natural del cabello, en particular de los hombres.

En particular, la invención se refiere a la utilización cosmética de dicha asociación en una composición de cuidado capilar para tratar la alopecia de origen natural y en particular la alopecia androgénica o andro-crono-genética.

La presente invención tiene también por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de las fibras queratínicas humanas y/o del cuero cabelludo, destinado a estimular el crecimiento de dichas fibras, en particular el cabello y algunos pelos de seres humanos como las pestañas, y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad, caracterizado por que consiste en aplicar sobre estas fibras y/o el cuero cabelludo, una composición cosmética tal como se ha definido anteriormente, en dejar ésta en contacto con estas fibras queratínicas y/o con el cuero cabelludo, y eventualmente en aclarar estas fibras queratínicas y/o el cuero cabelludo.

Este procedimiento de tratamiento presenta bien las características de un procedimiento cosmético en la medida en la que permite mejorar la estética de las fibras queratínicas humanas, y en particular del cabello, y de las pestañas de seres humanos dándolas un mayor vigor y un aspecto mejorado. Además, puede ser utilizado diariamente durante varios meses.

El 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido (o aminexil) responde a la fórmula (I) siguiente:



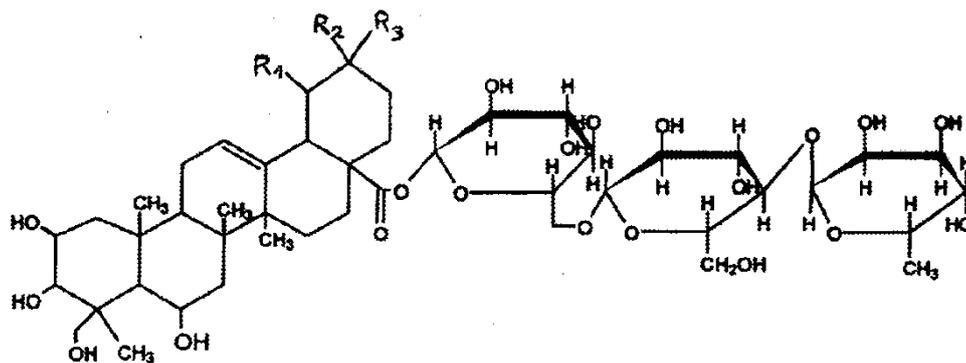
Entre las sales de ácido orgánico o mineral utilizables, se pueden citar, en particular, los clorhidrato, sulfato, citrato, acetato.

A título de hidrato, se citará en particular el monohidrato.

Preferentemente, se utilizará el producto no salificado en forma de monohidrato.

El 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido o una de sus sales y/o hidratos puede ser utilizado, para una aplicación tópica sobre el cuero cabelludo y el cabello humanos, en una cantidad que va preferiblemente del 0,001% al 5% del peso total de la composición, y más preferiblemente en una cantidad que representa del 0,01% al 5% del peso total de la composición, y aún más preferiblemente del 0,1% al 5%.

El o los compuestos de la fórmula (II) conformes a la invención responden a la fórmula siguiente:



(II)

En la que $R_1 = H$ o $-CH_3$; $R_2 = H$ o $-CH_3$; $R_3 = -CH_3$, no siendo R_1 y R_2 simultáneamente H , o bien un extracto de *Centella Asiatica* que comprende el compuesto o la mezcla de compuestos de la fórmula (II).

Los compuestos de la fórmula (II) preferidos son el madecasósido (compuesto de la fórmula (II) con $R_1 = R_3 = -CH_3$ y $R_2 = H$) y el terminolósido (compuesto de la fórmula (II) con $R_1 = H$ y $R_2 = R_3 = -CH_3$).

Estos compuestos de la fórmula (II), y en particular sus mezclas, pueden ser extraídos en particular de *Centella Asiatica*, según el procedimiento descrito en la solicitud WO 2004/062678.

Según un modo preferido de la invención, se utiliza una mezcla de madecasósido y de terminolósido. Más preferiblemente, la mezcla de madecasósido y de terminolósido tiene una cantidad en madecasósido que va del 30 al 70% en peso con respecto al peso total de la mezcla, y más particularmente un 50% en peso de madecasósido.

Según un modo particularmente preferido de la invención, se utilizará un extracto de *Centella Asiatica* que comprende más del 95% en peso de la mezcla madecasósido/terminolósido con respecto al peso del extracto.

Un extracto de *Centella Asiatica* que comprende más del 95% en peso de mezcla de madecasósido/terminolósido (50/50% en peso) se vende en particular bajo la denominación comercial de MADECASSOSIDE por la compañía BAYER. Esta mezcla tiene por nombre CTFM MADECASSOSIDE.

El compuesto o la mezcla de compuesto de la fórmula (II) descrito anteriormente, puede estar presente en la composición para aplicación tópica, en una cantidad que va por ejemplo del 0,001 al 20% en peso y preferentemente del 0,01 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición.

Medio fisiológicamente aceptable

Las composiciones utilizadas según la invención pueden constituir en particular unas composiciones cosméticas y dermatológicas. Contienen, para tal aplicación, un medio fisiológicamente aceptable. Se entiende aquí por "medio fisiológicamente aceptable" un medio compatible con la piel, y eventualmente con los labios, el cuero cabelludo, las pestañas, los ojos y/o el cabello.

La composición según la invención se puede aplicar por vía tópica sobre el cuero cabelludo o las fibras queratínicas humanas (sobre cualquier zona cutánea o fibras a tratar).

Esta composición puede presentarse en cualquier forma galénica conocida adaptada al modo de utilización.

Para una aplicación tópica sobre la piel, incluyendo el cuero cabelludo, la composición puede tener la forma de una solución o suspensión acuosa, alcohólica, hidroalcohólica u oleosa, de una emulsión o dispersión de consistencia más o menos fluida y en particular líquida o semilíquida, obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase

acuosa (H/E) o a la inversa (E/H), de una dispersión o emulsión sólida (H/E) o (E/H), de un gel acuoso, hidroalcohólico u oleoso más o menos fluido o sólido, de un polvo libre o compactado a utilizar tal cual o a incorporar en un medio fisiológicamente aceptable, o también de microcápsulas o micropartículas, de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

5 Se puede considerar también una composición en forma de espuma o también en forma de spray o de aerosol que comprende entonces un agente propulsor bajo presión.

10 La composición puede así presentarse en forma de una loción, suero, leche, crema H/E o E/H, gel, ungüento, pomada, polvo, bálsamo, parche, tampón empapado, jabón, pastilla, espuma.

15 En particular, la composición para aplicación sobre el cuero cabelludo o el cabello puede presentarse en forma de una loción de cuidado capilar, por ejemplo de aplicación diaria o bi-semanal, de un champú o acondicionador capilar, en particular de aplicación bi-semanal o semanal, de un jabón líquido o sólido de limpieza del cuero cabelludo de aplicación diaria, de un producto de moldeado del peinado (laca, producto para el marcado, gel de pelo), de una mascarilla tratante, de una crema o de un gel espumante de limpieza del cabello. Puede también presentarse en forma de tinte o de mascarilla capilar a aplicar con pincel o con peine.

20 Por otro lado, para una aplicación sobre las pestañas o los pelos, la composición a la que se aplica la invención puede presentarse en forma de una mascarilla, pigmentada o no, a aplicar con cepillo sobre las pestañas o también sobre los pelos de la barba o del bigote.

25 Según un modo de realización particular, la composición según la invención se presenta en forma de crema o loción capilar, de champú o de acondicionador capilar, de mascarilla capilar o para las pestañas.

Las cantidades de los diferentes constituyentes del medio fisiológico de la composición según la invención son las generalmente utilizadas en los campos considerados. Además, estas composiciones son preparadas según los métodos habituales.

30 Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 1 al 80% en peso, y preferentemente del 1 al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. La fase acuosa se ajusta en función del contenido en fase grasa y en compuesto(s) (A) así como la de los eventuales ingredientes adicionales, para obtener el 100% en peso. En la práctica, la fase acuosa representa del 5% al 99,9% en peso.

35 La fase grasa puede contener unos compuestos grasos u oleosos, líquidos a temperatura ambiente (25°C) y presión atmosférica (760 mm de Hg), generalmente denominados aceites. Estos aceites pueden ser compatibles o no entre sí y formar una fase grasa líquida microscópicamente homogénea o un sistema bi- o trifásico.

40 La fase grasa puede, además de los aceites, contener unas ceras, unas gomas, unos polímeros lipófilos, unos productos "pastosos" o viscosos que contienen unas partes sólidas y unas partes líquidas.

45 La fase acuosa contiene agua y eventualmente un ingrediente miscible en cualquier proporción al agua como los alcoholes inferiores de C1 a C8, tal como el etanol, el isopropanol, los polioles como el propilenglicol, el glicerol, el sorbitol o también la acetona o el éter.

50 Los emulsionantes y co-emulsionantes utilizados para la obtención de una composición en forma de emulsión son los generalmente utilizados en los campos cosméticos y farmacéuticos. Su naturaleza está, además, en función del sentido de la emulsión. En la práctica, el emulsionante y eventualmente el co-emulsionante están presentes en la composición en una proporción que va del 0,1% al 30% en peso, preferentemente del 0,2 al 20% en peso y mejor del 0,2 al 8%. La emulsión puede, además, contener unas vesículas lipídicas y en particular unos liposomas. Cuando la composición está en forma de una solución o de un gel oleoso, la fase grasa puede representar más del 90% del peso total de la composición.

55 Ventajosamente, la composición es una solución o suspensión acuosa, alcohólica o hidroalcohólica y mejor una solución o suspensión agua/etanol. La fracción alcohólica puede representar del 5% al 99,9% y mejor del 8% al 80%.

60 Para una aplicación de tipo mascarilla, la composición es una dispersión de cera en agua o de cera en aceite, un aceite gelificado, un gel acuoso, pigmentado o no.

Elementos adicionales de la invención

65 La composición de la invención puede comprender, además, otros aditivos cosméticos habitualmente utilizados en los ámbitos en cuestión, seleccionados entre los disolventes, los espesantes o gelificantes de fase acuosa o de fase oleosa, las materias colorantes solubles en el medio de la composición, las partículas sólidas de tipo cargas o pigmentos, los antioxidantes, los conservantes, los perfumes, los electrolitos, los neutralizantes, los agentes

bloqueantes de UV, como los filtros solares, los polímeros filmógenos, los activos cosméticos y farmacéuticos de acción beneficiosa para el cabello y el cuero cabelludo, unos agentes anticaspas, unos activos nutritivos, unos agentes anti-grasa, unos agentes calmantes, sus mezclas.

5 Estos aditivos pueden estar presentes en la composición según las cantidades generalmente utilizadas en el campo cosmético y dermatológico y en particular a razón del 0,01 al 50% del peso total de la composición y mejor del 0,1 al 20% y por ejemplo del 0,1 al 10%. Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden ser introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las vesículas lipídicas y en particular unos liposomas.

10 Por supuesto, el experto en la materia se encargará de seleccionar los eventuales aditivos complementarios y/o sus cantidades de tal manera que las propiedades ventajosas de la asociación según la invención no sean, o no lo sean sustancialmente, alteradas por la adición considerada.

15 Como disolventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes o polioles inferiores de C₂ a C₈ como el etanol, el isopropanol, el propilenglicol, el glicerol, los polietilenglicoles, los éteres de poliol como el monometiléter de dipropilenglicol y algunos aceites cosméticos ligeros como los alcanos de C₆ a C₁₆.

20 Como aceites utilizables en la invención, se pueden citar los aceites de origen mineral (aceite de vaselina, isoparafina hidrogenada), los aceites de origen vegetal (fracción líquida de la manteca de karité, aceite de girasol, de albaricoque, de soja, de aguacate, alcohol o ácido graso), los aceites de origen animal (perhidroescualeno), los aceites de síntesis (ésteres de ácido graso, aceite de Purcelina), los aceites siliconados (polidimetilsiloxanos lineales o cíclicos, feniltrimeticona) y los aceites fluorados (perfluoropoliéteres). Como ceras, se pueden utilizar las ceras siliconadas, las ceras de abeja, de candelilla, de arroz, de carnauba, de jojoba o de parafina o de polietileno.

25 Como emulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar, por ejemplo, el estearato o laurato de glicerol, los estearatos u oleatos de sorbitol, los alquil-dimeticonacopolioles (con alquilo ≥ 8) y sus mezclas, para una emulsión E/H. Se puede utilizar también el monoestearato isoestearato o monolaurato de polietilenglicol, el estearato u oleato de sorbitol polioxietilenado, los dimeticonacopolioles y sus mezclas para una emulsión H/E.

30 Se pueden utilizar también unos tensioactivos aniónicos, noniónicos, catiónicos o anfóteros. Entre los tensioactivos aniónicos, se mencionarán muy particularmente los alquilsulfatos, los alquilétersulfatos, los alquilétercarboxilatos. Entre los tensioactivos no iónicos se mencionarán, muy particularmente, los alquilpoliglucósidos, los polisorbatos, los alcoholes grasos oxialquilenados o glicerolados, los triglicéridos oxialquilenados. Entre los tensioactivos anfóteros, se mencionarán muy particularmente las betaínas y los alcanfordiacetatos. Entre los tensioactivos catiónicos, se
35 mencionarán muy particularmente las sales de alquiltrimetilamonio de cadena grasa y los diesterquats.

40 Como gelificantes hidrófilos utilizables en la invención, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (carbómero), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliácridamidas, los polisacáridos tales como los hidroxietilo o hidroxipropilcelulosas, las gomas naturales y las arcillas y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas, como la bentonitas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio, la sílice tratada hidrófobo, sus mezclas.

45 La composición puede contener un activo adicional diferente de los citados anteriormente, que puede ser hidrófilo y seleccionado entre las proteínas o los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, los extractos vegetales (los de iridáceas o de soja) y los hidroxí-ácidos (ácido de fruta, ácido salicílico); o lipófilo y seleccionado entre el retinol (vitamina A) y sus derivados, en particular éster (palmitato de retinol), el tocoferol (vitamina E) y sus derivados, en particular éster (acetato o palmitato de tocoferol), la vitamina F y sus ésteres y en particular los ésteres de vitamina F y de glucosa, los ácidos grasos esenciales como los ácidos linoleico, eicosatetraenoico, los ácidos linolénico, y eicosatrienoico o sus ésteres y amidas; las ceramidas; los aceites esenciales; el ácido salicílico y sus derivados como el ácido n-octanoil-5-
50 salicílico; los ésteres de los hidroxí ácidos; los fosfolípidos como la lecitina; los antiseborreicos; los antivirales; los antipruriginosos; los carotenoides como el β -caroteno; las lactosas y sus sales correspondientes; los fenoles y polifenoles como los flavonoides; sus mezclas.

55 Según un modo particular de realización de la invención, se puede asociar a la asociación anterior al menos un compuesto adicional que favorece la estimulación y/o la inducción del crecimiento del cabello y/o que limita la caída de las fibras queratinicas humanas. Estos compuestos adicionales se seleccionan en particular entre los inhibidores de lipoxigenasa tales como se describen en el documento EP 0648488, los inhibidores de bradiquinina descritos en particular en el documento EP 0845700, los agentes antiandrógenos, las cicloesporinas y sus análogos, los antimicrobianos y antifúngicos, los antiinflamatorios, los retinoides, solos o en mezcla.
60

Los agentes antiandrógenos utilizables incluyen en particular los inhibidores esteroideos o no esteroideos de 5 α -reductasa, como la finasterida y los compuestos descritos en el documento US 5 516779, el acetato de ciprosterona, el ácido azelaico, sus sales y sus derivados y los compuestos descritos en el documento US 5 480913, la flutamida, los compuestos descritos en las patentes US 5 411981, 5565467 y 4910226, así como la oxendolona, la
65 espirolactona, el dietilestibestrol y la flutamida.

Los compuestos antimicrobianos o antifúngicos se pueden seleccionar entre los derivados de selenio, el ketoconazol, el octopirox, el triclocarban, el triclosán, la piritiona de zinc, el itraconazol, el metronidazol, el crotamitón o los piretrinoides, el ácido asiático, el hinoquitol, la mipirocina, las tetraciclinas, en particular la eritromicina y los compuestos descritos en el documento EP 0680745, el clorhidrato de clinicina, el peróxido de benzoílo o de bencilo y la minociclina y los compuestos que pertenecen a la clase de los imidazoles, tales como el econazol, el ketoconazol o el micronazol o sus sales, los ésteres de ácido nicotínico, incluyendo en particular el nicotinato de tocoferol, el nicotinato de bencilo y los nicotinatos de alquilo de C1-C6 como los nicotinatos de metilo o de hexilo.

Los antiinflamatorios pueden ser seleccionados entre los antiinflamatorios esteroideos, como los glucocorticoides, los corticoesteroides (por ejemplo: la hidrocortisona) y los antiinflamatorios no esteroideos, como el ácido glicirretínico y el α -bisababol, la bencidamina, los compuestos descritos en los documentos EP 0770399, WO 94/06434 y FR 2268523.

Los retinoides se pueden seleccionar entre el ácido retinoico, el isotretinoíno, el acitretino y el tazaroteno.

Como otros compuestos adicionales activos para favorecer el crecimiento y/o limitar la caída del cabello utilizables en la composición según la invención, se puede citar la 6-0-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoil]hexapiranososa, el cloruro de benzalconio, el cloruro de bencetonio, el fenol, el estradiol, el maleato de clorfeniramina, los derivados de clorofilina, el colesterol, la cisteína, la metionina, el mentol, el aceite de menta piperita, el pantotenato de calcio, el pantenol, el resorcinol, los activadores de la proteína quinasa C, los inhibidores de la glicosidasa, los inhibidores de glicosaminoglicanasa, los ésteres de ácido piroglutámico, los ácidos hexosacarídicos o acil-hexosacárico, los etilen arilo sustituidos, los aminoácidos N-acilados, los flavonoides, los derivados y análogos de ascomicina, los antagonistas de histamina, las saponinas, los inhibidores de proteoglicanasa, los agonistas y antagonistas de estrógenos, las pseudoterinas, las citoquinas y los promotores de factores de crecimiento, los inhibidores de IL-1 o de IL-6, los promotores de IL-10, los inhibidores de TNF, las benzofenonas y la hidantoína; las vitaminas como la vitamina D, los análogos de la vitamina B12 y el pantotenol; los triterpenos como el ácido ursólico y los compuestos descritos en el documento US 5529769, US 5468888, US 5631282; los agentes antipruriginosos como la tenaldina, la trimeprazina o la ciproheptadina; las hormonas tales como el estriol o sus análogos, la tiroxina y sus sales, la progesterona; los agonistas del receptor FP (receptor a las prostaglandinas de tipo F) tales como el latanoprost, el bimatoprost, el travoprost, la unoprostona; sus mezclas.

Se puede considerar también que la composición para aplicación tópica esté encapsulada y, en particular, en forma de liposoma, tal como se describe en particular en el documento WO 94/22468. Así, el compuesto encapsulado en las liposomas puede ser suministrado selectivamente a nivel del folículo piloso.

La composición según la invención se puede aplicar sobre las zonas alopécicas del cuero cabelludo y del cabello de un individuo, y eventualmente se puede dejar en contacto durante varias horas y, eventualmente, aclarar.

Se puede aplicar la composición, por ejemplo, por la tarde, mantenerla en contacto toda la noche y eventualmente efectuar un lavado con champú por la mañana. Estas aplicaciones pueden ser renovadas semanalmente durante uno o varios meses, según los individuos.

Ventajosamente, en el procedimiento según la invención, se aplica sobre las zonas a tratar del cuero cabelludo entre 5 y 500 μ l de una solución o composición tal como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar las composiciones según la invención sin, no obstante, presentar un carácter limitativo. Las cantidades indicadas en las diferentes formulaciones son expresadas en porcentajes en peso con respecto al peso total de la composición.

Ejemplos

Ejemplo 1 de loción:

Ingredientes	Cantidad (% en peso)
Monohidrato de 2,4-diamino-pirimidin-3-óxido	1,5
Madecacosído vendido por la compañía Laboratoires Roche Nicholas (Roche Nicholas)	1,0
Alcohol etílico al 96° desnaturalizado	31,1
Agua desionizada	csp 100

ES 2 584 931 T3

Ejemplo 2 de emulsión:

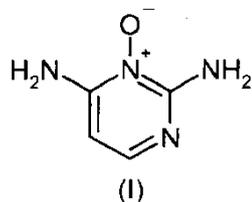
Ingredientes	Cantidad (% en peso)
Monohidrato de 2,4-diamino-pirimidin-3-óxido	1,5
PEG-8 Isoestearato	0,25
Cloruro de beheniltrimonio	0,25
ACEITE DE AGUACATE PROTEGIDO	0,65
MADECASÓSIDO	0,3
Cera líquida de jojoba	0,65
Ciclopentadimetilsiloxano	0,45
Polidimetil/metilaminoetilaminopropilsiloxano en emulsión no iónica protegido	0,75
Glicerina	0,62
Alcohol etílico al 96° desnaturalizado	14,4
Perfume	0,4
2-amino-2-metil-1-propanol	cs pH 7
Agua desionizada	csp100

REIVINDICACIONES

1. Composición de cuidado de las fibras queratínicas humanas que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable:

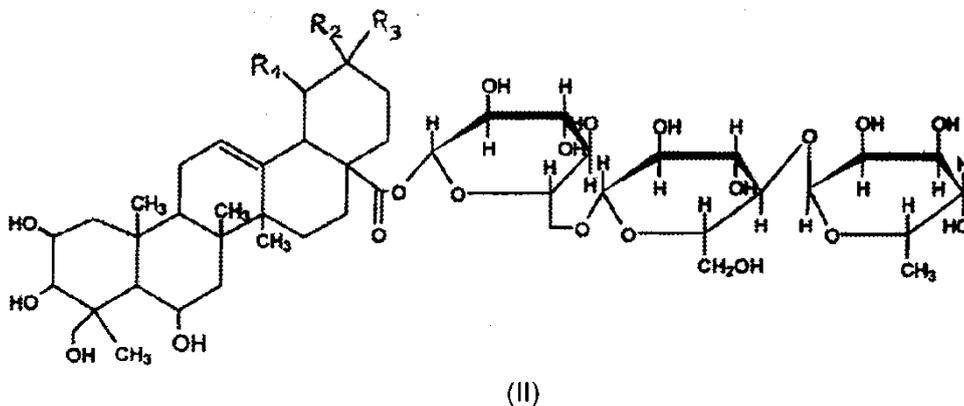
5

a) el 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido de fórmula (I) siguiente:



10 y/o una de sus sales de ácido orgánico o mineral y/o uno de sus hidratos, y

b) un compuesto o una mezcla de compuestos de la fórmula (II) siguiente:



15 en la que $R_1 = \text{H}$ o $-\text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$ o $-\text{CH}_3$; $R_3 = -\text{CH}_3$, no siendo R_1 y R_2 simultáneamente H , o bien un extracto de *Centella Asiatica* que comprende el compuesto o la mezcla de compuestos de la fórmula (II).

20 2. Composición según la reivindicación 1, en la que las sales de 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido se seleccionan entre clorhidrato, sulfato, citrato, acetato.

3. Composición según la reivindicación 1 o 2, en la que el 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido está en forma de monohidrato no salificado.

25 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el compuesto de la fórmula (II) se selecciona entre el madecasósido y/o el terminolósido.

5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada por que contiene una mezcla de madecasósido y de terminolósido.

30

6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada por que la mezcla de madecasósido y de terminolósido tiene una cantidad de madecasósido que va del 30 al 70% en peso con respecto al peso total de la mezcla, y más particularmente del 50% en peso en madecasósido.

35 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada por que contiene un extracto de *Centella Asiatica* que comprende más del 95% en peso de la mezcla madecasósido/terminolósido con respecto al peso del extracto.

40 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el compuesto o la mezcla de compuestos de la fórmula (II) están presentes en una cantidad que va del 0,001 al 20% en peso y preferentemente del 0,01 al 5% en peso con respecto al peso total de la composición.

45 9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido o una de sus sales y/o hidratos está presente en una cantidad que va preferiblemente del 0,001% al 5% del peso total de la composición y más preferiblemente en una cantidad que representa del 0,01% al 5% del peso total de la composición, y aún más preferiblemente del 0,1% al 5%.

- 5 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además al menos un aditivo cosmético seleccionado entre los disolventes, los espesantes o gelificantes de fase acuosa o de fase oleosa, las materias colorantes solubles en el medio de la composición, las partículas sólidas de tipo cargas o pigmentos, los antioxidantes, los conservantes, los perfumes, los electrolitos, los neutralizantes, los agentes bloqueantes de UV como los filtros solares, los polímeros filmógenos, los activos cosméticos y farmacéuticos de acción beneficiosa para el cabello y el cuero cabelludo, unos agentes anticaspas, unos activos nutritivos, unos agentes anti-grasa, unos agentes calmantes, sus mezclas.
- 10 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además al menos un compuesto adicional que favorece la estimulación y/o la inducción del crecimiento del cabello y/o que limita la caída de las fibras queratínicas humanas.
- 15 12. Utilización cosmética de la asociación de al menos el 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido o una de sus sales de ácido orgánico o mineral y/o hidratos y un compuesto o una mezcla de compuestos de la fórmula (II) o bien un extracto de *Centella Asiatica* que comprende el compuesto o la mezcla de compuestos de la fórmula (II) tales como se definen en las reivindicaciones anteriores, en una composición de cuidado de las fibras queratínicas humanas, con el objetivo de inducir y/o estimular el crecimiento de las fibras queratínicas humanas y/o frenar su caída y/o aumentar su densidad.
- 20 13. Utilización cosmética según la reivindicación 12, en una composición de cuidado del cabello humano, para tratar la alopecia de origen natural y en particular la alopecia androgénica o andro-crono-genética.
- 25 14. Procedimiento de tratamiento cosmético de las fibras queratínicas humanas y/o del cuero cabelludo destinado a estimular y/o inducir o estimular el crecimiento de dichas fibras queratínicas humanas, en particular el cabello y las pestañas y/o frenar su caída, caracterizado por que consiste en aplicar sobre estas fibras queratínicas humanas y/o la piel de la cual emergen estas fibras, una composición cosmética tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en dejar ésta en contacto con estas fibras queratínicas y/o del cuero cabelludo, y eventualmente en aclarar estas fibras queratínicas y/o el cuero cabelludo.
- 30