

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 407**

51 Int. Cl.:

A61K 8/365 (2006.01)

A61Q 5/10 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2011 PCT/EP2011/062425**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2012 WO12010624**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2011 E 11735642 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2595598**

54 Título: **Uso tópico de esteviol o isoesteviol en el cuidado capilar**

30 Prioridad:

03.03.2011 EP 11156841
20.12.2010 EP 10195970
25.10.2010 EP 10013930
23.07.2010 EP 10170618

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2018

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon, 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es:

GORALCZYK, REGINA;
GRAEUB, REMO;
MAYNE-MECHAN, ANNIS OLIVIA;
PIUSSI, JENNY;
RIEGER, HENRY y
MOHAJERI, HASAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 659 407 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

Uso tópico de esteviol o isoesteviol en el cuidado capilar

La presente invención se refiere al uso de esteviol y/o isoesteviol, y/o una sal, para aplicación a la piel, piel que tiene pelo, cuero cabelludo, pelo de un ser humano, o pelo de un animal para la mejora global del pelo, particularmente para restaurar el color del pelo y retrasar la aparición de canicie en el pelo, reducir la pérdida de pelo, restaurar el crecimiento del pelo después de que haya ocurrido la aparición de alopecia, aumentar el espesor del pelo, o retrasar la aparición o gravedad de la pérdida de pelo asociada a la edad, mantener el color natural del pelo. La presente invención también se refiere a un método de estimulación del crecimiento del pelo, y/o prevención del engrisamiento del pelo, o restauración o mantenimiento del color natural del pelo.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El pelo está compuesto de una proteína llamada queratina. El propio pelo está dispuesto en tres capas, una cutícula externa, corteza central y médula central. Si el pelo está coloreado, es debido a la presencia de pigmentos – ya sea eumelanina (negra o marrón) o feomelanina (roja o amarilla). Si faltan estos pigmentos, el pelo es blanco. Canas es el término dado al pelo gris, es una ilusión creada por la mezcla de pelos blancos y de color. El pelo crece a partir de un folículo. Las paredes del folículo forman la vaina de la raíz externa del pelo. La parte más baja del folículo se ensancha para formar el bulbo piloso que contiene la matriz germinal, la fuente de crecimiento del pelo. El tejido dérmico se proyecta hacia la base del folículo para formar la papila dérmica, y ésta tiene una red de vasos sanguíneos capilares para suministrar oxígeno, energía y los aminoácidos necesarios para el crecimiento.

El corregir los efectos del envejecimiento en la medida de lo posible es una preocupación de importancia cada vez mayor.

Por tanto, sigue existiendo una necesidad esperada desde hace tiempo en la industria del cuidado capilar de prevenir la pérdida de pelo, estimular el crecimiento del pelo, prevenir el engrisamiento relacionado con la edad del pelo, prevenir la pérdida de coloración natural del pelo, y promover la restauración del color natural del pelo.

Se han escrito extractos de estevia en (documento JP 11193219 A) por tener efecto de crecimiento y regeneración capilar, sin embargo, el esteviol, además de la floretina, que son inhibidores conocidos del transporte de glucosa celular, han sido reivindicados por también inhibir el crecimiento del pelo cuando se aplican tópicamente (documento EP 0 711 541 A1).

Los documentos JP-2009107941 y JP-10036229 desvelan ambos el uso de extracto de estevia para el crecimiento del pelo, efecto de restauración del pelo y prevención del pelo gris.

El documento US-525300 desvela composiciones orales de condensado fermentado de tallos de estevia para la industria del ganado.

Los documentos EP-711541, US-5110801, WO2011/009863 y WO2009/07127 desvelan todas composiciones que comprenden esteviol y/o isoesteviol adecuados para aplicación al pelo en un vehículo.

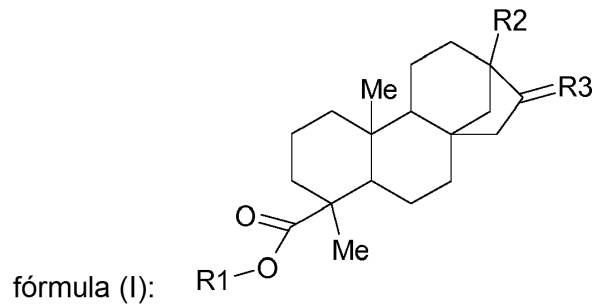
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los inventores de la presente solicitud han encontrado ahora sorprendentemente que el esteviol y/o isoesteviol y derivados como se describen más adelante con la fórmula (I) tienen grandes posibilidades de uso en las aplicaciones de cuidado capilar tópico para estimular el crecimiento del pelo, prevenir la pérdida de pelo y mejorar el aspecto general, por ejemplo, espesor, volumen, brillo y lustre del pelo de un animal que incluye humano. Así, un aspecto de la presente invención es un método de mejora del pelo de un animal, que incluye de un humano, que comprende administrar una composición tópicamente aplicada que comprende esteviol y/o isoesteviol, durante un tiempo suficiente y en una cantidad eficaz para potenciar el aspecto global, por ejemplo, espesor, volumen de pelo en un animal que incluye humano, y observar o apreciar el resultado.

Otra realización de la presente invención es el uso de esteviol y/o isoesteviol en la fabricación de composición tópica o cosmética que estimula el crecimiento del pelo y potencia el aspecto general del pelo de un animal que incluye humano, por ejemplo, espesor, volumen.

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) a continuación se combina con al menos una sustancia activa adicional seleccionada del grupo que consiste en: antioxidantes, agentes fotoprotectores, colorantes y activos biológicos.

Por tanto, la presente invención proporciona el uso tópico de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo según las reivindicaciones

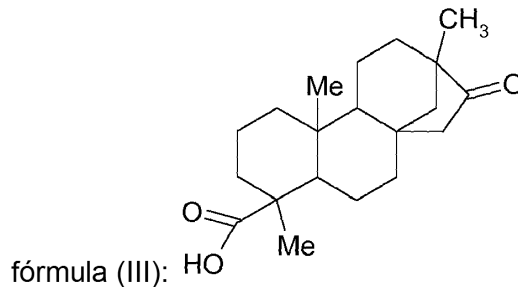
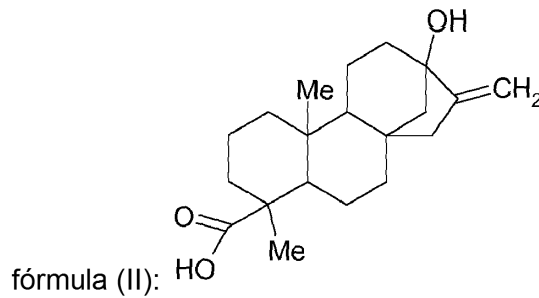


para mejorar el aspecto del pelo de un animal que incluye humano,

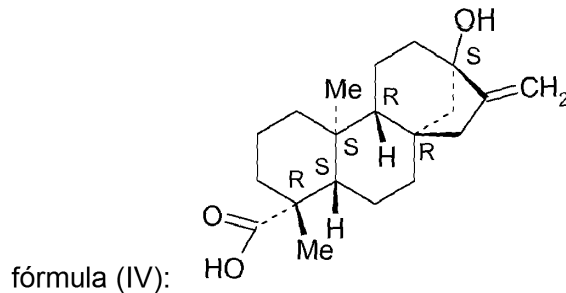
5 en el que la mejora del aspecto del pelo está seleccionada del grupo que consiste en: restaurar el color del pelo y retrasar la aparición de canicie en el pelo, restaurar el crecimiento del pelo después de que haya ocurrido la aparición de alopecia, o retrasar la aparición o gravedad de la pérdida de pelo asociada a la edad, mantener el color natural del pelo.

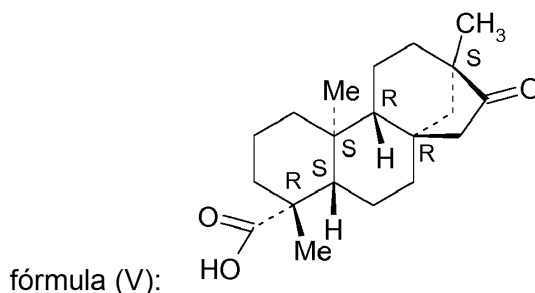
Debe entenderse que la fórmula (I) como se representa anteriormente engloba todos los posibles estereoisómeros.

R1 es hidrógeno, R2 es hidroxilo y R3 es CH₂, o R2 es metilo y R3 es O correspondiente al compuesto de fórmula (II) Esteviol (CAS número: 471-80-7) y el compuesto de fórmula (III) Isoesteviol (CAS número 27975-19-5).



Incluso compuestos más preferidos según la presente invención son esteviol e isoesteviol con la estereoquímica como se representa en la fórmula (IV) y fórmula (V).





El compuesto más preferido para todas las realizaciones de la presente invención es el esteviol.

5 Las sales de esteviol y/o isoesteviol pueden formarse por cualquier catión cosméticamente aceptable que significa cualquier catión metálico, además de cualquier catión orgánico que no es tóxico para la piel y/o no produce reacciones alérgicas. Ejemplos de tales cationes son sales de amonio y sales de alquilamonio, cationes alcalinos tales como iones sodio y potasio y cationes de metal alcalinotérreo tales como iones calcio y magnesio.

Esteviol, isoesteviol y sales de los mismos pueden entonces ser fácilmente transportadas a los folículos pilosos.

10 Los compuestos usados según la presente invención pueden o bien ser conseguidos de proveedores químicos como, por ejemplo, Sigma o pueden prepararse por síntesis química según métodos conocidos para un experto en la materia tales como por ejemplo: por desglucosilación de los glucósidos respectivos (por ejemplo: esteviósido o los rebaudiósidos A y C) y, en caso de las sales, formación de sales. Tales métodos son muy conocidos en la técnica y se desvelan, por ejemplo: en Yingyong Huaxue (1993), 10(4), 35-8: Synthesis of steviol derivatives and their bioactivity, Russian Journal of General Chemistry (2009), 79(10), 2197-2200: O-Alkylation of diterpenoid steviol in the system KOH-DMSO, o Tao et al. Synthesis and bioactivity of Isosteviol derivatives; Chinese Chemical Letters (2005) 16: 1441-1444.

Las composiciones según la invención son especialmente atractivas, ya que muchas personas, que incluyen propietarios y adiestradores de animales, tienen un especial interés en tratamientos cosméticos considerados como "naturales" con efectos leves y sin efectos secundarios importantes.

Como se usa en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, se aplican las siguientes definiciones:

20 El término "cantidad eficaz" significa una cantidad necesaria para obtener un efecto fisiológico deseado.

El término "pelo", como se usa según la invención, se refiere a tanto pelo de un ser humano, además de pelo de animal.

25 El término 'pelo de un animal que incluye humano' se refiere a todas las partes del cuerpo de un animal, además de un ser humano que tiene pelo tal como el pelo de animales, además de las pestañas, las cejas, la barba o el pelo del cuero cabelludo de un ser humano. Lo más preferentemente, el término se refiere al pelo en el cuero cabelludo de los seres humanos (hombre o mujer de cualquier edad).

El término "piel que tiene pelo" se refiere a todas las partes de la piel de un ser humano que tienen pelo, tal como en particular el cuero cabelludo y la cara (pestañas, las cejas, barba). Lo más preferentemente, las composiciones tópicas se aplican al cuero cabelludo de seres humanos (hombre o mujer de cualquier edad).

30 "Composición tópica", como se usa en el presente documento, indica cualquier composición adecuada para la administración tópica al tejido queratinoso del mamífero, tal como piel que tiene pelo, particularmente al cuero cabelludo humano o a la piel del animal que tiene pelo.

35 "Prevenir", como se usa en el presente documento, no pretende significar que el acontecimiento nunca ocurrirá, sino que significa retrasar la aparición de la afección o acontecimiento, y/o reducir la gravedad de la afección o acontecimiento cuando ocurra.

40 "Administración crónica" se indica para expresar que la administración del principio activo se produce regularmente durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo una vez o dos veces al día durante un tiempo de al menos aproximadamente dos semanas, preferentemente durante al menos un mes, y más preferentemente al menos dos meses. Alternativamente, la administración regular puede ser cada dos días, cada tres días, o una vez por semana o dos veces por semana.

"Periodo de tiempo prolongado" significa sustancialmente diariamente durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente dos semanas, preferentemente al menos aproximadamente un mes, e incluso más preferentemente durante al menos aproximadamente dos meses.

"Observar" o "apreciar" puede hacerse por o bien el que administra o aplica el principio activo tópicamente, o puede hacerse por una tercera parte. La condición post-administración puede compararse con la condición pre-administración y analizarse ya sea usando una prueba estándar, o por análisis subjetivo.

"Aspecto mejorado" significa que el pelo ha mejorado al menos una de las siguientes cualidades:

- 5
- Color (es decir, retención/restauración del color natural frente a la canicie),
 - Alopecia capilar (es decir, se retiene el pelo, se detiene la pérdida de pelo o se ralentiza; o el pelo está volviendo a crecer),
 - El pelo tiene más volumen.

10 En una realización preferida, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) según la presente invención para la mejora de la aparición de pelo, en la que la mejora del aspecto del pelo está seleccionada del grupo que consiste en: reducir la pérdida de pelo, restaurar el crecimiento del pelo después de que haya ocurrido la aparición de alopecia, o retrasar la aparición o gravedad de la pérdida de pelo asociada a la edad. Más preferentemente, la mejora del aspecto del pelo está seleccionada del grupo que consiste en: restaurar el crecimiento del pelo después de que haya ocurrido la aparición de alopecia.

15 Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención pueden usarse o bien en administraciones tópicas terapéuticas o no terapéuticas.

En una realización preferida, el uso según la presente invención es no terapéutico.

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) se combina con al menos una sustancia activa adicional seleccionada del grupo que consiste en antioxidantes, agentes fotoprotectores, colorantes y activos biológicos.

20 Antioxidantes

Basándose en la invención, pueden usarse todos los antioxidantes conocidos normalmente formulados en composiciones de cuidado capilar. Especialmente se prefieren antioxidantes elegidos del grupo que consisten en aminoácidos (por ejemplo, glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazol (por ejemplo, ácido urocánico) y derivados, péptidos tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y derivados (por ejemplo, anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo, α -caroteno, β -caroteno, licopeno) y derivados, ácido clorogénico y derivados, ácido lipoico y derivados (por ejemplo, ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo, tioredoxina, glutatión, cistina, cistamina y sus ésteres de glucosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo; oleilo, γ -linoleilo, colesterilo y glicerilo) y las sales de los mismos, dilauriltiodipropionato, diesteariltiodipropionato, ácido tioldipropiónico y sus derivados (éster, éter, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales), además de compuestos de sulfoximina (tales como butioninsulfoximina, homocisteinsulfoximina, butioninsulfona, penta-, hexa-, heptationinsulfoximina) en dosis compatibles muy bajas (por ejemplo, pmol a μ mol/kg), adicionalmente quelantes (metálicos) (tales como ácidos α -hidroxigrasos (ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido palmítico, fitínico, lactoferrina), β -hidroxiácidos, ácido humínico, ácido gálico, extractos gálicos, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados (tales como ácido γ -linoleico, ácido linólico, ácido oleico), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, tocoferol y derivados (tales como acetato de vitamina E), mezclas de vitamina E nat., vitamina A y derivados (palmitato y acetato de vitamina A), además de coniferilbenzoato, ácido rutínico y derivados, α -glucosilrutina, ácido ferúlico, furfuralidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, trihidroxibutirofenona, urea y sus derivados, manosa y derivados, cinc y derivados (por ejemplo, ZnO, ZnSO₄), selenio y derivados (por ejemplo, selenometionina), estilbenos y derivados (tales como óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno) y derivados adecuados (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de los principios activos nombrados, o enzimas tales como superóxido dismutasa, catalasa o similares, o activadores de tales enzimas. Pueden estar presentes uno o más conservantes/ antioxidantes en una cantidad de al menos el 0,01 % en peso del peso total de la composición. Preferentemente, está presente aproximadamente del 0,01 a aproximadamente el 10 % en peso del peso total de la composición de la presente invención. Lo más preferido, están presentes uno o más conservantes/ antioxidantes en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1 % en peso.

Agentes fotoprotectores

50 Los agentes fotoprotectores se seleccionan ventajosamente de UV-A, UV-B y/o filtros de banda ancha. Ejemplos de agentes protectores de UV-B o de espectro ancho, es decir, sustancias que tienen máximos de absorción entre aproximadamente 290 y 340 nm, pueden ser compuestos orgánicos o inorgánicos. Agentes protectores de UV-B o de banda ancha orgánicos son, por ejemplo, acrilatos tales como 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo (octocrileno, PARSOL® 340), 2-ciano-3,3-difenilacrilato de etilo y similares; derivados de alcanfor tales como bencilidenalcanfor de 4-metilo (PARSOL® 5000), 3-bencilidenalcanfor, metosulfato de alcanforbenzalconio, poliacrilamidometilbencilidenalcanfor, sulfobencilidenalcanfor, sulfometilbencilidenalcanfor, ácido tereftalidencianfor sulfónico y similares; derivados de cinamato tales como metoxicinamato de etilhexilo

(PARSOL® MCX), metoxicinamato de etoxietilo, metoxicinamato de dietanolamina (PARSOL® Hydro), metoxicinamato de isoamilo y similares, además de derivados de ácido cinámico unidos a siloxanos; derivados de ácido p-aminobenzoico, tales como ácido p-aminobenzoico, p-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo, p-aminobenzoato de etilo N-oxipropileno, p-aminobenzoato de glicerilo; benzofenonas tales como benzofenona-3, benzofenona-4, 2,2',4,4'-tetrahidroxi-benzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona y similares; ésteres de ácido benzalmalónico tales como 4-metoxibenzalmalonato de di-(2-etilhexilo); ésteres de ácido 2-(4-etoxianilino)propanoico tales como éster dietílico de ácido 2-(4-etoxianilino)propanoico como se describe en la publicación de patente europea EP 0 895 776; compuestos de organosiloxano que contienen grupos benzomalonato como se describen en las publicaciones de patente europea EP 0 358 584 B1, EP 0 538 431 B1 y EP 0 709 080 A1 tales como polisilicona-15 (PARSOL® SLX); drometrisoltrisiloxano (Mexoryl XL); derivados de imidazol tales como, por ejemplo, ácido 2-fenilbencimidazolsulfónico y sus sales (PARSOL® HS). Sales de ácido 2-fenilbencimidazolsulfónico son, por ejemplo, sales alcalinas tales como sales de sodio o potasio, sales de amonio, sales de morfina, sales de aminas prim., sec. y terc. como sales de monoetanolamina, sales de dietanolamina y similares; derivados de salicilato tales como salicilato de isopropilbencilo, salicilato de bencilo, salicilato de butilo, salicilato de etilhexilo (PARSOL® EHS, NEO Heliopan OS), salicilato de isooctilo o salicilato de homomentilo (homosalato, PARSOL® HMS, NEO Heliopan OS) y similares; derivados de triazina tales como etilhexiltriazona (Uvinul T-150), dietilhexilbutamidotriazona (Uvasorb HEB). Filtros de UV encapsulados tales como metoxicinamato de etilhexilo encapsulado (perlas de UV Eusolex) o microcápsulas cargadas con filtros de UV como, por ejemplo, se desvelan en el documento EP 1 471 995 y similares. Los compuestos inorgánicos son pigmentos tales como TiO₂, ZnO microparticulados y similares. El término "microparticulado" se refiere a un tamaño de partícula de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 200 nm, particularmente de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 100 nm. Las partículas de TiO₂ también pueden recubrirse por óxidos metálicos tales como, por ejemplo, óxidos de aluminio o circonio o por recubrimientos orgánicos tales como, por ejemplo, polioles, meticona, estearato de aluminio, alquilsilano. Tales recubrimientos son muy conocidos en la técnica.

Ejemplos de agentes protectores de amplio espectro o de UV A, es decir, sustancias que tienen máximos de absorción entre aproximadamente 320 y 400 nm, puede ser compuestos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, derivados de dibenzoilmetano tales como 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoil-metano (PARSOL® 1789), dimetoxidibenzoilmetano, iso-propildibenzoilmetano y similares; derivados de benzotriazol tales como 2,2'-metileno-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3,-tetrametilbutil)-fenol (TINOSORB M) y similares; bis-etilhexiloxifenolmetoxifeniltriazona (Tinosorb S) y similares; ácidos fenileno-1,4-bis-bencimidazolsulfónicos o sales tales como ácido 2,2-(1,4-fenileno)bis-(1H-bencimidazol-4,6-disulfónico) (Neoheliopan AP); hidroxibenzofenonas sustituidas con amino tales como éster hexílico de ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)-benzoico (Uvinul A Plus) como se describe en el documento EP 1 046 391; filtros iónicos de UV-A como se describen en el documento WO 2005/080341 A1; pigmentos tales como ZnO o TiO₂ microparticulados y similares. El término "microparticulado" se refiere a un tamaño de partícula de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 200 nm, particularmente de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 100 nm. Las partículas también pueden recubrirse por otros óxidos metálicos tales como, por ejemplo, óxidos de aluminio o circonio o por recubrimientos orgánicos tales como, por ejemplo, polioles, meticona, estearato de aluminio, alquilsilano. Tales recubrimientos son muy conocidos en la técnica. Como los derivados de dibenzoilmetano tienen fotoestabilidad limitada puede desearse fotoestabilizar estos agentes protectores de UV-A. Así, el término "agente protector de UV-A convencional" también se refiere a derivados de dibenzoilmetano tales como, por ejemplo, PARSOL® 1789 estabilizado por, por ejemplo, derivados de 3,3-difenilacrilato como se describen en los documentos EP 0 514 491 B1 y EP 0 780 119 A1; derivados de bencilidenalcanfor como se describe en la patente de EE.UU.N.º 5.605.680; organosiloxanos que contienen grupos benzomalonato como se describe en los documentos EP 0 358 584 B1, EP 0 538 431 B1 y EP 0 709 080 A1.

45 Colorantes

Basándose en la invención, pueden usarse todos los colorantes normalmente formulados en composiciones de cuidado capilar que tienen una absorción en la luz visible de radiación electromagnética (400 nm a 800 nm). La absorción se produce frecuentemente por los siguientes cromóforos: cromóforos azoicos (mono-, di-, tris- o poli-)estilbeno, de carotenoide, diarilmetano, triarilmetano, xanteno, acridina, quinolina, metino (también polimetino)tiazol, indamina, indofenol, azina, oxazina, tiazina, antraquinona, índigo, ftalocianina y además cromóforos sintéticos, naturales y/o inorgánicos.

FD & C y D & C que pueden usarse en las composiciones de cuidado capilar según la invención son, por ejemplo, curcumina, riboflavina, lactoflavina, tartrazina, amarillo de quinolina, cochinilla, azorubina, amaranto, ponceau 4R, eritrosina, rojo 2G, indigotina, clorofila, clorofilina, caramelo, carbo medicinalis, carotenoides, carotina, bixina, norbixina, achiote, orlean, capsantina, capsorubina, licopina, xantofila, flavoxantina, luteína, criptoxantina, rubixantina, violaxantina, rodoxantina, cantaxantina, betanina, antocianos, sin limitarse a éstos. Ejemplos de tintes son, por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como óxido de hierro (rojo de óxido de hierro, amarillo de óxido de hierro, negro de óxido de hierro, etc.), ultramarinos, verde de óxido de cromo o negro de carbón. Otros colorantes y tintes que pueden usarse en las composiciones según la invención comprenden pigmentos orgánicos naturales o sintéticos, tintes dispersos que pueden solubilizarse en disolventes como los tintes capilares directos del tipo HC, por ejemplo, HC Red No. 3, HC Blue No. 2 y todos los otros tintes capilares enumerados en International Cosmetic Ingredient Dictionary Handbook, 11ª edición, 2006) o los tintes de dispersión enumerados en Color Index International Society of Dyers and Colorist, barnices de color (sales insolubles de tintes solubles, como muchas sales

de Ca, Ba o Al de tintes aniónicos), tintes aniónicos o catiónicos solubles tales como tintes ácidos (aniónicos), tintes básicos (catiónicos), tintes directos, tintes reactivos o tintes disolventes, tintes fluorescentes, fluoresceína e isotiocianatos.

Activos biológicos.

- 5 Los activos biológicos se seleccionan ventajosamente de activadores generales de la melanogénesis como activadores de tirosinasa, hormonas peptídicas, activadores de AMPc (cafeína) y neurotrofinas.

Activadores de tirosinasa preferidos son cualquier sustancia que aumente la expresión de tirosinasa o actividad enzimática como, por ejemplo, glicirricina de la raíz de regaliz.

- 10 Hormonas peptídicas que pertenecen al grupo de las melanocortinas son las hormonas peptídicas preferidas que incluyen ACTH, alfa-MSH, beta-MSH y gamma-MSH; estos péptidos son todos productos de escisión de un gran péptido precursor llamado proopiomelanocortina (POMC). Alfa-MSH es la melanocortina más importante para pigmentación. Las hormonas estimulantes de melanocitos (denominadas conjuntamente MSH o intermedinas) son una clase de hormonas peptídicas que en la naturaleza son producidas por células en el lóbulo intermedio de la glándula pituitaria. Estimulan la producción y liberación de melanina (melanogénesis) por melanocitos en piel y pelo.
15 Por tanto, se combinarán ventajosamente con los compuestos de la presente invención.

En otra realización más, los compuestos de la presente invención se usan tópicamente en el pelo, en el que el pelo es el pelo de un mamífero. Mamíferos preferidos son caballos, perros y gatos.

- 20 En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) se usa en una cantidad eficaz seleccionada en el intervalo del 0,00001 al 20 % en peso, preferentemente, 0,0001 al 5 % en peso, más preferentemente, 0,001 al 0,5 % en peso basado en el peso total de la composición tópica.

Según la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se usa en una composición tópica en una cantidad en el intervalo del 0,0001 al 5 % en peso, más preferentemente 0,001 al 0,5 % en peso basado en el peso total de la composición tópica.

- 25 La presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para aumentar el número total de melanocitos en folículos pilosos y/o para aumentar la diferenciación y migración de melanocitos de la vaina capilar a la matriz capilar y/o aumentar la proliferación de células capilares, y/o aumentar la producción de melanina, y/o para prolongar la fase de crecimiento del pelo (anágena) y/o acortar la fase de reposo del pelo (telógena). El número de melanocitos en el folículo piloso puede evaluarse por métodos convencionales, por ejemplo, tinción inmunohistoquímica de los melanocitos con el marcador de pan-melanocitos NKI-beteb seguido del recuento de células NKI-beteb+.
30

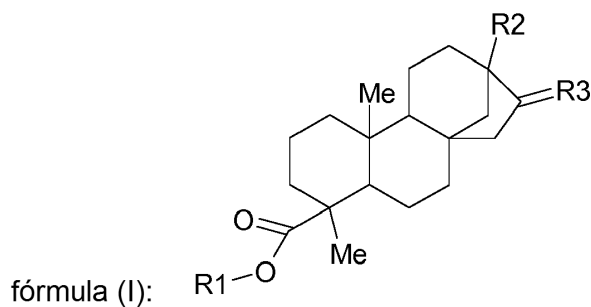
La diferenciación y migración de melanocitos de la vaina capilar a la matriz capilar puede medirse por tinción inmunohistoquímica de melanocitos c-kit+ en el folículo piloso, y evaluando su distribución dentro del folículo piloso.

- 35 En otra realización, la invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, en combinación con el uso de otros componentes que se usan convencionalmente en composiciones tópicas, tales como en particular composiciones de cuidado capilar, generalmente potencian la aparición de pelo, por ejemplo, espesor, volumen, brillo y lustre, para prevenir el engrisamiento del pelo y/o restaurar o mantener el color natural del pelo, tal como HBr de 5,6-dihidroxiindolina, HBr de 5,6-dihidroxiindolina en combinación con 2-metilresorcinol y/o arginina.

- 40 La presente invención proporciona además el uso de compuestos de fórmula (I) como se describen en la presente invención para alargar los folículos pilosos, aumentando la proliferación de células del folículo piloso (vaina de raíz externa/interna, fibroblastos de las papilas dérmicas).

Así, la presente invención proporciona el uso de compuesto de fórmula (I) para restaurar el color del pelo y retrasar la aparición de canicie en el pelo, y/o mantener el color natural del pelo.

- 45 En otra realización, la presente invención se refiere a un método no terapéutico cosmético para estimular el crecimiento del pelo, y/o prevenir el engrisamiento del pelo o restaurar o mantener el color natural del pelo que comprende las etapas de aplicar a la piel que tiene pelo, durante un tiempo suficiente, una composición tópica que comprende una cantidad eficaz un compuesto de fórmula (I),



en la que

R1 es hidrógeno, R2 es hidroxilo y R3 es CH₂, o R1 es hidrógeno, R2 es metilo y R3 es O

5 y observar el resultado. Los compuestos son esteviol e isoesteviol en cualquier forma isomérica, los preferidos son compuestos de fórmula (IV) y fórmula (V), incluso el más preferido es esteviol. Las cantidades del compuesto de fórmula (I) están seleccionadas en el intervalo del 0,0001 al 5 % en peso, más preferentemente del 0,001 al 0,5 % en peso basado en el peso total de la composición tópica.

10 Preferentemente, la composición tópica para el método según la presente invención es una composición de cuidado capilar, y más preferentemente, es un tónico capilar, un acondicionador, un champú, o un gel de peinado. La composición tópica puede comprender además al menos una sustancia activa adicional seleccionada del grupo que consiste en antioxidantes, agentes fotoprotectores, colorantes y activos biológicos.

Engrísamiento del pelo

15 Una realización de la presente invención es la prevención del engrísamiento del pelo para la restauración y/o mantenimiento del color natural del pelo, como se muestra por la capacidad de dichos compuestos y derivados para aumentar el número total de melanocitos en folículos pilosos, además de para aumentar la diferenciación y migración de melanocitos de la vaina capilar a la matriz capilar.

20 La presente invención se refiere a un método de prevención del engrísamiento del pelo, retraso de la aparición de engrísamiento, y/o restauración y/o mantenimiento del color natural del pelo que comprende la etapa de aplicar una composición tópica que comprende una cantidad eficaz de esteviol y/o isoesteviol, o una sal, un éster, un diéster, o un éter del mismo, como se representa en la fórmula (I) a piel humana o animal que tiene pelo, y observar la prevención, restauración, o mantenimiento del color natural del pelo.

25 Así, la presente invención también engloba un método de administrar tópicamente una cantidad de esteviol y/o isoesteviol o una sal, un éster, un diéster, o un éter del mismo, y observar o apreciar un aumento en el número de melanocitos en folículos pilosos, y/o aumentar la diferenciación o migración de melanocitos de la vaina capilar a la matriz capilar. La observación o apreciación puede hacerse prestando atención a una disminución en la canicie, mantenimiento del color original del pelo, u observando una restauración del color original del pelo.

La eficacia de uso de los compuestos de fórmula (I) según la presente invención para la prevención del engrísamiento del pelo y/o para la restauración y/o mantenimiento del color natural del pelo puede mostrarse mediante los procedimientos descritos a continuación:

30 Como una referencia (control), se corta cuidadosamente un mechón de pelo que contiene aproximadamente 100 pelos por encima del cuero cabelludo. El color del pelo dentro del mechón se mide desde la parte de la raíz próxima hasta la punta. Esto podría hacerse bien 1) puntuando visualmente, 2) con documentación fotográfica de alta densidad y puntuación, 3) por análisis de pigmento y determinación del contenido de melanina del pelo tras la degradación del pelo y extracción de melanina. En este caso posterior, la melanina puede medirse por medios fotométricos, o por reacción química (es decir, formación de ácido pirrol-2,3,5-tricarboxílico de eumelanina, y formación de isómeros de aminohidroxifenilalanina para feomelanina, seguido de análisis cuantitativo cromatográfico, espectroscópico o espectrofotométrico. También puede hacerse directamente evaluando el estado de pigmento del bulbo piloso del pelo arrancado usando microscopía óptica y la escala de Lickert de pigmentación.

40 Una muestra de una composición tópica (2 a 10 ml o mg/cm², dependiendo del tipo de formulación; preferentemente un producto de actuación tal como tónico capilar, loción o crema) que contiene una cantidad preferida de un compuesto de fórmula (I) se aplica entonces al menos una vez al día sobre el cuero cabelludo, normalmente de 1 a 4 veces al día durante al menos tres meses, especialmente seis meses (debido a que la tasa de crecimiento normal del pelo es aproximadamente 1 cm/mes) y se distribuye igualmente con un masaje sobre el cuero cabelludo. En un método, el producto no se lava después de la aplicación. Al final del periodo de tratamiento, se toma una segunda muestra de pelo del mismo sitio en el cuero cabelludo y se analiza como se ha descrito anteriormente.

Se hace una comparación del contenido de melanina, el color del pelo o el grado de engrisamiento intra-individualmente antes y después del periodo de tratamiento.

Pérdida de pelo

También según la presente invención, las administraciones tópicas de esteviol y/o isoesteviol pueden:

- 5
- reducir la pérdida de pelo,
 - restaurar el crecimiento del pelo después de que haya ocurrido la aparición de alopecia,
 - prevenir o contrarrestar la pérdida de pelo prematura,
 - retrasar la aparición o gravedad de la pérdida de pelo asociada a la edad, y/o

10 Así otro aspecto de la presente invención es un método de mejora del aspecto del pelo seleccionado del grupo que consiste en:

- reducir la pérdida de pelo,
- restaurar el crecimiento del pelo después de que haya ocurrido la aparición de alopecia,
- prevenir o contrarrestar la pérdida de pelo prematura,
- retrasar la aparición o gravedad de la pérdida de pelo asociada a la edad, y/o

15 que comprende administrar tópicamente esteviol y/o isoesteviol, y observar la mejora.

La presente invención también ilustra el uso de esteviol y/o isoesteviol o una sal del mismo como se representa en la fórmula (I) para estimular la región de papilas dérmicas y queratinocitos dentro del folículo piloso con el fin de aumentar el número total de queratinocitos responsables del crecimiento del pelo y/o liberar las señales moleculares estimulantes del crecimiento de células circundantes del folículo piloso y/o migración de queratinocitos progenitores para volver a formar folículos pilosos.

20

Usos veterinarios

En otro aspecto de la presente invención, la formulación tópica de un compuesto de fórmula (I) se administra a un animal no humano, que es preferentemente un mamífero.

25 En un aspecto preferido de la presente invención, el animal no humano es un mamífero, tal como un animal de compañía (perro, gato, hurón) o un animal que se usa en la industria de la piel (visones, chinchillas o similares), o un animal que se muestra en competición (tales como perros, caballos, gatos, conejos y otros animales de granja). El suplementar el baño normal o la pauta de aseo del animal con composiciones que contienen esteviol y o isoesteviol, una sal, un éster, un diéster, o un éter de la presente invención mejorará el aspecto del pelo de los animales. Así, otro aspecto de la presente invención es una composición tópica veterinaria que contiene una cantidad de mejora de la piel de esteviol y/o isoesteviol o una sal del mismo.

30

Otro aspecto de la presente invención es un champú u otra formulación tópica especialmente diseñada para un animal de muestra que comprende esteviol y/o isoesteviol o una sal del mismo. Ésta debe aplicarse al animal diariamente durante al menos un mes, y preferentemente durante al menos dos meses antes de la competición con el fin de que su piel esté en una condición óptima.

35 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para el aseo del pelo (de manera que el pelo ya no parezca descuidado, y parezca mejor aseado).

Dosificaciones

40 El efecto fisiológico puede lograrse por una dosis única o por dosis repetidas. La dosificación administrada puede, por supuesto, variar dependiendo de factores conocidos, tales como las características fisiológicas de la composición particular; la edad, salud y peso del receptor; la naturaleza y grado de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia de tratamiento; y/o el efecto deseado y pueden ser ajustadas por un experto en la materia.

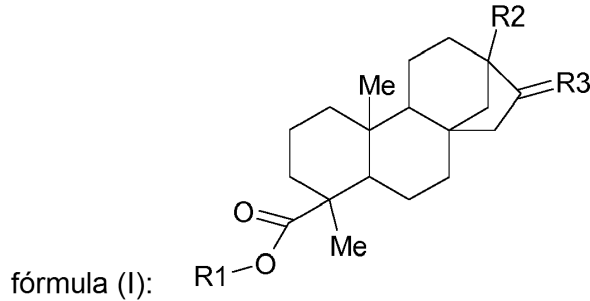
45 Las composiciones tópicas contienen el compuesto de fórmula (I) según la presente invención en una cantidad del 0,0001 al 5 % en peso, incluso más preferentemente en una cantidad del 0,001 al 0,5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

Las composiciones tópicas se aplican al menos varias veces a la semana, preferentemente al menos una vez por día, y más preferentemente se aplica al menos dos veces al día tal como, por ejemplo, una vez por la mañana y una vez por la noche. Las aplicaciones deben ser durante un periodo de tiempo crónico, es decir, al menos una semana,

preferentemente durante al menos dos semanas, y más preferentemente durante al menos 4 semanas con el fin de observar resultados.

Formulaciones

La presente invención ejemplifica una composición de cuidado capilar que comprende un compuesto de fórmula (I),



en la que

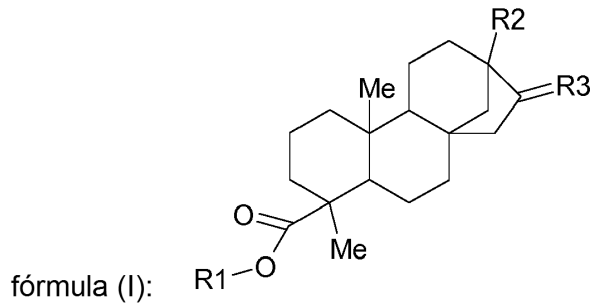
R1 es hidrógeno, R2 es hidroxilo y R3 es CH₂, o R1 es hidrógeno, R2 es metilo y R3 es O

y al menos un vehículo de cuidado capilar convencional.

10 En una realización preferida, la presente invención también está ejemplificando una composición de cuidado capilar que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, y al menos un vehículo de cuidado capilar convencional, en la que el pH de la composición es inferior a 7, preferentemente inferior a 6, más preferentemente inferior a 5, incluso más preferentemente inferior a 4.

15 En otra realización, la composición de cuidado capilar según la presente invención comprende además un antioxidante seleccionado del grupo de antioxidantes normalmente formulados en el cuidado capilar, y como se ha descrito anteriormente, y/o, un agente fotoprotector seleccionado de filtros de UV-A, UV-B y/o de UV de banda ancha como se describen en la presente solicitud.

La presente invención también está ejemplificando una composición de cuidado capilar que comprende un compuesto de fórmula (I),



en la que

R1 es hidrógeno, R2 es hidroxilo y R3 es CH₂, o R1 es hidrógeno, R2 es metilo y R3 es O

y al menos un vehículo de cuidado capilar convencional, y un antioxidante seleccionado del grupo de antioxidantes normalmente formulados en el cuidado capilar y/o un agente fotoprotector seleccionado de filtros de UV-A, UV-B y/o de banda ancha como se describen en la presente solicitud.

25 La presente invención proporciona además una composición como se ha descrito anteriormente que es un gel, una loción, una tintura, un espray, un mousse, una composición de limpieza, un champú, o una espuma.

30 En particular, las composiciones tópicas son composiciones de cuidado capilar tales como acondicionadores, tratamientos, tónicos, geles de peinado, mousses, champús, esprays para el pelo, pomadas, lociones fijadoras, composiciones colorantes y de ondulado permanente. De particular interés con el fin de la presente invención son tónicos, acondicionadores, tratamientos y geles de peinado que pueden estar en forma de un gel, una loción, una tintura, un espray, un mousse, una composición de limpieza o una espuma y que pueden aplicarse según necesidades individuales, por ejemplo, una vez al día como una loción, tintura, mousse o espray; o una vez o dos veces a la semana como un acondicionador o tratamiento.

La composición típica usada en el método de prevención del engrisamiento de pelo, además de para restaurar y/o mantener el color natural del pelo según la presente invención, puede comprender además otros componentes que se usan convencionalmente en composiciones tópicas tales como HBr de 5,6-dihidroxiindolina, HBr de 5,6-dihidroxiindolina en combinación con 2-metilresorcinol y/o arginina.

5 Según la presente invención, un compuesto de fórmula (I) con las definiciones y preferencias dadas anteriormente es útil en composiciones tópicas tales como en particular las composiciones de cuidado capilar que además contienen vehículos y/o excipientes o diluyentes convencionalmente usados en composiciones tópicas, respectivamente, de cuidado capilar.

10 El compuesto de fórmula (I) puede combinarse con agentes auxiliares adecuados que se usan convencionalmente en las composiciones de cuidado capilar tales como las desveladas en términos generales en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (1989), Vol. A 12, Hair Preparations, y más específicamente, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacional N.º WO 00/06094, WO 00/07550 y WO 01/06994.

15 Así, el uso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención puede combinarse con el uso de componentes adicionales para proteger el pelo contra el impacto ambiental perjudicial y para mejorar la salud del pelo.

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención pueden incorporarse en composiciones de cuidado capilar convencionales como se describe a continuación:

Las composiciones de cuidado capilar pueden comprender adyuvantes cosméticos o dermatológicos adicionales y/o aditivos (vehículo cosmético) que están seleccionados preferentemente de

- 20 1.) Agua
- 2.) Disolventes orgánicos solubles en agua, preferentemente alcoholes C1-C4
- 3.) Aceites, sustancias grasas, ceras
- 4.) Diversos ésteres diferentes a 3) de ácidos monocarboxílicos C6-C30 con alcoholes mono-, di-, o trivalentes
- 25 5.) Hidrocarburos acíclicos y cíclicos saturados
- 6.) Ácidos grasos
- 7.) Alcoholes grasos
- 8.) Aceites de silicona
- 9.) Principios tensioactivos
- 30 y mezclas de los mismos.

Las composiciones de cuidado capilar pueden contener adyuvantes y aditivos adicionales tales como conservantes, antioxidantes, siliconas, espesantes, suavizantes, emulsionantes aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros, agentes fotoprotectores, agentes antiespumantes, hidratantes, fragancias, tensioactivos, cargas, agentes secuestrantes, polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros o mezclas de los mismos, propulsores, 35 agentes acidificantes o basificantes, tintes, colorantes, pigmentos o nanopigmentos, estabilizadores de la luz, repelentes de insectos, agentes antibacterianos, o cualquier otro componente normalmente formulado en composiciones de cuidado capilar. Las cantidades necesarias de los adyuvantes y aditivos pueden ser fácilmente elegidas, basándose en el producto deseado, por un experto en este campo y se ilustrarán en los ejemplos, sin limitarse a éstos.

40 Preferentemente, las composiciones de cuidado capilar son en forma de preparaciones cosméticas de tratamiento del pelo, por ejemplo, tónicos capilares, acondicionadores, preparaciones de cuidado capilar, por ejemplo, preparaciones de pretratamiento, cremas de peinado, geles de peinado, pomadas, enjuagues capilares, paquetes de tratamiento, tratamientos capilares intensos, por ejemplo, acondicionadores profundos de actuación y de aclarado, preparaciones estructurantes del pelo, por ejemplo, preparaciones de ondulado del pelo para ondas permanentes 45 (onda caliente, onda suave, onda fría), preparaciones de alisado del pelo, preparaciones líquidas fijadoras del pelo, espumas para el pelo, esprays para el pelo, preparaciones decolorantes, por ejemplo, disoluciones de peróxido de hidrógeno, champús de aclarado, cremas decolorantes, polvos decolorantes, pastas o aceites decolorantes, colorantes para el pelo temporales, semipermanentes o permanentes, preparaciones que contienen colorantes auto-oxidantes, o colorantes del pelo naturales, tales como henna o camomila.

50 Las composiciones de cuidado capilar preferidas son composiciones de actuación seleccionadas de tónicos capilares, acondicionadores, tratamientos y geles de peinado.

Basándose en la aplicación, las preparaciones de cuidado capilar pueden estar en forma de un spray (aerosol), espuma (aerosol), gel, spray de gel, crema, loción, líquido o una cera. Los sprays capilares comprenden también sprays en aerosol como sprays de bomba sin propulsor. Las espumas para el pelo comprenden también espumas en aerosol como espumas de bomba sin propulsor. Los sprays para el pelo y las espumas para el pelo comprenden principalmente o exclusivamente componentes solubles en agua o dispersables en agua. Si los componentes usados en los sprays para el pelo o espumas para el pelo según la invención son dispersables en agua, entonces pueden estar en forma de microdispersiones con tamaños de partícula de normalmente 1-350 nm, preferentemente 1-250 nm. El contenido de sólidos de tales preparaciones normalmente está en el intervalo del 0,5 al 20 % en peso del peso total de la preparación. Tales microdispersiones normalmente no necesitan emulsionantes o tensioactivos adicionales para su estabilización.

Un gel para el pelo a modo de ejemplo con el compuesto de la presente invención puede comprender:

1. 0,1 al 20 % en peso, preferentemente 1 al 10 % en peso, de al menos un polímero para el pelo;
2. 0 al 10 % en peso de al menos un vehículo (disolvente), seleccionado de alcoholes C2-C5, preferentemente etanol;
3. 0,01 al 5 % en peso, preferentemente 0,2 a 3 % en peso, de al menos un espesante;
4. 0 al 50 % en peso de un propulsor;
5. 0 al 10 % en peso, preferentemente 0,1 a 3 % en peso, de un polímero de peinado diferente de 1.), preferentemente un polímero no iónico soluble en agua;
6. 0 al 1 % en peso de al menos un agente de reposición de grasas, seleccionado preferentemente de glicerina y derivados de glicerina;
7. 0 al 30 % en peso de otros aditivos habituales, por ejemplo, un componente de silicona
8. 0,005 al 5 % en peso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención,
9. agua hasta el 100 % en peso

Una preparación de acondicionador a modo de ejemplo puede comprender:

1. 0,05 al 10 % en peso de un polímero para el pelo
 2. 5 al 95 % en peso de agua
 3. 5 al 50 % en peso de tensioactivo
 4. 0 al 5 % en peso de un agente de acondicionamiento adicional
 5. 0 al 10 % en peso de otros aditivos habituales
 6. hasta el 20 % en peso de un compuesto de fórmula (I)
- sumando todos los componentes el 100 % en peso .

Una composición de peinado a modo de ejemplo con el compuesto de la presente invención puede comprender:

1. 0,1 al 10 % en peso de al menos un polímero para el pelo;
2. 20 al 99 % en peso de agua y/o alcohol;
3. 0 al 70 % en peso de al menos un propulsor;
4. 0 al 20 % en peso de aditivos habituales;
5. 0,005 al 5 % en peso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención.

Un gel de peinado a modo de ejemplo con el compuesto de la presente invención puede comprender:

1. 0,1 al 10 % en peso de un polímero para el pelo;
2. 60 al 99,85 % en peso de agua y/o alcohol;
3. 0,05 al 10 % en peso de un formador de gel;
4. 0 al 20 % en peso de otros aditivos habituales.

5. 0,005 al 5 % en peso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención.

Una composición de cuidado capilar (espray) a modo de ejemplo con el compuesto de la presente invención puede comprender:

1. 0,005 al 5 % en peso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención,
- 5 2. 30 al 99,5 % en peso, preferentemente 40 al 99 % en peso, de al menos un disolvente elegido de agua, disolventes miscibles con agua y mezclas de los mismos;
3. 0 al 70 % en peso de propulsor;
4. 0,1 al 10 % en peso de al menos un polímero para el pelo soluble en agua o dispersable en agua
5. 0 al 0,3 % en peso de al menos una silicona insoluble en agua;
- 10 6. 0 al 0,5 % en peso de al menos una cera, preferentemente al menos una amida de ácido graso;
7. aditivos habituales.

Otra composición de cuidado capilar con el compuesto de la presente invención puede comprender:

1. 0,05 al 20 % en peso de al menos un polímero para el pelo;
2. 20 al 99,95 % en peso de agua y/o alcohol;
- 15 3. 0 al 79,5 % en peso de aditivos habituales;
4. 0,005 al 5 % en peso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención.

Una composición a modo de ejemplo para espumas de aerosol con el compuesto de la presente invención puede comprender:

1. 0,1 al 10 % en peso de al menos un polímero para el pelo;
- 20 2. 55 al 99,8 % en peso de agua y/o alcohol;
3. 5 al 20 % en peso de un propulsor;
4. 0,1 al 5 % en peso de un emulsionante;
5. 0 al 10 % en peso de aditivos habituales.
6. 0,005 al 5 % en peso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención.

25 Una preparación de champú a modo de ejemplo con el compuesto de la presente invención puede comprender:

1. 0,05 al 10 % en peso de un polímero para el pelo;
2. 25 al 94,95 % en peso de agua;
3. 5 al 50 % en peso de tensioactivo;
4. 0 al 5 % en peso de un agente de acondicionamiento adicional;
- 30 5. 0 al 10 % en peso de otros aditivos habituales.
6. 0,005 al 5 % en peso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención,
7. 0 al 5 % en peso de opacificantes y/o sustancias que confieren brillo perlado

La composición de cuidado capilar según la invención puede comprender al menos un polímero para el pelo soluble en agua o dispersable en agua. Polímeros para el pelos típicos para su uso en la presente invención son polímeros comercialmente disponibles para el cuidado capilar tales como polímeros de peinado o acondicionamiento capilar tales como, por ejemplo, copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico, copolímeros de ácido acrílico o ácido metacrílico con otros monómeros, poliuretanos, N-vinilpirrolidona y polímeros de silicona.

40 El contenido del polímero para el pelo es generalmente de aproximadamente el 0,1 al 10 % en peso, basado en el peso total de la composición. Aquí, es preferible usar poliuretanos solubles en agua o dispersables en agua que, si se desea, comprenden además grupos siloxano en forma copolimerizada.

- La composición según la invención puede comprender además al menos una silicona insoluble en agua, en particular un polidimetilsiloxano, por ejemplo, las calidades Abil® de Goldschmidt. El contenido de la silicona es generalmente entonces de aproximadamente el 0,0001 a aproximadamente el 2 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 1 % en peso, basado en el peso total de la composición. Ceras preferidas según la presente invención son amidas de ácidos grasos, tales como, por ejemplo, erucamida.
- Las composiciones de cuidado capilar según la presente invención pueden comprender además, cuando corresponda, un agente antiespumante, por ejemplo, basado en silicona. La cantidad de agente antiespumante es generalmente hasta el 0,001 % en peso, basado en la cantidad total de la composición. Las composiciones según la invención tienen la ventaja de que, por una parte, confieren el mantenimiento deseado al pelo y, por otra parte, los polímeros son fáciles de lavar (redispersables). Generalmente, se confiere un aspecto natural y brillo al pelo, incluso cuando el pelo es por su propia naturaleza grueso y/u oscuro.
- El término alcohol se refiere a todos los alcoholes normalmente usados en composiciones cosméticas tales como etanol, n-propanol, isopropanol.
- Otros componentes son adyuvantes y aditivos cosméticos tales como propulsores, agentes antiespumantes, principios superficialmente activos, por ejemplo, tensioactivos, emulsionantes, formadores de espumas y solubilizadores. Los principios tensioactivos usados pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros o neutros. Componentes adicionales pueden ser conservantes, antioxidantes, aceites de perfume, agentes de reposición de grasas lipídicas, componentes activos y/o de cuidado tales como pantenol, colágeno, vitaminas, hidrolizados de proteínas, ácidos alfa- y beta-hidroxicarbónicos, estabilizadores, reguladores del pH, opacificantes, colorantes, tintes, formadores de gel, sales, hidratantes, formadores de complejos, reguladores de la viscosidad o agentes fotoprotectores, sin limitarse a éstos.
- Con el fin de obtener ciertas propiedades, las composiciones de cuidado capilar pueden comprender además compuestos acondicionadores basados en silicona tales como polialquilsiloxano, poliarsiloxano, poliarialsiloxano, resinas de silicona, poliétersiloxano o copoliol de dimeticona (CTFA) y compuestos de silicona funcionalizados con amino tales como amodimeticona (CTFA), GP 4 Silicone fluid® y GP 7100® (Genesee), Q2 8220® (Dow Corning), AFL 40® (Union Carbide) o polímeros como se desvela en el documento EP 0 852 488. Otros componentes adecuados comprenden polímeros de injerto de silicona que tienen un esqueleto de silicona polimérica y cadenas laterales que no contienen silicona o un esqueleto polimérico que no contiene silicona y cadenas laterales de silicona tales como Luviflex® Silk o los polímeros desvelados en el documento EP 0 852 488.
- Pueden usarse propulsores típicos para los esprays para el pelo o espumas de aerosol. Se prefieren mezclas de propano/ butano, pentano, dimetil éter, 1,1-difluoroetano (HFC-152a), dióxido de carbono, nitrógeno o aire comprimido.
- Todas las emulsionantes para espumas de aerosol o tensioactivos para preparaciones de champú pueden ser emulsionantes/tensioactivos no iónicos, catiónicos, aniónicos o anfóteros convencionalmente usados.
- Ejemplos de emulsionantes no iónicos son (nomenclatura INCI) laureths, por ejemplo, laureth-4; ceteths, por ejemplo, ceteth-1, cetil éter de polietilenglicol; cetareths, por ejemplo, cetareth-25, glicéridos de ácido graso de poliglicol, lecitinas hidroxiladas, ésteres de lactilo de ácidos grasos, alquilpoliglucósidos. Ejemplos de tensioactivos no iónicos son, por ejemplo, productos de reacción de alcoholes alifáticos o alquilfenoles con 6 a 20 átomos de C de una cadena de alquilo lineal o ramificada con óxido de etileno y/u óxido de propileno. La cantidad de óxido de alquilenos es aproximadamente 6 a 60 moles con respecto a un mol de alcohol. Además, son adecuados alquilaminóxido, mono- o dialquilalcanolamida, ésteres grasos de polietilenglicoles, alquilpoliglucósidos o éster de sorbitano para la incorporación de las composiciones de cuidado capilar según la invención.
- Ejemplos de emulsionantes/tensioactivos catiónicos son compuestos de amonio cuaternizado, por ejemplo, cloruro o bromuro de cetiltrimetilamonio (INCI: cloruro o bromuro de cetrimonio), cloruro de estearilbencildimetilamonio, cloruro de diestearildimetilamonio, estearamidopropildimetilamina, fosfato de hidroxietilcetildimonio (INCI: Quaternium-44), Luviquat® Mono LS (INCI: metosulfato de cocotrimonio), poli(oxi-1,2-etanodiilo), tris-(hidroxi)-fosfato de (octadecilnitrilo)tri-2,1-etanodiilo (INCI Quaternium-52). Además, pueden usarse derivados de guar catiónicos tales como cloruro de guarhidroxipropiltrimonio (INCI) en preparaciones de acondicionador/champú.
- Pueden seleccionarse emulsionantes/tensioactivos aniónicos de alquilsulfato, alquilétersulfato, alquilsulfonato, alquilarilsulfonato, alquilsuccinato, alquilsulfosuccinato, N-alquilsarcosinato, aciltaurato, acilsetionato, alquilsulfato, alquiléterfosfato, alquilétercarboxilato, alfa-olefinsulfonato, especialmente las sales alcalinas y alcalinotérreas, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, además de amonio y trietanolamina. El alquiléterfosfato, alquiléterfosfato y alquilétercarboxilato pueden comprender entre 1 y 10 unidades de óxido de etileno u óxido de propileno, preferentemente 1 y 3 unidades de óxido de etileno por molécula.
- Tensioactivos aniónicos adecuados son, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de amonio, lauriléterfosfato de sodio, lauriléterfosfato de amonio, lauroilsarcosinato de sodio, oleilsuccinato de sodio, laurilsulfosuccinato de amonio, dodecilbencenosulfonato de sodio, trietanolamidodecilbencenosulfonato.

Tensioactivos anfóteros adecuados son, por ejemplo, alquilbetaína, alquilamidopropilbetaína, alquilsulfobetaína, alquilglicinato, alquilcarboxiglicinato, alquilanfoacetato o propionato, alquilanfodiacetato o dipropionato tal como cocodimetilsulfopropilbetaína, laurilbetaína, cocamidopropilbetaína o cocanfopropionato de sodio.

5 Como formadores de gel, pueden usarse todos los formadores de gel cosméticos típicos tales como ácido poliacrílico ligeramente reticulado, por ejemplo, carbómero (INCI), derivados de celulosa, polisacáridos, por ejemplo, goma xantana, triglicérido caprílico/cáprico (INCI), copolímeros de acrilato de sodio, Polyquaternium-32 (y) parafina líquida (INCI), copolímeros de acrilato de sodio (y) parafina líquida (INCI) (y) trideceth-6 de PPG-1, Polyquaternium-37 (y) dicaprato-dicaprilato de propilenglicol (y) trideceth-6 de PPG-1, Polyquaternium-7, Polyquaternium-44.

10 Con el fin de proporcionar la formulación con un aspecto perlescente o para dar la impresión de un producto más rico o más cremoso, la composición de cuidado capilar puede comprender además opacificantes y/o sustancias que confieren brillo perlado, tales como jabones o sales de ácidos carboxílicos, catiónicos que incluyen polímeros catiónicos, dimeticona (INCI) o amodimeticona (INCI).

15 Otros aditivos habituales son, por ejemplo, alcoholes grasos de cadena larga tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetilestearílico, dimetilestearamina. Además, la composición de cuidado capilar puede contener lípidos tales como dimeticona, amodimeticona, aceite mineral, o derivados de silicio tales como copoliol de dimeticona.

En otra realización, la presente invención también se refiere a un sistema de envase de vial doble como se describe en el documento WO2008049443 que contiene el compuesto de fórmula (I) como un polvo seco en un compartimento, y un vehículo cosméticamente aceptable en el otro compartimento.

20 La invención se ilustra además por los ejemplos que siguen sin limitarse a estos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Crecimiento de folículo piloso humano

25 Se obtuvieron folículos pilosos humanos de fragmentos de piel humana (obtenida por cirugía plástica) y se hicieron crecer en medio de William's E complementado con penicilina/estreptomicina, L-glutamina (2 mM), insulina (10 µg/ml) e hidrocortisona (8 nM). Se evaluó el crecimiento de los folículos pilosos mediante mediciones de longitud (día 0, 4, 7). Se usó triyodotironina (T3, 30 µM) como control positivo. Se probó el efecto de esteviol (a 0,625 a 5 µg/ml) en paralelo. En el día 7, se extrajo ARN de los folículos pilosos que habían sido sometidos a diferentes tratamientos (control, T3, esteviol). Se procesó el ARN para análisis de micromatrices de ADN Affymetrix® con el fin de identificar los efectos de compuestos sobre la expresión génica. Cuando corresponda, se cuantificaron adicionalmente los niveles de expresión de ARN por RT-PCR usando la instrumentación ABI 7900 Taqman. En todos los procedimientos se siguieron estrictamente los protocolos sugeridos por los fabricantes.

Resultados

Efectos sobre el crecimiento de folículos pilosos:

35 Se favoreció dependientemente de la dosis de esteviol el alargamiento de los folículos pilosos. A bajas concentraciones el efecto fue significativo, mientras que a mayores concentraciones el compuesto no contribuyó significativamente al crecimiento.

Tabla 1

Tratamiento	Concentración	Crecimiento (% de control)	valor de p
Control	-	100	-
Triyodotironina	30 µM	133	< 0,01
Esteviol	0,625 µg/ml	122	< 0,1
	1,25 µg/ml	121	< 0,1
	2,5 µg/ml	113	No significativo
	5 µg/ml	117	No significativo

Efecto sobre la expresión génica:

40 Se determinaron los efectos globales del esteviol sobre la expresión génica por transcriptómica, es decir, análisis de micromatrices de ADN. Los datos obtenidos se procesaron con herramientas de software de Genedata. Esto produjo una lista de genes que tenían niveles significativamente diferentes de expresión en los folículos pilosos tratados con esteviol (en comparación con folículos pilosos sin tratar). Ejemplos de genes que fueron diferencialmente regulados

por incremento por esteviol y que participan en la fisiología epidérmica se dan en la Tabla 2. Solo se enumeran genes directamente o indirectamente implicados en la proliferación o diferenciación epidérmica y que fueron al menos 2 veces regulados por incremento.

Tabla 2

Gen	Relación de esteviol-tratados / no tratados	valor de p
Proteína transmembranaria con dominios 2 de tipo EGF y dos de tipo folistatina	3,10	0,0001
Factor de crecimiento de fibroblastos 7 (factor de crecimiento de queratinocitos)	2,91	0,0006
Regulador de la apoptosis de tipo CASP8 y FADD	2,58	0,0004
Topoisomerasa (ADN) II alfa 170 kDa	2,45	0,0004
Inhibidor 3 de la metalopeptidasa TIMP	2,32	0,0001
Ligando 12 de quimiocina (motivo C-X-C) (factor 1 derivado de células del estroma)	2,22	0,0005
Integrina, alfa 6	2,15	0,0004
Colágeno, tipo IV, alfa 6	2,04	0,0008
Receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1	2,00	0,001

- 5 Los genes regulados por esteviol se mapearon adicionalmente en vías biológicas usando herramientas estadísticas proporcionadas con el paquete de software de Genedata. El esteviol moduló la expresión génica de las vías del desarrollo epidérmico, desarrollo de ectodermo y diferenciación de queratinocitos con una alta significación estadística (indicado por el valor de p en la Tabla 2); otras vías no estuvieron significativamente afectadas. Estos datos están en línea con el efecto observado del esteviol sobre el alargamiento del folículo piloso (véase la Tabla 1)
- 10 y corroboran que el esteviol modula las vías moleculares que condujeron a cambios en el crecimiento del pelo.

El nivel de ARNm de algunos genes marcadores implicados en el crecimiento y/o diferenciación de células en la piel y en folículo piloso se determinó adicionalmente por RT-PCR y se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Gen	Tratamiento de folículo piloso humano (concentración)	Cambios en veces (frente a control)
Todos los genes	Control (sin tratar)	1
Queratina 6	Esteviol (10 µg/ml)	1,33 ± 0,11
COX-2	Esteviol (1,25 µg/ml)	0,46 ± 0,17
Integrina alfa-6	Esteviol (0,625 µg/ml)	1,62 ± 0,06
HO-1	Esteviol (1,25 µg/ml)	0,64 ± 0,08
Involucrina	Esteviol (1,25 µg/ml)	0,51 ± 0,22

- 15 La importancia de estos genes en la epidérmica y, por tanto, también el desarrollo del pelo, se describe y trata en detalle, por ejemplo, por Adriani et al. J. Invest Dermatol 120: 923-931 (2003); Grochot-Preczek et al. Thromb Haemost 104 (en línea 10 de junio de 2010); Li et al. Exp Dermat 9: 431-438 (2000); Ma et al. Ann Acad Med Singapore 33: 784-8 (2004); Neufang et al. Proc Nat Acad Sci (USA) 98: 7629-7634 (2001).

Ejemplo 2: Champú anti-caspa

NOMENCLATURA INCI	% en peso
Agua	Hasta 100
Lauril éter sulfato de amonio (28 %)	35,00
Laurilsulfato de amonio (25 %)	15,00
Diestearato de glicol	1,00
Dimeticona	1,00
Alcohol cetílico	0,50
MEA de cocamida	3,00
Piritiona de cinc	1,00
Cloruro de guar hidroxipropiltrimonio	0,20
Polideceno hidrogenado	1,00
Polyquaternium-10	0,10
PEG 7m	0,50
Tricaprilato/tricaprato de trimetilpropano	1,00
Conservante	c.s.p.
Fragancia	0,30
E 104, E 110, E 132	0,02
NOMENCLATURA INCI	% en peso
Compuesto de fórmula (I), en particular esteviol	0,01

Combinar todos los componentes y mezclar intensamente hasta que se obtenga una disolución homogénea. Al final, añadir el agua con agitación lenta y esperar hasta que la espuma haya desaparecido.

5 **Ejemplo 3: Champú acondicionador**

NOMENCLATURA INCI	% en peso
Agua	Hasta 100
Lauril éter sulfato de sodio (28 %)	25,00
Cocamidopropilbetaína (40 %)	5,00
Cloruro sódico	2,50
Diestearato de glicol	1,00
Glicerina	2,00
Dimeticonol	0,50
Perfume	0,50
Glucósido de coco (40%)	3,00
Carbómero	0,10
Arginina	0,05

ES 2 659 407 T3

NOMENCLATURA INCI	% en peso
Oleato de glicerilo	0,05
Estearato de glicerilo	1,00
Cloruro de guarhidroxipropiltrimonio	0,10
Pantenol	1,00
EDTA disódico	0,05
Conservante	c.s.p.
Queratina hidrolizada	0,10
Ácido cítrico/ hidróxido sódico	c.s.p.
Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	0,005
E 102, E 110, FD&C blue	0,01

Combinar todos los componentes y mezclar intensamente hasta que se obtenga una disolución homogénea. Al final, añadir el agua con agitación lenta y esperar hasta que la espuma haya desaparecido. Entonces añadir cuidadosamente el espesante (cloruro sódico).

5 **Ejemplo 4: Champú de brillo**

NOMENCLATURA INCI	% en peso
Agua	Hasta 100
Lauril éter sulfato de sodio (28%)	15,00
Cocoanfodiacetato de disodio (40%)	15,00
Cloruro sódico	2,00
Diestearato de glicol	1,00
Cocamidopropilbetaína (40%)	2,00
Laurdimonio hidroxipropil proteína de trigo hidrolizada	1,00
Dimeticona de PEG-12	1,00
Cloruro de guarhidroxipropiltrimonio	0,05
Proteína de trigo hidrolizada	0,20
Laureth-4	1,00
Glicerilcocoato de PEG-7	2,00
Aceite de ricino hidrogenado	1,00
Laureth-2	0,50
Oleato de PEG-55 y propilenglicol	2,00
Propilenglicol	2,00
Mica	0,20
Ácido cítrico	0,01
Perfume	1,00

NOMENCLATURA INCI	% en peso
E 110, E 104, E 122	0,05
Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	0,05

Combinar todos los componentes y mezclar intensamente hasta que se obtenga una disolución homogénea. Al final, añadir el agua con agitación lenta y esperar hasta que la espuma haya desaparecido. Luego añadir cuidadosamente el espesante (cloruro sódico).

5 **Ejemplo 5:** Crema revitalizante para el pelo extra-brillo

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
A	Aceite de semilla de <i>Simmondsia chinensis</i> (jojoba)	3,00
	Aceite de hueso de <i>Prunus armeniaca</i> (albaricoque)	3,00
	Feniltrimeticona	2,00
	Benzoato de alquilo C12-15	2,00
	Estearato de glicerilo SE	2,00
	Polisilicona-15	0,50
	Acetato de tocoferilo	0,50
	Alcohol cetearílico	1,60
B	Agua	Hasta 100
	Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	0,005
C	Cloruro de behentrimonio	1,00
	Cocodimonio hidroxipropil proteína de trigo hidrolizada	0,30
	Propilenglicol (y) diazolidinilurea (y) metilparabeno (y) propilparabeno	1,00

Calentar la parte A y la parte B por separado a 65 °C con agitación moderada. Cuando ambos tengan la misma temperatura, añadir la parte B en la parte A con agitación. Dejar enfriar a 40 °C y añadir la parte C con agitación, homogeneizar. Enfriar a temperatura ambiente.

10 **Ejemplo 6:** Tratamiento de reparación capilar

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
A	Octanoato de cetearilo	0,20
	Fitantriol	0,10
	Aceite de ricino hidrogenado con PEG-40	2,00
B	Perfume	c.s.p.
	Metosulfato de cocotrimonio	2,00
C	Agua	Hasta 100
D	Polyquaternium-16	2,00
	Copoliol de dimeticona	1,00
	Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	0,5

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
	Perfume	c.s.p.
	Alcohol desnat.	10,00
	Ácido cítrico	c.s.p.

Calentar la parte A a 70 °C. Añadir la parte B a la parte A con agitación. Añadir la mezcla a la parte C y homogeneizar. Añadir la parte D y dejar enfriar con agitación moderada.

Ejemplo 7: Bálsamo de color

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
A	Ceteareth-6, alcohol estearílico	1,50
	Ceteareth-25	1,50
	Alcohol cetearílico	3,00
	Octanoato de cetearilo	6,00
	Fitantriol	0,30
B	Polyquaternium-44 (13% en agua)	7,70
	Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	0,005
	Propilenglicol	2,00
	Pantenol	1,00
	Perfume	c.s.p.
	Agua	Hasta 100
C	C.I. 42510, Basic Violet 14	0,05
	C.I. 12245, Basic Red 76	0,08
	Conservante	c.s.p.
	Ácido cítrico	c.s.p.

5

Calentar las partes A y B por separado a 70 °C. Añadir la parte A a B y homogeneizar. Añadir la parte C con agitación.

Ejemplo 8: Mezcla para pelo sedoso

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
A	Triglicérido caprílico/cáprico (y) copolímero de acrilatos	3,00
	Copoliol de dimeticona	0,50
	Copoliol de dimeticona	2,00
	Ciclometicona (y) dimeticonol	3,00
	Amodimeticona (y) cloruro de cetrimonio (y) trideceth-10	2,00
	Feniltrimeticona	2,00
	Aceite de nueces de macadamia (Ternifloria)	1,00

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
	Acetato de tocoferilo	0,50
	Aceite de ricino hidrogenado con PEG-40	1,00
	Perfume	c.s.p.
B	Agua	Hasta 100
	Aminometilpropanol	0,46
	Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	0,01
	Dimeticona de PEG/PPG-25/25 / copolímero de acrilatos (50%)	4,00
	Conservante	c.s.p.

Calentar las partes A y B por separado a 70 °C. Añadir la parte A a B y homogeneizar. Dejar enfriar con agitación.

Ejemplo 9: Hidratante de lustre de aceite

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
A	Alcohol cetílico	2,00
	PEG-75 lanolina	1,00
	Estearato de glicerilo	4,00
	Cetareth-25	1,00
	Octanoato de cetearilo	4
B	Glicerina	10,00
	Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	0,05
	Propilenglicol	2,00
	Metosulfato de cocotrimonio	1,00
	Trimetilsililamodimeticona, SM 2115 Octoxinol-40, isolaureth-6, glicerina	1,50
	Polisorbato 20	1,00
	Agua	Hasta 100
C	Pantenol	0,50
	Conservante	c.s.p.
	Perfume	c.s.p.
	Ácido cítrico	c.s.p.

- 5 Calentar las partes A y B por separado a 70 °C. Añadir la parte A a B y homogeneizar. Añadir la parte C con agitación.

Ejemplo 10: Crema fijadora de alto brillo

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
A	Alcohol cetílico	5,00
	Estearato de glicerilo SE	10,00

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
	Miristato de isopropilo	5,00
	Conservante	c.s.p.
	Dimeticona	1,00
B	Glicerina	5,00
	Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	0,05
	EDTA disódico	0,20
	PVP	2,00
	Agua	Hasta 100
C	Perfume	c.s.p.

Calentar las partes A y B por separado a 70 °C. Añadir la parte A a B y homogeneizar. Añadir la parte C con agitación.

Ejemplo 11: Gel para el pelo

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
	Carbómero	0,50
	Agua	Hasta 100
	AMP-95	0,52
	Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	0,01
	PVP	5,00
	Perfume	c.s.p.
	Aceite de ricino hidrogenado con PEG-40	c.s.p.
	Fenoxietanol (y) metilparabeno (y) butilparabeno (y) etilparabeno (y) propilparabeno	0,10
	Acetato de tocoferilo	0,10

5

Dispersar carbómero en aproximadamente 50 % de la cantidad de agua y añadir AMP con agitación hasta que se forme un gel claro. Disolver PVP en el resto del agua. Premezclar el perfume con aceite de ricino hidrogenado con PEG-40. Mezclar todas las partes, y finalmente añadir conservante y acetato de tocoferilo.

Ejemplo 12: Gel para el pelo

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
	Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	0,1
	Polyquaternium-46 (20 %)	2,50
	Alcohol desnat.	15,00
	Agua	Hasta 100
	Perfume	0,10
	Glicerina	0,10
	Hidroxietilcelulosa	2,00

Combinar todos los componentes de la parte 1 y mezclar intensamente hasta que se obtenga un gel homogéneo.

Ejemplo 13: Formulación para el teñido de pelo permanente

Parte I

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
A	Alcohol cetearílico	9,00
	Cetearilsulfato de sodio	3,00
	Estearato de glicerilo	2,50
	Laureth-2	2,00
	Estearamida MEA-estearato	0,75
	Cocamida de PEG-5	0,50
	Ácido oleico	0,50
	Tinte para el pelo	0,30
B	Agua	Hasta 100
	Sulfato de amonio	2,00
	Sulfito de sodio	0,50
	EDTA disódico	0,05
	Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	0,1
	Ácido ascórbico	0,50
	Hidróxido de amonio	2,50

5 **Parte II**

	NOMENCLATURA INCI	% en peso
A	Alcohol cetearílico	6,00
B	Agua	Hasta 100
	Peróxido de hidrógeno (30 %)	9,00
	Laurilsulfato de sodio (28 %)	3,00
	Difosfato de sodio	0,15
	Ácido fosfórico (85 %)	pH 2,0

Calentar la fase A y B de la Parte I por separado a 70 °C. Añadir la fase A a la fase B con agitación. Ajustar el pH a 11,2.

10 Calentar la fase A y B de la Parte II por separado a 70 °C. Añadir la fase A a la fase B con agitación. Ajustar el pH. Combinar las Partes I y II poco antes de uso.

Ejemplo 14: Champú farmacéutico**Parte I**

	Nomenclatura INCI	% en peso
A	Agua	50,00
	Compuesto de fórmula (I) según la presente invención tal como en particular esteviol	5,00
	Metilcelulosa	0,30

Parte II

	Nomenclatura INCI	% en peso
A	Lauril éter sulfato de sodio (28%)	44,50
	Etilparabeno	0,20

5

Disolver el compuesto de fórmula (I) según la presente invención (en particular esteviol) en agua, añadir metilcelulosa y agitar hasta que se disuelva; mezclar etilparabeno con lauril éter sulfato de sodio.

Mezclar la Parte 1 con la Parte 2.

Ejemplo 15: Inducción de la síntesis de melanina por esteviol:10 **Quantificación de la síntesis de melanina en cultivo celular:**

Se sembraron melanocitos humanos normales NHM (HEMn-MP, Clonetics) en placas de cultivo celular de 96 pocillos y se cultivaron hasta subconfluencia durante dos días en una mezcla de medio M2 (Clonetics) y medio (Promocell). El medio de cultivo se intercambió con medio de cultivo que contenía esteviol y la melanogénesis progresó durante otros tres días a 37 °C con otro intercambio de medio en el día dos. Incluyendo la capa de células y el sobrenadante de cultivo, se extrajo la melanina total usando KOH 1,7 M con agitación vigorosa a TA. Los presentes inventores midieron el contenido de melanina a 405 nm en un lector de placas de absorbancia. Los datos se normalizan al 100 % para la muestra de control no tratada, y se expresa como el porcentaje del control.

15

Los resultados se resumen en la tabla a continuación:

Control	Glicirricina 1,5 mM	Esteviol 0,25 microM	Esteviol 0,5 micro M	Esteviol 1 micro M
100 %	132 %	109 %	124 %	130 %

20 Se usa glicirricina como control positivo ya que es un inductor de la melanogénesis conocido. El esteviol muestra un claro efecto positivo dependiente de la dosis sobre la producción de melanina en melanocitos humanos.

Ejemplo 16: Fluido de acondicionamiento de seda y brillo:

Fase	Nombre INCI	% en peso/peso
A	Agua	51,45
	Estearamidopropildimetilamina	2,40
	Polyquaternium-67	0,15
B	Alcohol cetearílico	2,40
	Alcohol behénico	1,80
C	Agua, dimeticona, Polyquaternium-74, laureth-7, benzoato de sodio, fenoxietanol	2,80
	Ciclopentasiloxano y dimeticonol	1,00

ES 2 659 407 T3

Fase	Nombre INCI	% en peso/peso
	Aceite de hueso de <i>Argania spinosa</i>	0,50
D	Agua	Hasta 100,00
	Ácido glutámico	0,15
	Esteviol	0,50
	Pantenil etil éter	0,75
	Sericina hidrolizada	0,20
	Ácido cítrico	c.s.p.
E	Perfume	0,60
	Fenoxietanol y etilhexilglicerina	0,30

Procedimiento:

- A/B Calentar la Parte A y la Parte B por separado a 70 °C. Cuando ambas han alcanzado la misma temperatura, añadir la Parte B a la Parte A.
- 5 C Añadir los componentes de la Parte C y homogeneizar de forma equilibrada.
- D Fase acuosa II fría: Añadir todos los componentes de la Parte D en agua. Añadir la disolución fría con agitación en el producto.
- E Añadir conservante y perfume. Homogeneizar minuciosamente y entonces con mezcla continua enfriar a temperatura ambiente.

10 Datos técnicos:

pH: 4,8	Viscosidad: 30.000 mPas (N.º 6/5 RPM)
---------	---------------------------------------

Ejemplo 17: Champú libre de sulfatos:

Fase	Nombre INCI	% en peso/peso
A	Agua	50,7299
	Copolímero de acrilatos/metacrilato de beheneth-25 (30 %)	6,00
B	Aminoácidos de cocoilmanzana de sodio (40 %)	4,00
	Caprilil/caprilglucósido (63 %)	3,00
	Lauroilglutamato de sodio (40 %)	5,00
	Cocoanfoacetato de sodio (32 %)	16,00
C	Polyquaternium-22 (40 %)	1,50
	Pantenol	0,67
	Pantotenato de calcio	0,20
	Sílice y dióxido de titanio (CI 77891) y óxido de estaño (CI 77861)	0,05
D	Perfume	0,80
	Aceite de hueso de <i>Argania spinosa</i>	0,10
	PEG-90M	0,15

ES 2 659 407 T3

Fase	Nombre INCI	% en peso/peso
	PEG-18 Oleato de glicerilo/cocoato	3,00
	Aceite de ricino hidrogenado con PEG-40	1,40
E	Fenoxietanol y etilhexilglicerina	0,80
	Coco-betaina (30 %)	6,00
	Ácido cítrico	0,60

Procedimiento:

- 1 Mezclar la Parte A con agitación.
- 2 Añadir los componentes de la Parte B etapa por etapa a A con agitación hasta que se obtenga igual distribución.
- 5 3 Añadir componentes de la Parte C etapa por etapa a la primera parte con agitación.
- 6 Mezclar separados: todos los componentes de la Parte D y añadir al champú.
- 7 Adición de componentes de la Parte E. El lote se espesará.

Datos técnicos:

pH: 5,9	Viscosidad: 3500-5000 mPas	(Brookfield, N.º 4 / 10 rpm)
---------	----------------------------	------------------------------

10 **Ejemplo 18:** Champú de protección del color:

Fase	Nombre INCI	% en peso/peso
A	Agua	Ad. 100
	Copolímero de acrilatos (30 %)	4,50
B	Lauril éter sulfato de sodio (28 %)	40,00
	Lauroilglutamato de sodio (40 %)	4,00
	Cocoanfoacetato de sodio (32 %)	5,00
	Hidróxido sódico (30 %)	0,20
C	Polyquaternium-7	2,00
	Sílice y dióxido de titanio (EU:CI 77891) y óxido de estaño (EU:CI 77861)	0,10
	PEG-4 Diestearil éter y lauril éter sulfato de sodio y diestearil éter y dicaprilil éter	6,00
	Dimeticona	0,80
	Isometato de sacárido	0,50
	Esteviol	0,25
D	Polisilicona-15	0,10
	Fitantriol	0,20
	Octocrileno y homosalato y metoxidibenzoilmetano de butilo y tocoferol y aceite de soja	0,20
	Glycine (soja)	
	Perfume	1,00
E	Coco-betaina (30 %)	5,50

Fase	Nombre INCI	% en peso/peso
F	Conservante	0,80
	Cloruro sódico	1,00

Procedimiento:

- A Mezclar la Parte A con agitación.
- B Añadir los componentes de la Parte B etapa por etapa a la Parte A, con agitación. Neutralizar con NaOH.
- 5 C Añadir todos los componentes de la Parte C etapa por etapa a la mezcla.
- D Mezclar separados: componentes de la Parte D todos en el perfume y añadir en el champú.
- E/F Entonces añadir el espesante hasta que se alcance la viscosidad deseada. Añadir conservante.

pH: 6,10	Viscosidad: 8.000 mPas (S 4/ 10 Rpm)
----------	--------------------------------------

Ejemplo 19: Acondicionador de actuación de 2 fases

Fase	Nombre INCI	% en peso/peso
A	Agua	65,50
	Polyquaternium-6 (40 %)	1,45
	Ácido láctico (10 %)	0,10
B	Glicolato de quitosano	5,00
	PEG/PPG-18/18 Dimeticona	2,00
	Sericina	1,00
C	Niacinamida	0,50
	Pantenil etil éter	0,75
	Benzoato de sodio	0,50
	Esteviol	c.s.p.
D	Alcohol	6,00
	Polisilicona-15	1,50
	Octocrileno y homosalato y metoxidibenzoilmetano de butilo y tocoferol y soja Glycine (soja)	0,20
	Ciclopentasiloxano	8,00
	Perfume	0,50
	Trisiloxano y dimeticona	7,00

10

Procedimiento:

- A Añadir el polímero en agua y mezclar minuciosamente hasta que se obtenga una disolución homogénea.
Añadir ácido láctico
- B Añadir todos los componentes de la Parte B sucesivamente y mezclar hasta sea transparente y uniforme.

ES 2 659 407 T3

C Añadir todos los componentes de la Parte C sucesivamente y mezclar con agitación moderada con agitador.

D Mezclar separados: todos los componentes de la Parte D se disuelven en etanol.

Añadir la disolución en el producto.

5 ¡Homogeneizar moderadamente!

Datos técnicos:

pH: 4,52	Viscosidad: espray capaz de 2 fases
----------	-------------------------------------

Ejemplo 20: *Producto sólido que necesita disolverse antes de la aplicación:*

Formas de producto para tratar el pelo o el cuero cabelludo que consiste en

10 a) una parte sólida

b) una parte líquida,

en la que la parte sólida y la parte líquida se mezclan antes de la aplicación.

La parte sólida contiene esteviol, y la parte líquida contiene 0 al 100 % de agua o/y etanol (0 al 100 %), y/u otros compuestos requeridos para disolver la parte sólida en un tiempo cómodo/conveniente (1-8 min), por ejemplo, emulsionantes, glicerina, propilenglicol, butilenglicol, modificador reológico, por ejemplo, carbómeros, hidroxietilcelulosa, reguladores del pH.

Composición:

Partes sólidas:

N.º	componente	% en peso
1	Manitol	30
2	Ascorbilglucósido	20
3	Citrato de sodio	10
	Goma de <i>Ceratonia siliqua</i>	25
5	Esteviol	15

20 **Fase líquida:**

N.º	componente	% en peso
1	Etanol	45
2	Agua	50
3	Sorbitol	3
	Polisorbato-40	0,4
5	fragancia	c.s.p.

Se mezclan la parte sólida (0,01 a 10 g) con la parte líquida (5 ml-30 ml) antes de la aplicación en un sistema apropiado por agitación.

Ejemplo 21: *Estabilización de esteviol en disolución acuosa de ácido:*

Se disolvió esteviol al 1 % en peso en agua y el pH se ajustó a diferentes valores como se muestra a continuación. A pH 9, la disolución viró a marrón en el plazo de 1 día demostrando la inestabilidad del esteviol. Sin embargo, cuanto más ácido era el pH, menos cambio de color se observó como se indica por el índice de color Pantone.

Índice de color de disolución al 1 % de esteviol en agua a diferentes pH:

	pH 9	pH 7	pH 6,5	pH 6
Índice Pantone	160	158	155	155

5

Ejemplo 22: Efecto sobre el esteviol sobre la melanogénesis del folículo piloso:

Material y método:

10 Para la calidad óptima de folículos pilosos con una unidad pigmentaria intacta, se aislaron folículos pilosos de piel del cuero cabelludo humano normal en la fase anágena VI del ciclo del pelo de biopsias de piel de cuero cabelludo obtenidas de cirugía plástica programada después de obtener el consentimiento informado de pacientes siguiendo el protocolo publicado por Philpott y colaboradores con ligeras modificaciones (Philpott et al. 1990, Philpott 1999). Brevemente, después de la separación de la epidermis y dermis de la grasa subcutánea, la dermis justo encima de de la frontera dermis/hipodermis bajo un microscopio de disección binocular, se aislaron los dos tercios proximales de folículos pilosos anágenos localizados en la grasa subcutánea usando pinzas de relojero y posteriormente se recogieron en placas de Petri que contenían medio de cultivo de folículo piloso completo (Williams E, Biochrom KG seromed, Berlín, Alemania); 1 % de penicilina-estreptomina; 1 % de L-Glutamina 200 mM; 0,02 % de hidrocortisona; 0,1 % de insulina. Entonces se distribuyeron al azar tres folículos pilosos por pocillo y se cultivaron en 24 placas de pocillos (Costar, NY, EE.UU.) que contenían 500 ml de medio completo de folículo piloso de cultivo por pocillo.

20 Por experimento, se asignó un mínimo de tres pocillos (que contenían tres folículos pilosos cada uno) a cada grupo de prueba, y se complementó con diferentes concentraciones de sustancias de prueba previamente diluidas en el disolvente respectivo 100 x concentrado. Se cultivó un número igual de folículos de control en medio de cultivo completo de folículo piloso solo. Cada experimento se repitió con folículos pilosos de al menos tres edades diferentes, pigmentación y donantes del mismo sexo.

25 Cada dos días, cada pocillo se documento fotográficamente, se determinó el grado de pigmentación de cada folículo piloso, se sustituyó el medio y se añadieron suplementos nuevos. Después de 7 días los folículos pilosos se congelaron criogénicamente y se guardaron a -80 °C.

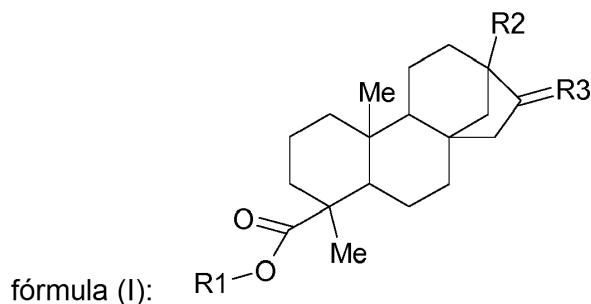
30 Se probó esteviol a dos concentraciones diferentes (0,625 y 1,25 µM). El análisis macroscópico de pigmentación de folículos pilosos mostró una lenta pérdida de la pigmentación activa en el grupo de control durante el periodo de cultivo de siete días (engrisamiento *in vitro*), la pigmentación restante se puntúa mínima (+) en la tabla a continuación. Se usó esfingosilfosforilcolina a 1 µM como control positivo ya que se sabe del trabajo que reduce la velocidad del engrisamiento del pelo *in vitro*. La pigmentación restante se puntúa (+++). Como se muestra en la tabla a continuación, se observó una mejora clara y significativa de la pigmentación del folículo piloso cuando se usó esteviol. Este pigmentación restante fue superior cuando se usó esteviol a 0,625 µM (+++) cuando se compara con esteviol 1,25 µM (++).

35

	Pigmentación	Distrofia
Control	+	-
Esfingosilfosforilcolina 1 microM	+++	-
Esteviol 0,625 microM	+++	-
Esteviol 1,25 microM	++	-

REIVINDICACIONES

1. Uso no terapéutico cosmético tópico de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo,



en la que

- 5 R1 es hidrógeno (H)
 R2 es hidroxilo (OH), y
 R3 es CH₂

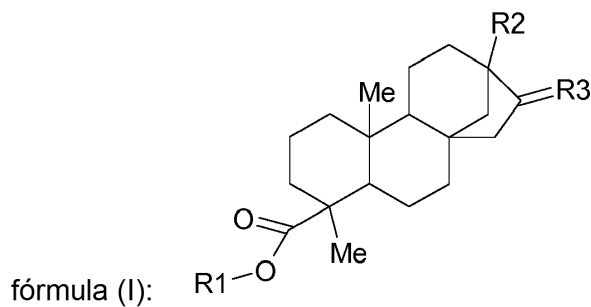
o

- 10 R1 es hidrógeno (H)
 R2 es metilo (CH₃), y
 R3 es oxígeno (O)

en una composición tópica en una cantidad del 0,0001 al 5 % en peso, basado en el peso total de la composición, para la mejora del aspecto del pelo en un animal que incluye humano, en el que

- 15 la mejora del aspecto del pelo está seleccionada del grupo que consiste en: restaurar el color del pelo y retrasar la aparición de canicie en el pelo, o retrasar la aparición o gravedad de la pérdida de pelo asociada a la edad y mantener el color natural del pelo.

2. Compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo,



en la que

- 20 R1 es hidrógeno (H)
 R2 es hidroxilo (-OH), y
 R3 es CH₂

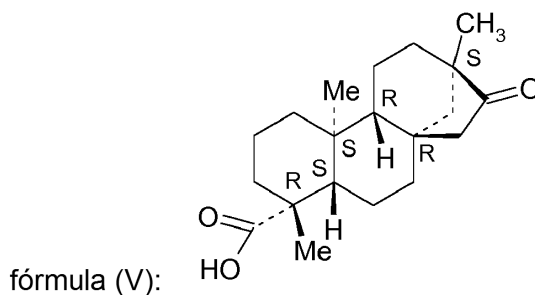
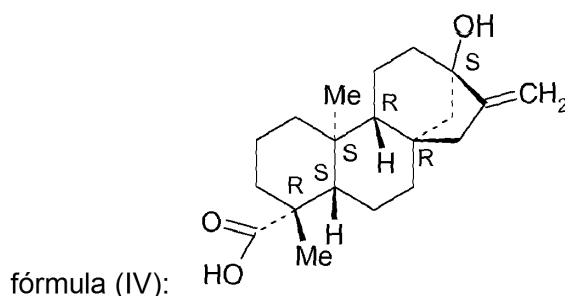
o

- 25 R1 es hidrógeno (H)
 R2 es - metilo (CH₃), y
 R3 es oxígeno (O)

en una composición tópica en una cantidad del 0,0001 al 5 % en peso, basado en el peso total de la composición, para la mejora del aspecto del pelo en un animal que incluye humano por administración tópica, en el que

5 la mejora del aspecto del pelo es restaurar el crecimiento del pelo después de que haya ocurrido la aparición de alopecia.

3. El uso según la reivindicación 1 o el compuesto para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (I) es esteviol o isoesteviol con la esteoquímica como se representa en la fórmula (IV) y fórmula (V).



10 4. El uso según la reivindicación 1 o 3, en el que la mejora del aspecto del pelo es retrasar la aparición o gravedad de la pérdida de pelo asociada a la edad.

15 5. El uso según la reivindicación 1, 3 o 4 o el compuesto para su uso según la reivindicación 2 o 3, en el que el compuesto de fórmula (I) como se define por cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 se combina con el uso de al menos una sustancia activa adicional seleccionada del grupo que consiste en antioxidantes, agentes fotoprotectores, colorantes y activos biológicos seleccionados de activadores generales de la melanogénesis.

6. El uso según las reivindicaciones 1 y 3 a 5 o el compuesto para su uso según la reivindicación 2, 3 y 5, en el que el pelo es el pelo de un mamífero.

20 7. El uso según las reivindicaciones 1 y 3 a 7 o el compuesto para su uso según las reivindicaciones 2, 3 y 5 a 7, en el que la cantidad del compuesto de fórmula (I) está seleccionada en el intervalo del 0,001 al 0,5 % en peso, basado en el peso total de la composición tópica.

8. Método no terapéutico cosmético para estimular el crecimiento del pelo, y/o prevenir el engrisamiento del pelo o restaurar o mantener el color natural del pelo, que comprende las etapas de aplicar a la piel que tiene pelo, durante un tiempo, una composición tópica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 o 2 en una cantidad del 0,0001 al 5 % en peso, basado en el peso total de la composición y observar el resultado.

25 9. El método como en la reivindicación 8, en el que la cantidad del compuesto de fórmula (I) se selecciona en el intervalo del 0,001 al 0,5 % en peso, basado en el peso total de la composición tópica.

10. El método según la reivindicación 8 o 9, en el que la composición tópica es una composición de cuidado capilar.

11. El método como en la reivindicación 10, en el que la composición de cuidado capilar es un tónico capilar, un acondicionador, un champú, o un gel de peinado.

30 12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que la composición tópica comprende además al menos una sustancia activa adicional seleccionada del grupo que consiste en antioxidantes, agentes fotoprotectores, colorantes y activos biológicos.