

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 280**

51 Int. Cl.:

A61K 8/44	(2006.01)
A61K 8/60	(2006.01)
A61K 8/97	(2007.01)
A61K 8/55	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61Q 7/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2004** E 09168182 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017** EP 2123252

54 Título: **Método para aumentar el crecimiento del cabello**

30 Prioridad:

28.02.2003 US 451193 P
18.08.2003 US 495915 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2017

73 Titular/es:

E-L MANAGEMENT CORP. (100.0%)
767 FIFTH AVENUE
NEW YORK, NY 10153, US

72 Inventor/es:

MAMMONE, THOMAS;
GAN, DAVID C.;
HAWKINS, GEOFFREY;
PRESTI, RICHARD y
SPARACIO, ROSE MARIE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 641 280 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).

Método para aumentar el crecimiento del cabello

Descripción

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere al campo del cuidado personal. Más específicamente, la invención se refiere a métodos para aumentar el crecimiento del cabello y prevenir la pérdida del cabello.

10 Antecedentes de la invención

[0002] La búsqueda para encontrar una metodología segura y fiable para tratar y prevenir la calvicie ha sido constante durante muchos años. Aunque ciertamente no amenaza la vida, la pérdida de cabello, tanto en hombres como en mujeres, causa una angustia significativa al individuo afligido y puede afectar seriamente la autoestima del individuo. Los problemas implicados en encontrar un tratamiento seguro y eficaz son muchos. En primer lugar, la causa subyacente de la pérdida del cabello no siempre es la misma de individuo a individuo. También, el proceso por el cual el pelo crece abarca varias fases y hay muchos factores contribuyentes que pueden alterar el crecimiento vigoroso normal del pelo. El ciclo de crecimiento del cabello se divide en tres fases: una fase anágena, en la que el pelo está creciendo activamente, con un nivel muy importante de proliferación celular que se produce en el folículo piloso; una fase catágena, cuando el folículo disminuye su actividad proliferativa temporalmente para permitir el desarrollo del cabello; y una fase telógena, en la que el folículo simplemente deja de crecer y regresa, hasta que el cabello se desprende, y comienza otra fase anágena.

[0003] Por supuesto, es completamente normal para la persona promedio a perder muchos pelos sobre una base diaria, y por lo tanto, este ciclo se repite normalmente continuamente durante toda la vida, para reponer el cabello que se pierde. El ciclo se desacelera con la edad en todos los individuos, sin embargo con los pelos normales siendo gradualmente reemplazados por el pelo progresivamente más fino (vello) y los ciclos cada vez más cortos. Para las personas que sufren de pérdida anormal del cabello, es evidente que el proceso cíclico normal se interrumpe de alguna manera, ya sea a través de una aceleración anormal u otra alteración del proceso; esto eventualmente se traduce en un cambio más rápido a la fase telógena, que a su vez gradualmente resulta en la producción de pelo más vello y en última instancia puede dar lugar a la calvicie.

[0004] Las causas de este cambio a los ciclos más cortos todavía no se entienden completamente. Un gran número de factores contribuyen al patrón de crecimiento del cabello, incluyendo, pero no limitado a, la dieta, la exposición a fármacos y las hormonas. Una variedad de diversos tipos se han propuesto sobre los años para el tratamiento de la pérdida del pelo; estos tratamientos pueden tratar de contrarrestar los efectos de los factores nocivos, como las hormonas, o pueden intentar reestimar directamente la actividad en los folículos latentes. Muchos de los agentes que han demostrado tener éxito en la renovación del crecimiento del cabello son agentes farmacéuticos sintéticos, tales como minoxidilo o procaína. Si bien estos materiales son eficaces, tienen algunas desventajas en que, como fármacos, pueden tener efectos sistémicos no deseados, y/o pueden tener que administrarse por vía oral; en muchos casos, los tratamientos están dirigidos en gran medida a la alopecia androgénica, o calvicie de patrón masculino, y por lo tanto puede no ser seguro o eficaz para su uso por las mujeres que experimentan pérdida de cabello. El patrón oro para los potenciadores del crecimiento del cabello es, por lo tanto, un material natural que no es hormonal ya sea en naturaleza química o en blanco, que puede administrarse tópicamente sin preocupación tanto de machos como de hembras que experimentan pérdida de cabello y que preferiblemente tiene un efecto directo en la estimulación del folículo piloso en sí. Aunque una serie de materiales de origen natural, como palmetto de la sierra, se han recomendado para el uso en la promoción del crecimiento del pelo, no ha habido éxito comercial extenso o aceptación de ninguno de los remedios naturales para la pérdida del pelo por hombres y mujeres. El documento WO 2002/02075 describe preparaciones cosméticas o dermatológicas que comprenden 0,001 a 10% en peso de creatina o derivados de creatina. Se enumera una larga lista de indicaciones entre las que se mencionan el crecimiento del cabello o la pérdida del cabello. Desafortunadamente, en ninguna parte de esta referencia, la pérdida de cabello o el crecimiento mejorado del cabello se han comentado más. El documento EP 688 555 describe el uso de carnitina en el cultivo del cabello. No se da información con respecto a las posibles combinaciones con creatina. El documento EP 998.907 muestra el uso de adenosina 5-fosfato en composiciones tónicas para el cabello. No se incluye ninguna composición que comprende ingrediente activo adicional para el cabello. El documento US 5.750.512 describe la estimulación de ciertas enzimas y muestra el estado de la técnica con respecto al NADH para administración dérmica, posiblemente en cosmética. Sin embargo, este documento no proporciona información relativa al crecimiento del cabello. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de un método para tratar la pérdida del cabello que utilice un material natural no hormonal como su componente activo. La presente invención proporciona ahora un método de este tipo.

Resumen de la invención

[0005] La presente invención se refiere a un método para estimular la actividad proliferativa en los folículos pilosos, que comprende aplicar al folículo del pelo una cantidad eficaz estimulante de los folículos de la creatina o un derivado de la creatina. La invención se refiere también a un método para tratar o prevenir la pérdida del cabello que

comprende la aplicación tópica al cabello y/o al cuero cabelludo de una cantidad eficaz estimuladora de folículos de creatina, o un derivado de creatina. Por lo tanto, el método de la invención utiliza un material natural, la creatina, que está normalmente presente en las células humanas, para aumentar el nivel de crecimiento del cabello en los folículos pilosos.

5

Descripción detallada de la invención

[0006] Los presentes inventores han observado, de manera inesperada, que la creatina, cuando se aplica a células de papila dérmicas, es capaz de producir un aumento significativo en el nivel de la síntesis de ADN de esas células (véase el Ejemplo 1). Las células de la papila dérmica están presentes en el folículo piloso y se ha sugerido que están implicadas en el crecimiento del pelo modulando la actividad de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos (células de la matriz) (Shimaoka et al., J. Dermatol. S79-S83, 1994). Por lo tanto, se intentó determinar si el aumento de la síntesis de ADN podría traducirse en un aumento real en el crecimiento del cabello. Una vez más inesperadamente, la aplicación de creatina, en cantidades tan pequeñas como 1 mM, es capaz de aumentar la longitud real del cabello en los injertos capilares con respecto a los controles no tratados mediante niveles estadísticamente significativos (véase el Ejemplo 2), confirmando así su eficacia en el tratamiento y la prevención de la pérdida de cabello.

[0007] La creatina es un material de origen natural que normalmente está presente en diversos tejidos de mamíferos, tales como el corazón, el músculo esquelético, cerebro y la retina. Anteriormente ha encontrado muchos usos terapéuticos, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos metabólicos de la glucosa (Patente de Estados Unidos N° 6.075.031); en el tratamiento de la obesidad (Patente US No. 5.998.457); y el tratamiento del daño de la piel (Patente US No. 6.242.491). Hasta ahora no se conocía, para los solicitantes, su uso en la promoción del crecimiento del cabello. La creatina empleada en la presente invención puede derivarse naturalmente, es decir, aislarse directamente de material biológico, o puede obtenerse sintéticamente o semisintéticamente. Además de creatina *per se*, el método puede emplear también el uso de derivados de creatina o análogos. Ejemplos de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, fosfato de creatina y ciclocreatina; también se conocen otros análogos de creatina y se han descrito, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 6.075.031. Como se usa en el presente contexto, el término "compuesto de creatina" se refiere tanto a análogos de creatina como de creatina que exhiben el mismo tipo de actividad estimuladora. La cantidad eficaz estimuladora del folículo empleada en el presente método es la cantidad que es capaz de aumentar el crecimiento del pelo de un folículo al menos 20% por encima del crecimiento observado en un folículo no tratado, aumentando preferiblemente al menos 40%, más preferiblemente al menos 50%, y lo más preferiblemente al menos 80%.

[0008] El compuesto de creatina se utiliza en la forma de una formulación tópica para aplicación al cabello y el cuero cabelludo. La composición de la formulación no es crítica, y el vehículo puede ser cualquiera que sea aceptable para aplicación tópica, particularmente composiciones adaptadas para aplicación al cabello o al cuero cabelludo. La formulación puede aplicarse como un champú, un enjuague para el cabello, un acondicionador, una pomada, un gel, o cualquier otra forma que se usa normalmente para el tratamiento del cabello. En una realización preferida, la composición se aplica como un champú, acondicionador o enjuague. En términos prácticos, la "cantidad eficaz" utilizada en una formulación será generalmente de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10%, en peso de la composición total.

[0009] Las composiciones están de acuerdo con la reivindicación 1 y contienen uno o más compuestos de creatina en combinación con otros agentes activos, que también muestran efectos beneficiosos sobre el cabello y cuero cabelludo. Se obtiene un beneficio particular para el crecimiento del cabello con la combinación de ingredientes activos adicionales potenciadores de la energía, tales como AMP, NADH y carnitina, o sus derivados, tales como carnitina de acetilo o carnitina de palmitoilo, cada uno de los cuales también puede tener un efecto beneficioso sobre el crecimiento de cabello. La cantidad total de compuestos inductores de energía utilizados en la composición, incluyendo creatina, será de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%.

[0010] Las composiciones de crecimiento del cabello de la invención también pueden incluir opcionalmente otros componentes activos que tienen un efecto beneficioso sobre el crecimiento del cabello. Un tipo de activo adicional es un inhibidor de reductasa 5-alfa. Tales compuestos son conocidos para ayudar en la promoción del crecimiento del cabello, e incluyen, pero no se limitan a extracto de palmetto de sierra (*Serenoa*), extracto de *Emblica officinalis*, ácido Beta-glicirrético, estradiol, estrona, progesterona, o azaesteroides, tales como la finasterida o dutasterida. Se prefiere particularmente que el inhibidor de reductasa sea derivado naturalmente. Un inhibidor derivado naturalmente preferido es un extracto refinado de bayas de palma aserrada, disponible comercialmente como Viapure Sabal de Actives International, Ramsey, New Jersey. La cantidad de inhibidor de reductasa utilizada variará dependiendo de la identidad y potencia del material, pero estará de acuerdo con los intervalos efectivos conocidos para el material. La cantidad estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,001-10%, y para el material preferido, el extracto de palmetto de sierra, esta cantidad será preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 2%.

65

[0011] Las composiciones de la invención también se pueden mejorar por la incorporación de uno o más agentes antiinflamatorios. Ejemplos de materiales antiinflamatorios útiles incluyen, pero no se limitan a, luteolina, amentoflavona, extracto de hongo hoelen (*Poria cocos*), glicirretinato de estearilo y otros derivados del ácido glicirrízico antiinflamatorios, aceite de manuka, aceite de emú, echinacea, manzanilla, extractos de *scutellaria*, extractos de artemisia, extracto de genciana, proteína de soja, caléndula, cayena, cúrcuma, sauce blanco, azúcares de sialilo (por ejemplo, 3' sialilo lactosa) y similares. Las cantidades totales de agentes antiinflamatorios en la formulación estarán normalmente en el intervalo de aproximadamente ,0001 a aproximadamente 10%.

[0012] También puede ser deseable incorporar en la formulación un promotor de la pigmentación, que, aunque no contribuye directamente al crecimiento del pelo, mejorará el beneficio global del producto al oscurecer pelo más ligero, menos notable, tal como pelo veloso. Los ejemplos de potenciadores de pigmentación útiles son N-acetilo-L-tirosina, tirosina, forskolina, fenilalanina, L-DOPA, metilxantina, o hormona estimulante de melanocitos α . Los agentes potenciadores de la pigmentación se utilizarán en una cantidad de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10%.

[0013] Potenciadores de la vasodilatación también son un componente opcional de la formulación. La vasodilatación ha sido asociada con un aumento en el crecimiento del pelo, no sólo en el cuero cabelludo, sino también en cualquier otra área de la piel donde el pelo crece. De este modo, el uso de uno o más agentes vasodilatadores puede complementar la actividad de los compuestos que aumentan la energía y mejoran la eficacia global de la formulación. Ejemplos de agentes vasodilatadores útiles incluyen, pero no se limitan a, arginina, extractos de ginseng, extractos de ginkgo, extractos de *swertia*, cloruro de calpronio, hidrocloreuro de difenhidramina, gamma-orizanól, prostaglandinas, derivados de vitamina E tales como nicotinato de vitamina E, pinacídilo, minoxidilo, ftálicas, extractos de quina, extractos de capsicum, extractos de cáscara de naranja y extractos de cidra. Este componente, si está presente, se usará normalmente en una cantidad de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10%.

[0014] La composición también puede beneficiarse por la presencia de uno o más antioxidantes, que protegerá contra los radicales libres que pueden contribuir a la pérdida de cabello, así como el pelo protegen de los efectos de secado del sol y otro fotodaño. Ejemplos de antioxidantes útiles incluyen, pero sin limitación, ginkgo-biloba, betacaroteno, té verde, ácido ascórbico y derivados de los mismos tales como por ejemplo ascorbilo fosfato de sodio y ascorbilo fosfato de magnesio, ácido carnósico (romero), resveratrol y derivados del mismo, N-acetilo cisteína y BHT y BHA. El té verde, así como otros antioxidantes, puede estar en forma de un extracto o cualquier otra forma conocida del antioxidante, así como los componentes activos de extractos, por ejemplo, flavonoides basados en catequinas tales como EGCG (galato de epigallocatequina) de té verde, extracto de romero y similares. Los antioxidantes, si se utilizan, estarán presentes en una cantidad de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10%.

[0015] La composición puede comprender además uno o más activadores de la diferenciación celular. Particularmente preferidos son los extractos de salvia, por ejemplo salvia de arcilla, y/o cualquier compuesto activo de diferenciación, tal como esclareolida, obtenible a partir de la misma. Otros ejemplos de compuestos activos de diferenciación útiles son los análogos de forskolina, 7-deshidrocolesterol y vitamina D3. Un componente particularmente preferido para este propósito es un extracto fermentado de salvia *claria* comercialmente disponible de Avoca/RJ Reynolds. Las cantidades utilizadas, si están presentes, serán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1%.

[0016] Las formulaciones de crecimiento del cabello también pueden incluir un componente reafirmante que promueve el apoyo en la membrana basal y dermis para estimular y apoyar la estructura del cabello. Ejemplos de componentes reafirmantes son compuestos que aumentan la cantidad de colágeno y/o elastina en la piel, por ejemplo, inhibidores de colagenasa y/o elastasa o potenciadores de la síntesis de colágeno o elastina. Tales compuestos incluyen, pero no se limitan a extractos que contienen triterpenoides y compuestos refinados, por ejemplo, extracto blanco de corteza de abedul, extracto de corteza de abedul de plata, extracto de *Boswellia*, extracto de gayuba, extracto de *Centella asiatica*, extracto de corteza de *Mimosa tenuiflora*, o de *Pygeum* (*Prunus*) extracto *africanum* y compuestos activos individuales que pueden estar presentes en estos extractos, incluyendo betulinol (betulina), ácido betulínico, ácido boswélico, ácido ursólico, ácido oleanólico, oleanol, asiaticosida, ácido asiático, y ácido madagásico; extractos que contienen fenoles, tales como extractos de té verde y extractos de manzanas, y compuestos contenidos en ellos, tales como EGCG, ECG, catequinas, fenilpropanoides y fletina; y Vitamina C y sus derivados para mejorar la síntesis de colágeno. Un inhibidor de colagenasa preferido es el extracto *Mimosa tenuiflora* conocido como tepescohuite, y un derivado preferido de vitamina C es BV-OSV. Los agentes endurecedores se usan en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10% en peso de la composición.

[0017] La composición también puede contener otros materiales no activos que son útiles en la mejora de la condición del cabello o el cuero cabelludo, por ejemplo, cremas hidratantes, acondicionadores de pelo y desenredadores, espesantes, gelificantes, formadores de película, fragancia, y similares. El vehículo en el que se aplican los ingredientes activos puede estar en cualquier forma típicamente usada para la aplicación al cabello, por ejemplo, cremas, geles, aerosoles, mousses y similares. Sin embargo, se prefiere generalmente que la formulación

no sea completamente acuosa.

[0018] El compuesto de creatina que contiene la composición se puede utilizar en una variedad de aplicaciones. Por ejemplo, en una realización, la invención abarca la aplicación de un compuesto de creatina al cabello y cuero cabelludo sanos, para mantener el ciclo normal de reemplazo del cabello y para reducir o prevenir el adelgazamiento normal que se produce con la edad. Las composiciones de la invención también ayudarán a retener el cabello que ya está presente en el cuero cabelludo y también a aumentar el diámetro del cabello ya presente. En otra realización, la composición se aplica al cabello y cuero cabelludo de un individuo que se encuentra en las primeras etapas de la pérdida del cabello, o en riesgo genético para la calvicie, pero que aún no están calvos, con el fin de prevenir o ralentizar la caída del cabello, manteniendo el crecimiento del cabello en los folículos sanos y restaurando el crecimiento de los folículos que pueden ya haberse vuelto sustancialmente inactivos. También es posible la restauración de las cejas sobrecargadas o adelgazadas, que se entiende que están incluidas en la palabra "pelo" en la presente memoria descriptiva. Por último, el método puede aplicarse a individuos que experimentan alopecia, con el fin de revertir la calvicie y restablecer el crecimiento normal del cabello en los folículos existentes. Como ya se ha señalado, esta metodología puede aplicarse eficazmente tanto a hombres como a mujeres, y puede utilizarse independientemente de la causa última de la pérdida del cabello, es decir, si es la calvicie masculina, el adelgazamiento experimentado naturalmente debido a la edad o la caída del cabello resultante de la quimioterapia u otra exposición a fármacos. Aunque no es esencial para los resultados, el crecimiento óptimo del cabello se producirá con una frecuencia de aplicación de al menos tres a cinco veces por semana, y el uso diario de la creatina que contiene la composición se recomienda particularmente durante el período de tiempo de tratamiento. El momento de su uso se determinará de acuerdo con la causa de la pérdida de cabello; una pérdida temporal del cabello, debida, por ejemplo, a la exposición al fármaco, puede requerir sólo el uso regular de forma temporal, hasta después de la eliminación del estímulo perjudicial y posterior rebrote del cabello a un nivel satisfactorio. Sin embargo, para el patrón o la calvicie relacionada con la edad o el cabello delgado, donde el agente causal es una presencia constante, se prefiere una aplicación crónica, es decir, la aplicación se aplicará regularmente durante la vida del usuario, se entiende aquí que el período de aplicación tópica puede ser durante el tiempo de vida del usuario, preferiblemente durante un período de al menos aproximadamente un mes, más preferiblemente de aproximadamente tres meses a aproximadamente veinte años, más preferiblemente de aproximadamente seis meses a aproximadamente diez años, más preferiblemente todavía de aproximadamente un año a aproximadamente cinco años, o mientras el usuario esté interesado en mantener su crecimiento de pelo. La cantidad de producto aplicada variará según la forma del producto, pero normalmente estará de acuerdo con la metodología aceptada por la industria para el uso de un producto del mismo tipo. Un procedimiento de solicitud representativo implicará la aplicación de la formulación a la zona que necesite tratamiento una o dos veces al día, y dejando la formulación en su lugar durante un período de varias horas. La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

[0019] Ejemplo 1. Este ejemplo (no de acuerdo con la invención) ilustra el aumento en la proliferación de papilas dérmicas cuando se expone a la creatina.

[0020] Métodos: Las células humanas normales de la papila dérmica se obtuvieron de Cell Applications Incorporated (San Diego, CA) que aísla las células de la papila dérmica de los injertos capilares. Las células de papila se cultivaron hasta el 70% en placas de 24 pocillos. Estas células se trataron con dosificaciones de creatina (Sigma) que variaban entre 0,25 - 1 mM de Creatina (Sigma) y 0,25 - 0,5 mM de Oxaloacetato (Sigma). Estos tratamientos se llevaron a cabo durante 24 horas antes de añadir etiqueta $[H]^3$ -timidina (1 μ Ci/ml) en cada pocillo. La síntesis de ADN, un indicador de la proliferación celular, se midió 24 horas más tarde como una función de incorporación de $[H]^3$ -timidina.

[0021] Resultados: La creatina se encontró para aumentar significativamente la síntesis de ADN en células de la papila (véase Tablas 1 y 2). A 0,25 mM, la creatina indujo un aumento del 36% en la síntesis de ADN. A 0,5 mM, la creatina indujo un aumento del 25% en la síntesis de ADN. A 1 mM, la creatina indujo un aumento del 6% en la síntesis de ADN. También se encontró que el oxaloacetato aumentaba significativamente la síntesis de ADN en las células de la papila de una manera dependiente de la dosis. A 0,25 mM, oxaloacetato indujo un aumento del 22% en la síntesis de ADN. A 0,5 mM, oxaloacetato indujo un aumento del 33% en la síntesis de ADN. A 1 mM, oxaloacetato indujo un aumento del 38% en la síntesis de ADN. También se han observado resultados positivos con concentraciones equivalentes de AMP (aumento de 1493% a 0,25 mM, 1930% a 0,5 mM, 1449% a 1 mM) y ATP (1411% de aumento a 0,25 mM, 1201% a 5 mM).

[0022] Discusión: Se encontró que cada uno de los sustratos potenciadores de energía creatina, AMP, oxaloacetato y ATP aumentaban la síntesis de ADN en las células de la papila dérmica. Este aumento fue estadísticamente significativo.

65

Tabla 1. ³[H] conteo para denotar timidina incorporada (síntesis de ADN relativa)

5	Oxal	0,25	0,5	1 mM
		26907,8	24483,7	25537,3
		21897,4	21467,8	25092,4
10	Creatina	19022,9	28397,4	26130,3
		23398,7	24738,6	19992,4
		27441,5	21850,6	20190,6
		24848,2	23029,9	18789,8

Tabla 2. Resumen del aumento porcentual en la absorción de captación de timidina en diversos tratamientos

15		Promedio	Dev. Est.	% de incremento en comparación con el control
	Control	18598,12	1696,271	
	Creatina 0,25mM	25229,47	2048,19	35,65601
	Creatina 0,5mM	23206,37	1452,065	24,77802
	Creatina 1mM	19657,6	758,0425	5,696705
	Oxal 0,25mM	22609,37	3990,374	21,56802
20	Oxal 0,5mM	24782,97	3474,48	33,25523
	Oxal 1mM	25586,67	520,7081	37,57663

[0023] **Ejemplo 2.** Este ejemplo (no de acuerdo con la invención) ilustra el aumento en el crecimiento del pelo observado en los injertos del pelo expuestos a la creatina.

[0024] **Métodos:** Injertos del pelo se obtuvieron de East Wood Medical Hair Transplant Surgery (Garden City, Nueva York). Estos injertos de cabello se equilibraron en los medios de injertos de cabello como se describe en la literatura (DMEM, 10% de FBS, 1% de PS, insulina de 25 mg, 25 µg fungizona). Estos injertos para el cabello se midieron bajo el microscopio en el primer día de llegada y se trataron con creatina a 1 mM (n = 6 para el grupo de control y la creatina, respectivamente). Estos injertos de cabello se mantienen entonces en la incubadora a 37°C en 5% de CO₂. Los días 3, 7 y 10, se realizaron nuevos tratamientos así como mediciones.

[0025] **Resultados:** Se encontró que los implantes de pelo crecían a un ritmo constante. En el grupo no tratado hubo un crecimiento medio de 0,48 mm al día 3 comparado con el día 0. Hubo un crecimiento medio de 0,73 mm al día 7 y un crecimiento medio de 0,82 mm al día 10. Se encontró que la creatina aumentaba significativamente la tasa de crecimiento de estos injertos capilares a los injertos no tratados. Hubo un crecimiento promedio de 0,95 mm al día 3, 1,32 mm al día 7 y 1,43 mm al día 10 (véase la Tabla 3, 4 y 5). Estos aumentos fueron todos estadísticamente significativos.

[0026] **Discusión:** Se encontró que la creatina aumentaba de manera significativa el crecimiento del cabello en los injertos capilares. Este aumento fue casi doble comparado con los injertos no tratados. Anteriormente se observó síntesis de ADN que aumentaba creatina en las células de la papila dérmica. Cuando las células de la papila dérmica influyen y modulan el crecimiento del cabello, postulamos que la creatina puede estar aumentando el crecimiento del injerto capilar aumentando la actividad de las células de la papila dérmica.

Tabla 3. Longitud real de los injertos capilares (mm) durante 10 días

50	mm	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10
	Control	7,8	8,2	8,6	8,9
	Control	6	6,6	6,7	6,9
	Control	6,7	7,3	7,6	7,6
	Control	7,3	7,6	7,9	7,8
	Control	5	5,1	5,4	5,6
	Control	6,7	7,6	7,7	7,6
55	Creatina	3,8	4,7	5	5,5
	Creatina	6,3	7,1	7	7
	Creatina	8,1	9,5	9,6	9,6
	Creatina	8,3	9,1	9,6	9,7
60	Creatina	8,2	9,1	9,8	9,8
	Creatina	7,6	8,5	9,2	9,2

Tabla 4. Crecimiento capilar normalizado a la longitud al día 0.

mm	Día 3	Día 7	Día 10
Control	0,4	0,8	1,1
Control	0,6	0,7	0,9
Control	0,6	0,9	0,9
Control	0,3	0,6	0,5
Control	0,1	0,4	0,6
Control	0,9	1	0,9
Creatina	0,9	1,2	1,7
Creatina	0,8	0,7	0,7
Creatina	1,4	1,5	1,6
Creatina	0,8	1,3	1,4
Creatina	0,9	1,6	1,6
Creatina	0,9	1,6	1,6

Tabla 5. Crecimiento promedio del cabello durante 10 días en injertos de cabello tratados con creatina y sin tratar

	Promedio	3	7	10	Día
Control	0	0,483333	0,733333	0,816667	
Creatina (1mM)	0	0,95	1,316667	1,433333	
	Des. Est.	3	7	10	Día
	0	0,278687	0,216025	0,22286	
	0	0,225832	0,343026	0,37238	
		3	7	10	Día
% incremento comparado a p=valor no tratado		96,6	79,5	75,5	
		0,016086	0,014825	0,016493	

[0027] Ejemplo 3: Este ejemplo ilustra la actividad de una mezcla de compuestos potenciadores de la energía en la promoción del crecimiento del cabello.

[0028] Métodos: Injertos capilares se obtuvieron de East Wood Medical Hair Transplant Surgery (Garden City, NY). Estos injertos de cabello se equilibraron en los medios de injertos de cabello como se describe en la literatura (DMEM, BCS al 10%, 1% de PS, 25 µg fungizona). Se tomaron las medidas del injerto capilar el primer día (Día 0). Los injertos capilares se trataron con 0, 0,01, 0,1 y 1X de la mezcla energética. 1X de mezcla energética corresponde a AMP a 0,25 mM, creatina a 2,5 mM, L-carnitina a 2 mM, y NADH a 2 mM. Después de 4 días, las mediciones se hicieron de nuevo antes de volver a tratarse con medios frescos con sus respectivas concentraciones (n = 12 para el control y los grupos tratados, respectivamente). Estos injertos de cabello se mantienen en la incubadora a 37°C en 5% de CO₂. Las mediciones y re-tratamientos se hicieron de nuevo 3 días después. Se midió el crecimiento del injerto capilar comparando las longitudes al día 4, al día 7, al día 12 y al día 14 con respecto al día 0. El día 14, se marcaron los injertos capilares representativos de los diferentes grupos de tratamiento con BRDU. Estos injertos capilares fueron enviados a Paragon Biotechnology para secciones histológicas. Se evaluó el marcado BRDU de células proliferantes activas.

[0029] Resultados: Se encontró que los implantes de pelo crecían a un ritmo constante. En los injertos capilares no tratados, el aumento promedio en la longitud del cabello al día 4, 6, 10 y 14 en comparación con el día 0 fue de 0,11, 0,16, 0,2, 0,26 mm (1). En los injertos capilares tratados con la mezcla energética a 0,01X, el aumento promedio en la longitud del cabello al día 4, 6, 10 y 14 en comparación con el día 0 fue de 0,24, 0,33, 0,41, 0,47 mm. En los injertos capilares se trató la mezcla energética a 0,1X, el aumento promedio en la longitud del cabello al día 4, 6, 10 y 14 en comparación con el día 0 fue 0,41, 0,54, 0,54, 0,64 mm. En los injertos capilares tratados con la mezcla energética a 1X, el aumento promedio en la longitud del cabello al día 4, 6, 10 y 14 en comparación con el día 0 fue 0,21, 0,28, 0,35, 0,49 mm. El crecimiento del injerto capilar aumentó tanto como 268% en los tratamientos 0,1X de la mezcla de la energía, 116% en los tratamientos 0,01X de la mezcla de la energía, y 87% en los tratamientos 1X de la mezcla de la energía. Además, las inmunohistologías del bulbo capilar revelaron que había células que proliferaban más activamente en el injerto capilar tratado con mezcla energética que el control no tratado.

[0030] Discusión: El tratamiento de mezcla de energía que contiene AMP, creatina, L-carnitina, y NADH, se encontró que aumentaba el crecimiento de injertos de cabello. Se encontró que esta mezcla de tratamiento era óptima con AMP a 0,025 mM, creatina a 0,25 mM, L-carnitina a 0,2 mM y NADH a 0,2 mM. Se observó crecimiento del injerto capilar hasta 268% en comparación con el control sin tratar después de 4 días. Además, BRDU etiquetado

también reveló más activamente la proliferación de células en el bulbo capilar de injertos de cabello tratados con la mezcla de energía. La mezcla de tratamiento a concentraciones 10 veces superiores a la concentración mencionada anteriormente no fue tan eficaz para aumentar el crecimiento del cabello (87%). Esto puede deberse a una saturación excesiva o a un descenso del pH debido a carnitina y NADH.

[0031] Se plantea la hipótesis de que el aumento observado en el crecimiento del cabello se debe en parte al aumento de la actividad de las células de la papila dérmica y la liberación del factor de crecimiento. Anteriormente, hemos observado un aumento de la síntesis de ADN en las células de la papila dérmica tratadas con la tecnología energética.

Tabla 6. Aumento en el crecimiento del injerto capilar comparado con el día 0 (mm) y % aumento en el crecimiento del cabello en comparación con el no tratado. 1X de energía corresponde a AMP a 0,25 mM, creatina a 2,5 mM, L-carnitina a 2 mM, y NADH a 2 mM.

	día	0	4	6	10	14
Control		0	0,1125	0,1625	0,2	0,2625
Mezcla energética (0,01X)		0	0,242857	0,328571	0,414286	0,471429
Mezcla energética (0,1X)		0	0,414286	0,542857	0,542857	0,642857
Mezcla energética (1X)		0	0,21	0,275	0,35	0,49
% cambio comparado al Control	día		4	6	10	14
Mezcla energética (0,01X)			115,87	103,77	107,14	79,59
Mezcla energética (0,1X)			268,25	236,66	171,43	144,90
Mezcla energética (1X)			86,67	70,54	75,00	86,67

[0032] **Ejemplo 4:** Este ejemplo ilustra la composición C de la presente invención. Todas las cantidades son porcentaje en peso de la composición total.

Material	Composición A	Composición B	Composición C
Acido sorbico			0,15
Agua/Disodio EDTA-cobre			0,10
Amentoflavona			0,10
Dinucleótido de adenosina nicotinamida			0,10
Monohidrato de luteolina			0,10
Extracto de corteza <i>mimosa tenuiflora</i>			0,05
Arginina			0,20
Nicotinato de tocoferol		0,20	0,20
Extracto de genciana		0,20	
Glicirrizato dipotásico		0,1	0,1
Fosfato de adenosina		0,1	1,00
Alcanfor		0,05	
Colesterol/sulfato de potasio		0,05	

(continuación)

5	Extracto de fruta <i>capsicum frutescens</i>		0,02	
	Butilenglicol		0,01	
	Sabor		0,0025	
	D&C Violeta N° 2		0,00005	
10	Ciclometicona			10,00
	Glicerina			2,00
	Lecitina hidrogenada			2,00
	Sorbitol			2,00
	Estearilo glutamato sódico			2,00
15	Benzoato de alquilo C12-15			2,00
	Isosorbida de dimetilo			2,00
	Ácido oleico			1,00
	Dimeticona			1,00
20	Éter alílico/acrilatos de estearato-10			1,00
	Fenoxietanol			0,80
	N-acetilo tirosina			0,50
	Extracto de fruta <i>emblica officinalis</i>			0,25
	Tetrahidrocecilo ascorbato			0,20
25	Extracto de ginkgo biloba			0,20
	Carnitina de acetilo HCl			0,20
	Pantenol		0,20	0,20
	Alcohol desnaturalizado	57,20	68,9725	
30	Agua purificada	36,22	24,36995	69,10
	Isoceteth-20	1,50	0,50	
	PPG-28-Buteth-35	1,00	0,50	
	Agua descontrolada	0,60		
	Acetilo glucosamina	0,55	0,50	
35	Mentol	0,50		
	Fragancia	0,50		
	Agua descontrolada	0,40		

40

45	PEG-25 soja esteroil		0,25	0,125	
	Celulosa de hidroxipropilo		0,20		
	Fosfato de adenosina		0,11		
	<i>Glycyrrhiza glabra</i> . regaliz (extracto)		0,11		
50	Extracto de butileno glicol/agua/lúpulo		0,10	0,50	
	Cafeína		0,10	0,20	
	Agua/butilenglicol/Laminaria		0,10		
	Extracto de levadura		0,10	1,00	
	Creatina		1,00		1,00
55	extracto lisado/agua <i>saccharomyces</i>		0,10	0,10	0,20
	Extracto de fruta <i>serenoa serrulata</i>		0,10		0,10
	Extracto <i>salvia sclarea</i> (Clary)		0,10		0,10
	Metoxicinamato de octilo		0,01		
	Extracto de <i>betula alba</i>		0,01		
60	Extracto de <i>poria cocos</i> ,		0,01		0,05
	Extracto de levadura/ <i>centella asiatica</i>		0,01	2,00	
	Extracto de algas		0,01		
	Salicilato de octilo		0,01		
65	Dimeticona PEG/PPG-20/15			0,30	

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición tópica para aplicación al cabello o cuero cabelludo que comprende un compuesto de creatina seleccionado del grupo que consiste en creatina, fosfato de creatina y ciclocreatina en combinación con 5'-AMP, NADH y carnitina, en donde la cantidad total de la combinación, incluyendo el compuesto de creatina, es de 0,0001 a 10% en peso de la composición total.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto de creatina es creatina o fosfato de creatina.
- 15 3. Un método no terapéutico para estimular el crecimiento capilar usando una composición tópica para aplicación al cabello o cuero cabelludo que comprende un compuesto de creatina seleccionado del grupo que consiste en creatina, fosfato de creatina y ciclocreatina en combinación con 5'-AMP, NADH y carnitina, en donde la cantidad de la combinación, incluyendo el compuesto de creatina, es de 0,0001 a 10% en peso de la composición total.
- 20 4. Uso no terapéutico de una composición tópica para aplicación al cabello o cuero cabelludo, para la estimulación del crecimiento del cabello, que comprende un compuesto de creatina seleccionado del grupo que consiste en creatina, fosfato de creatina y ciclocreatina, en combinación con 5'-AMP, NADH y carnitina, en donde la cantidad total de la combinación, incluyendo el compuesto de creatina, es de 0,0001 a 10% en peso de la composición total.
- 25 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, de una composición en la que el compuesto de creatina es creatina o fosfato de creatina.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65