

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 607**

51 Int. Cl.:

A61K 8/00	(2006.01) A61K 8/98	(2006.01)
A61K 8/02	(2006.01) A61K 8/97	(2007.01)
A61K 8/04	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 8/14	(2006.01) A61K 31/20	(2006.01)
A61K 36/00	(2006.01) A61K 31/375	(2006.01)
A61Q 9/00	(2006.01) A61K 31/685	(2006.01)
A61K 8/35	(2006.01) A61K 31/7048	(2006.01)
A61K 8/63	(2006.01)	
A61K 8/68	(2006.01)	
A61Q 7/02	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2005 PCT/US2005/000383**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2005 WO05067627**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2005 E 05705158 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 1732500**

54 Título: **Composición cosmética y método de retardo del crecimiento del vello**

30 Prioridad:

07.01.2004 US 535125 P

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

04.03.2019

73 Titular/es:

**E-L MANAGEMENT CORPORATION (100.0%)
767 Fifth Avenue
New York, NY 10153, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, CHIA;
GOLDSTEIN, MINDY;
FTHENAKIS, CHRISTINA;
MARENUS, KENNETH y
MAMMONÉ, THOMAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 702 607 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición cosmética y método de retardo del crecimiento del vello

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones cosméticas y a métodos para el cuidado de la piel. En particular, la presente invención se refiere a composiciones cosméticas y métodos novedosos de retardo del crecimiento del vello.

10 Antecedentes de la invención

Durante años, las empresas han comercializado con éxito productos bien para el crecimiento del cabello o para el retardo del crecimiento del vello. El consumidor tiene a su disposición numerosos medios, desde procedimientos mecánicos hasta composiciones que contienen principios biológicamente activos. El uso de tintes para teñir el vello, requiere repeticiones frecuentes y no suele ser eficaz para esconder la aparición del vello en la piel.

15 Especialmente en la supresión del crecimiento del vello, la técnica anterior ha enseñado el uso de numerosos principios activos que incluyen enzimas biológicas, extractos vegetales e inhibidores enzimáticos. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 6.375.948 enseña el uso de un extracto de una planta de la familia *Juniperus* o una malta, un inhibidor de la elastasa o un inhibidor de la endopeptidasa neutra y una enzima proteolítica para suprimir el crecimiento del vello. En la patente de EE.UU. n.º 6.407.056, la patente enseña un método para retardar el crecimiento del vello en los mamíferos que comprende la aplicación tópica de una cantidad eficaz de una composición que comprende una serina proteasa y un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable.

25 Las referencias mencionadas anteriormente tienen una utilidad limitada y solo a corto plazo. Otras referencias se dirigen a los factores que se cree que contribuyen al crecimiento del vello para desarrollar fórmulas para regular el crecimiento del mismo.

30 Por ejemplo, la angiogénesis es el proceso fundamental mediante el que se forman nuevos vasos sanguíneos. El proceso implica la migración de las células endoteliales vasculares hacia el tejido, seguida de la condensación de dichas células endoteliales en los vasos. La angiogénesis implica una interacción compleja de moléculas que estimulan y moléculas que inhiben el crecimiento y la migración de las células endoteliales. En la patente de EE.UU. n.º 6.391.850, se encontró que un agente antiangiogénico, SLED, estimuló el crecimiento capilar. Se creía que el SLED afectaba al crecimiento capilar al mediar la angiogénesis dentro del folículo piloso.

35 Los esfingoglicolípidos, tales como la fitoesfingosina (conocida por ser antiangiogénica), se han usado en las composiciones para el cuidado de la piel para ayudar en el crecimiento del cabello. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5.565.207 ("Patente 207") enseña el uso de un agente hidratante del cuero cabelludo que comprende un glicósido esteroide y/o un glicósido triterpenoide, un esfingoglicolípido y una hormona folicular, y/o una hormona adrenocortical. La patente 207 reconoce el uso del agente hidratante del cuero cabelludo para estimular el crecimiento del cabello.

Es importante tener en cuenta que las referencias mencionadas anteriormente enseñan el uso de agentes antiangiogénicos para ayudar a potenciar el crecimiento del cabello.

45 Sin embargo, otro factor que se cree que contribuye al crecimiento capilar es la ornitina descarboxilasa (OCD), una enzima que cataliza la descarboxilación de la ornitina en putrescina. La reacción es la primera etapa de la biosíntesis de las poliamidas conocidas como espermidina y espermina. Se sabe que las poliamidas desempeñan un papel importante en el crecimiento y en la proliferación celular. La patente de EE.UU. n.º 4.720.489 ("patente 489") enseña el uso de inhibidores de la ornitina descarboxilasa para retardar el crecimiento del vello. La patente 489 se posiciona específicamente contra el uso de ciertos inhibidores de la ornitina descarboxilasa que pueden tener efectos farmacológicos secundarios.

50 En resumen, las referencias mencionadas anteriormente enseñan que los agentes antiangiogénicos potencian el crecimiento del vello mientras que ciertos inhibidores de la ornitina descarboxilasa retardan el crecimiento del vello. Otras referencias más enseñan composiciones con una eficacia solo limitada.

Otra técnica relacionada incluye el documento US6235737, que desvela composiciones para la piel destinadas a reducir el crecimiento del vello.

60 Sigue existiendo la necesidad de una composición y un método novedosos para inhibir el crecimiento del vello que tenga una eficacia prolongada que pueda lograrse preferentemente mediante la manipulación de los numerosos factores que contribuyen al crecimiento del vello.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Gráfico que muestra los resultados de la autoevaluación de un producto que contiene una composición inventiva de la presente invención del estudio clínico del Ejemplo 1.

Figura 2. Gráfico que muestra los resultados de la evaluación del producto tras ocho semanas de uso del estudio clínico del Ejemplo 1.

Figura 3. Gráfico que muestra los resultados del análisis de imágenes del estudio clínico del Ejemplo 1 usando la composición inventiva de la presente invención.

Figura 4. Gráfico que muestra los resultados de un estudio comparativo entre la composición inventiva y el producto convencional de retardo del crecimiento del vello.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición cosmética para inhibir o retardar el crecimiento del vello, según lo reivindicado en la reivindicación 1.

Descripción detallada

Excepto en los ejemplos operativos y comparativos, o donde se indique explícitamente lo contrario, se ha de entender que todos los números de la presente descripción que indican cantidades o proporciones de material o condiciones de reacción, propiedades físicas de los materiales y/o uso están modificados por el término "aproximadamente". Todas las cantidades están en peso de la composición final, a menos que se especifique lo contrario.

Se ha descubierto que, sorprendentemente, la combinación de un inhibidor de la ornitina descarboxilasa con un agente antiangiogénico activo y un agente antiinflamatorio según lo definido en la reivindicación 1 suprime de manera eficaz el crecimiento del vello.

En una realización preferida, el inhibidor de la ornitina descarboxilasa se deriva de una fuente marina, sintética o natural, en oposición a una fuente derivada de animales. El inhibidor de la ornitina descarboxilasa comprende ácido ursólico, que es un triterpeno pentacíclico. Otros ejemplos de triterpenos pentacíclicos incluyen betulina, ácido betulínico, ácido oleanólico, mono y di-succinato o glutarato de betulina. En particular, se prefiere el ácido ursólico extraído de *Rosmarinus officinalis*, que se encuentra disponible en el mercado en Sabinsa Corporation situada en 121 Ethel Road West, Unit # 6, Piscataway, NJ 08854.

La cantidad variará dependiendo de la formulación y del rendimiento deseado. El inhibidor de la ornitina descarboxilasa se usa en una cantidad del 0,001 % al 90 % en peso de la composición. Preferentemente, se usa una cantidad del 0,001 % al 60 % y, lo más preferentemente, se usa una cantidad del 0,01 % al 3 %.

La composición comprende además un agente activo antiangiogénico, que es un esfingolípido. Aunque se sabe que los agentes antiangiogénicos potencian el crecimiento capilar, se ha encontrado que, sorprendentemente, un agente antiangiogénico puede ayudar en la inhibición del crecimiento del vello en la presente combinación inventiva. Los ejemplos de esfingolípidos incluyen la fitoesfingosina, dihidroesfingosina, esfingosina, deshidrofitoesfingosina, monohexosilceramida, esfingoplamalógeno, acetil-esfingosina y éster de ácido graso de monohexaosilceramida. Otros agentes antiangiogénicos incluyen el extracto de magnolia, el complejo MDI (cartílago de tiburón) y la tetrahidrocurcumina y los extractos de té verde.

La cantidad variará dependiendo de la formulación y del rendimiento deseado. En general, el agente antiangiogénico se usa en una cantidad del 0,001 % al 90 % en peso de la composición. Preferentemente, se usa una cantidad del 0,01 % al 60 % y, lo más preferentemente, se usa una cantidad del 0,1 % al 2 %.

La inflamación y la irritación relacionada pueden interferir perjudicialmente en la capacidad de los agentes activos para penetrar en la piel y proporcionar el beneficio que se pretende. Se han usado agentes antiinflamatorios en composiciones para el crecimiento capilar para mejorar la actividad de los agentes activos potenciadores del crecimiento del cabello (véase la patente de EE.UU. n.º 6.451.777). Sin embargo, en la presente invención, se ha descubierto que, sorprendentemente, un agente antiinflamatorio combinado con un inhibidor de la ornitina descarboxilasa y un agente antiangiogénico ayuda realmente a inhibir el crecimiento del vello.

El agente antiinflamatorio usado en la presente invención es un extracto de gorgonia. El extracto de gorgonia es un extracto natural de origen marino disponible en Lipo Chemical Company, Patterson, NJ en forma de un extracto líquido de abanico de mar, *Pseudopterogorgia elisabethae*, suministrado como un extracto de abanico de mar al 4 % en butilenglicol. El abanico de mar caribeño *Pseudopterogorgia elisabethae* se ha publicado en *Proc. Natl Acad Sci. EE.UU.*, vol. 83, pág. 6238-6240 (septiembre de 1986) como aquel que contiene pseudopterinas que son glicósidos de diterpeno-pentosa. La patente de EE.UU. n.º 4.849.410 y la patente de EE.UU. n.º 4.745.104, proporcionan información adicional sobre las gorgonias del Caribe. Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados incluyen Boswelía, extracto de poria, ácido ximenínico, hesperitina, polifenoles del té y extracto de regaliz.

La cantidad variará dependiendo de la formulación y del rendimiento deseado. Específicamente, las cantidades de los agentes antiinflamatorios tales como el extracto de gorgonia para los fines de la presente invención variarán del 0,00001 % al 20 %, preferentemente del 0,0001 % al 5 %, y lo más preferentemente, del 0,1 % al 1 % en peso.

5 Sorprendentemente, se ha descubierto que es posible inhibir significativamente el crecimiento del vello mediante la adición de un inhibidor de la 5-alfa-reductasa a la combinación inventiva. Se sabe que la 5-alfa-reductasa potencia la formación de 5-dihidrotestosterona (DHT), un producto de la testosterona. La DHT es la hormona de la piel que estimula el hirsutismo, que es el crecimiento capilar de patrón masculino. Se cree que la reducción de la DHT puede conducir a la reducción del hirsutismo o pérdida capilar de patrón masculino. Por lo tanto, se cree que la inhibición de la formación de la 5-alfa-reductasa previene la formación de DHT y, por lo tanto, previene el hirsutismo y previene la pérdida capilar de patrón masculino. Sorprendentemente, sin embargo, se cree que la combinación de un inhibidor de la 5-alfa-reductasa con la presente composición inventiva ayuda a retardar el crecimiento capilar en todas las zonas del cuerpo, incluyendo las zonas con pérdida capilar de patrón masculino típica, como se muestra en el Ejemplo 3 que se presenta a continuación.

15 Los inhibidores de la 5-alfa-reductasa adecuados incluyen inhibidores comúnmente conocidos en la técnica, e incluyen, pero sin limitación, palma enana americana, carcoma (Artemisinina), ácido azelaico encapsulado en liposomas (azelosome®), extracto de clavo de olor (Chouji Liquid), sal de cinc del ácido L-pirrolidon-carboxílico (Zincidone®), mezcla de agua, proteína de soja hidrolizada, 3-aminopropano, ácido sulfónico y condroitin-sulfato de sodio (Capigen™), extracto de algas marinas (Phlorogine™), isolutrol, progesterona, (5,20-R)-4-diazo-21-hidroxi-20-metil-pregnan-3-ona, (4R)-5-10-seco-19-Norpregna-4,5-dien-3,10,20-triona, ácido 4-androsten-3-ona-17-carboxílico y su éster metílico, 17-beta-N,N-dietilcarbamoil-9-metil-4-aza-5-alfa-androstan-3-ona, 11-alfa-OH-progesterona, 17-alfa-OH-progesterona y 20-alfa-OH-progesterona.

25 La cantidad variará dependiendo de la formulación y del rendimiento deseado. Preferentemente, el inhibidor de la 5-alfa-reductasa es palma enana americana, y está presente en una cantidad del 0,0001 % al 10 %, más preferentemente, del 0,001 % al 5 % y, lo más preferentemente, del 0,01 % al 1 %.

30 En otra realización preferida alternativa más, se puede reducir más la aparición del vello mediante la adición de un agente de blanqueamiento en las formulaciones de la invención. Los agentes de blanqueamiento adecuados incluyen extracto de levadura (levadura AE), ácido ferúlico, BV-OSC (derivado de vitamina C de Barnet), hinoquitol de Na⁺, extracto de regaliz (glabridina), etiolina (extracto de *Mitracarpus* y gayuba en combinación con glicerina y butilenglicol), phytoclar II (morera y escutalaria de Coletica), arbutina, resveratrol y ácido kójico. En particular, se prefiere la glabridina obtenida en Alchem International Ltd., en 201, Empire Plaza, Mehrauli-Gurgaon Road, Sultanpur, Nueva Delhi, India.

35 La cantidad variará dependiendo de la formulación y del rendimiento deseado. Preferentemente, el agente de blanqueamiento está presente en una cantidad del 0,0001 % al 20 %, más preferentemente, del 0,001 % al 15 % y, lo más preferentemente, del 0,01 % al 10 %.

40 Se cree que un componente con actividad similar al estrógeno puede ayudar sorprendentemente en las composiciones a retardar el crecimiento del vello. Por lo tanto, en una realización preferida alternativa, la presente invención comprende además una componente similar al estrógeno. Los suplementos particularmente preferidos son extractos vegetales tales como solgen-40 C (un extracto de soja), ñame silvestre y Ginseng o fitoestrógenos derivados del mismo. En particular, se prefiere el solgen-40 C obtenido de Solbar Hatzor Ltd. ubicado en Kibbutz Hatzor, P.O. Box 2230, Ashdod, Israel, 77121.

45 La cantidad variará dependiendo de la formulación y del rendimiento deseado. Preferentemente, el extracto vegetal está presente en una cantidad del 0,0001 % al 25 %, más preferentemente, del 0,001 % al 15 % y, lo más preferentemente, del 0,01 % al 10 %.

50 En otra realización preferida más, la composición de la presente invención puede contener ingredientes depilatorios convencionales (tales como tioglicolato) en cualquier cantidad deseada que sea compatible con la presente composición. Se puede encontrar una lista de ingredientes depilatorios convencionales en el "International Cosmetic Ingredient Dictionary", CTFA, Sexta Edición, 1995.

55 La composición comprende además un vehículo cosméticamente aceptable que es adecuado para la aplicación tópica en la piel, en el cabello y/o en las uñas. Los vehículos cosméticamente aceptables son bien conocidos en la técnica, y se seleccionan en función del uso final de la aplicación. Por ejemplo, los vehículos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aquellos adecuados para su aplicación en la piel. Dichos vehículos son bien conocidos por los expertos en la materia, y pueden incluir uno o más diluyentes de relleno o vehículos sólidos o líquidos compatibles que sean adecuados para su aplicación en la piel. La cantidad exacta del vehículo dependerá del nivel de cualquier otro ingrediente opcional clasificado por un experto en la materia como distinto del vehículo (por ejemplo, otros componentes activos). Las composiciones de la presente invención comprenden preferentemente del aproximadamente 40 % al aproximadamente 99,99 %, más preferentemente del aproximadamente 70 % al aproximadamente 99,99 %, y lo más preferentemente, del aproximadamente 80 % al aproximadamente 98 % en peso de la composición de un vehículo.

El vehículo y las composiciones del presente documento se pueden formular de una serie de maneras, incluyendo, pero sin limitación, emulsiones. Por ejemplo, las emulsiones adecuadas incluyen emulsiones de aceite en agua, de agua en aceite, de agua en aceite en agua, de aceite en agua en aceite y de aceite en agua en silicona. Las composiciones preferidas comprenden una emulsión de aceite en agua.

5 Las composiciones de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de tipos de productos, incluyendo champús, cremas, ceras, pastas, lociones, leches, mousses, geles, aceites, tónicos y pulverizados. Las composiciones preferidas se formulan en lociones, cremas, geles, champús y pulverizados. Estas formas de productos se pueden usar para una serie de aplicaciones, incluyendo, pero sin limitación, lociones para manos y cuerpo, cremas hidratantes, cremas hidratantes faciales, preparados contra el acné, analgésicos tópicos, maquillajes/cosméticos que incluyen bases, sombras de ojos, lápices labiales y similares. Cualquier componente adicional necesario para formular dichos productos varía según el tipo de producto y pueden ser escogidos rutinariamente por un experto en la materia.

15 Si las composiciones de la presente invención se formulan en forma de un aerosol y se aplican en la piel en forma de un producto de pulverización directa, se añade un propulsor a la composición. Los ejemplos de propulsores adecuados incluyen hidrocarburos clorofluorados de peso molecular inferior. Se puede encontrar una divulgación más completa de los propulsores útiles en el presente documento en Sagarin, "Cosmetics Science and Technology", 2ª edición, vol. 2, pág. 443-465 (1972).

20 Otros componentes

La formulación también puede comprender otros componentes que se pueden escoger dependiendo del vehículo y/o del uso previsto de la formulación. Los componentes adicionales incluyen, pero sin limitación, protectores solares hidrosolubles (tales como Eusolex 232); protectores solares liposolubles (tales como metoxicinamato de octilo); y protectores solares orgánicos (tales como derivados de alcanfor, cinamatos, salicilatos, benzofenonas, triazinas, derivados de PABA, derivados de difenilacrilato y derivados de dibenzoilmetano); antioxidantes (tales como BHT); agentes quelantes (tales como EDTA disódico); estabilizadores de emulsión (tales como carbómero); conservantes (tales como metilparabeno); fragancias (tales como pineno); agentes aromatizantes (tales como sorbitol); humectantes (tales como glicerina); agentes impermeabilizantes (tales como copolímero de PVP/eicoseno); agentes filmógenos hidrosolubles (tales como hidroxipropilmetilcelulosa); agentes filmógenos liposolubles (tales como resina C-9 hidrogenada); agentes hidratantes, tales como colesterol; polímeros catiónicos (tales como Polyquatenium 10); polímeros aniónicos (tales como goma de xanano); vitaminas (tales como tocoferol); y similares.

35 Las composiciones también pueden englobar uno o más componentes activos, y como tales, pueden ser composiciones cosméticas o farmacéuticas. Los ejemplos de agentes activos útiles incluyen, pero sin limitación, aquellos que mejoran o eliminan las manchas de la edad, la queratosis y las arrugas, analgésicos, anestésicos, agentes contra el acné, agentes antibacterianos, agentes contra las levaduras, agentes antimicóticos, agentes antivíricos, agentes anticaspa, agentes antidermatitis, agentes antipruríticos, agentes antieméticos, agentes antihiperkeratólicos, agentes para combatir la sequedad de la piel, agentes antitranspirantes, agentes antipsoriáticos, agentes antiborreicos, acondicionadores para el cabello y agentes de tratamiento capilar, agentes antiedad, agentes antiarrugas, agentes antiasmáticos y broncodilatadores, agentes de protección solar, agentes antihistamínicos, agentes despigmentantes, agentes para curar heridas, vitaminas, corticosteroides, agentes bronceadores u hormonas.

45 Los ejemplos más específicos de agentes activos útiles incluyen retinoides tales como retinol y ésteres, ácidos y aldehídos del mismo; ácido ascórbico, y ésteres y sales metálicas del mismo, tocoferol, y ésteres y derivados de amida del mismo; cartílago de tiburón; proteínas de la leche; alfa- o beta-hidroxiácidos; DHEA y sus derivados; agentes cardiovasculares tópicos; clotrimazol, ketoconazol, miconozol, griseofulvina, hidroxizina, difenhidramina, pramoxina, lidocaína, procaína, mepivacaína, monobenzona, eritromicina, tetraciclina, clindamicina, meclociclina, hidroquinona, minociclina, naproxeno, ibuprofeno, teofilina, cromolina, albuterol, hidrocortisona, 21-acetato de hidrocortisona, 17-valerato de hidrocortisona, 17-butirato de hidrocortisona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, acetona de triaminolona, fluocinonida, clobetasol, propionato, peróxido de benzoílo, crotamitón, propanol, prometazina y mezclas de los mismos.

55 Las realizaciones particularmente preferidas de las presentes formulaciones son formulaciones hidratantes para después del afeitado. Para ello, las presentes formulaciones se combinan con agentes que son hidratantes, emolientes o humectantes. Los ejemplos de combinaciones útiles son aceites, grasas, ceras, ésteres, alcoholes de ácidos grasos, etoxilatos de ácidos grasos, glicoles, azúcares, ácido hialurónico y hialuronatos, dimeticona, ciclometicona y similares. Otros ejemplos se pueden encontrar en "International Cosmetic Ingredient Dictionary", CTFA, Sexta Edición, 1995.

60 MÉTODO DE RETARDO DEL CRECIMIENTO DEL VELLO

Las composiciones de la presente invención son particularmente útiles como productos de retardo del crecimiento del vello. Las composiciones y los métodos inventivos de la presente invención proporcionan una combinación única que retarda sorprendentemente el crecimiento del vello. El crecimiento del vello puede retardarse en el rostro, incluyendo las cejas, el labio superior y las patillas; en el cuerpo, incluyendo las piernas, las orejas y la espalda; y en cualquier

otra zona del cuerpo donde se pueda producir un crecimiento no deseado del vello. Las composiciones de la presente invención son particularmente preferidas para prevenir el crecimiento del vello después del afeitado.

5 El método de la presente invención comprende la administración o la aplicación tópica en la piel de una cantidad segura y eficaz de la combinación de la presente invención. Las cantidades de los componentes en las composiciones variarán ampliamente dependiendo del nivel de crecimiento del vello ya existente en el sujeto (si existe), de la velocidad de crecimiento del vello adicional y del nivel de regulación deseado.

10 Una cantidad preferida de tratamiento cosmético y farmacéutico de la piel es a través de la aplicación tópica crónica de una cantidad segura y eficaz de la nueva composición para regular el crecimiento del vello. La cantidad de la composición y la frecuencia de la aplicación tópica en la piel pueden variar ampliamente, dependiendo de la velocidad de crecimiento del vello del individuo. La regulación de las dosis farmacéuticas de acuerdo con las necesidades del paciente pertenece al ámbito de los expertos en la materia, tal como un dermatólogo u otro proveedor de atención sanitaria. El método de la presente invención es particularmente útil después del afeitado.

15 Se sugiere como ejemplo un intervalo de aplicación tópica de aproximadamente una vez a la semana a aproximadamente 4 o 5 veces al día, preferentemente de aproximadamente 3 veces a la semana a aproximadamente 3 veces al día, lo más preferentemente, aproximadamente una o dos veces al día. En una realización preferida, el presente método se utiliza para después del afeitado y se puede aplicar directamente en el rostro después del afeitado. Las composiciones comprenderán del aproximadamente 0,001 % al 5 %, preferentemente del aproximadamente 1 % al 5 %, y lo más preferentemente, del aproximadamente 1 % al 4 % de los componentes activos.

Los siguientes ejemplos ilustran mejor la invención, pero la invención no se limita a los mismos.

25 **EJEMPLO 1: Estudio clínico**

Se aplicó una composición que comprendía la realización preferida en el rostro de varones voluntarios, y se evaluó su capacidad para hacer que el vello de la barba fuera menos perceptible mediante el retardo del crecimiento del vello, el aclaramiento del vello facial o la reducción de la aparición de la barba de un día.

30 **Diseño del estudio:**

1. Criterios de selección/inclusión de los sujetos:

35 Para este estudio, se clasificaron catorce varones con vello facial (barba) de normal a poblado y oscuro, que estaban en buen estado de salud y que no tenían trastorno dermatológico alguno.

2. Protocolo clínico:

40 En cada visita, los varones llegan al laboratorio entre las 7 y 8 de la mañana, sin afeitarse. Traen su afeitadora con una cuchilla nueva y un producto de afeitado normal, y se afeitan en el laboratorio. Inmediatamente después del afeitado, se documenta el grado de apurado del afeitado tomando fotografías en primer plano con la cámara digital. Los sujetos regresan al laboratorio tras 8 horas y 24 horas, y son fotografiados de nuevo para documentar el crecimiento del vello de la barba tras 8 horas y 24 horas.

45 Al finalizar la primera visita, los sujetos reciben un producto que contiene la composición inventiva de la presente invención (de aquí en adelante, "Producto"), que usan 2 veces al día durante 4 semanas. Durante este estudio, se pide a los sujetos que usen el mismo producto de afeitado cada vez que se afeiten. Se les indica que no usen el producto el día del ensayo. Los sujetos reciben un cuestionario muy breve cada 8 y 24 horas para evaluar la textura, el color y la aparición de la barba. Al final del estudio, reciben un cuestionario más completo para evaluar el producto. 50 En las semanas 1, 2, 4 y 8, los sujetos regresan para el ensayo, y cada vez, se repiten los procedimientos anteriores.

Composición:

Ceteareth-12	Eumulgin B-1	3,2 %
PEG-10 esteroil de soja	General 122	1 %
Sesquioleato de sorbitano	Arlacel 83V	0,1 %
Estearato de glicerilo SE	Monoestearato de glicerilo 24 SE	2,6 %
Coco-Caprilato/Caprato	Cetiol LC	3 %
Ácido esteárico	Dermofat 4919	0,1 %
Alcohol estearílico/Cetearet-20	Promulgen G-CG	0,5 %
Lecitina hidrogenada	Lecinol S-10	0,1 %
Colesterol	Colesterol NAB	0,2 %
Glicerol-26	EG1 lipónico	0,2 %
Octildodecanol	Eutanol G NF	0,1 %
Fitoesfingosina	DS-fitoesfingosina	0,1 %
Agua purificada	Agua desionizada	68,546

ES 2 702 607 T3

EDTA disódico	EDTA disódico/Trilon BD	0,1 %
Fenoxietanol/Clorfenesina/Glicerina/ Metilparabeno/Ácido benzoico	Germazida MPB	1 %
Sorbato de potasio	Sorbistat K	0,1 %
Metilparabeno	Metilparabeno NF	0,35 %
Pemulen TR-1 (Disp. al 2 % en MetilP)		5 %
(agua desionizada al 4,8925 % Pemulen TR-1 Polímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀ al 0,1 % Metilparabeno NF al 0,0075 %)		0,1 %
Agua purificada (97,85 %)	Agua desionizada	4 %
Polyquaternium-10 (2 %)	Polímero LR-400 (UCARE)	0,004 %
Butilenglicol (0,15 %)	1,3-Butilenglicol	5 %
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (regaliz)	Extracto de Glabridina	0,05 %
Ácido ursólico	Ácido ursólico al 90 %	0,2 %
Ciclometicona	Fluido Dow Corning 245	2 %
Ácido hialurónico (SOL al 1 %) (Agua purificada (98,10 %))	Agua desionizada	0,4905 %
Hialuronato de sodio (1 %)	Hialuronato de sodio HMW	0,005 %
Fenoxietanol (70 %)	Emeressence 1160 (éter de rosa)	0,0035 %
Extracto de levadura	Extracto de levadura AE	1 %
Isoflavonas de soja/Butilenglicol	Solgen 40	0,2 %
Extracto de abanico de mar	Extracto de gorgonia BG/NP	0,5 %
Fenoxietanol	Emeressence 1160 (éter de rosa)	0,25 %

Análisis de datos:

5 Se recopilan los cuestionarios de autoevaluación y de evaluación del producto, y se muestran los resultados medios en las Tablas 1-2 y Figuras 1-2. Se evalúa el crecimiento de la barba a partir de las fotografías digitales a través del análisis de imágenes. Se realiza un molde del lado derecho e izquierdo del rostro de cada sujeto y se mide la cantidad de vello de la barba de esta zona en cada punto de tiempo. La cantidad de vello que cubre la zona delimitada está directamente relacionada con la longitud del vello y, por lo tanto, con el crecimiento del vello.

10 Resultados:

Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento tópico con un producto que contiene la composición anterior es eficaz en mejorar la textura, el color y la aparición de la barba, y en reducir el crecimiento de la misma. La siguiente Tabla 1 y la Figura 1 resumen los resultados del estudio.

15

Tabla 1. Autoevaluación del % de mejora de la textura, del color y de la aparición de la barba

	8 horas después del afeitado				24 horas después del afeitado			
	1 semana	2 semanas	4 semanas	8 semanas	1 semana	2 semanas	4 semanas	8 semanas
TEXTURA	18,8	27,1	27,8	35,4	13,5	29,1	32,1	28,7
COLOR	19,4	30,1	38,6	49,0	9,1	27,5	32,5	25,6
APARICIÓN	23,8	27,4	32,1	43,6	15,0	30,2	31,3	25,6

20 Como se observa en la Tabla 1 anterior y en la Figura 1 correspondiente, la autoevaluación de la textura, del color y de la aparición de la barba a las 8 y 24 horas del afeitado muestra claramente una mejora con el uso del producto. Tras 1 semana de tratamiento, se produjo aproximadamente un 20 % de mejora en la textura, en el color y en la aparición de la barba de un día (8 horas después del afeitado) y aumentó hasta aproximadamente un 35-50 % tras 8 semanas de tratamiento. En el punto de tiempo de 24 horas, hubo una mejora del 10-15 % después de 1 semana de tratamiento y aumentó hasta el 25-30 % entre las 2 y 8 semanas de tratamiento.

25 A continuación, se muestra la evaluación del usuario sobre el rendimiento del producto tras 8 semanas de uso. Se pidió a los usuarios que opinaran sobre la barba de un día, el crecimiento de la barba, la calificación del producto y la probabilidad de comprarlo. En la siguiente Tabla 2 y en la Figura 2 correspondiente, se resumen estos resultados.

Tabla 2. Evaluación del producto de retardo del crecimiento de la barba tras 8 semanas de uso. Resultados basados en una escala de 1 (mala) -10 (excelente)

Comentario	Puntuación media	DT
Reducción de la aparición de la barba de un día	5,2	2,4
Reducción del crecimiento de la barba.	5,0	2,2
Probabilidad de comprar un producto como este	5,1	3,7
Valoración de este producto	4,9	3,3

5 Como se observa en la Tabla 2 anterior y en la Figura 2, en una escala de mala (1) a excelente (10), los participantes clasificaron la composición con una puntuación en torno al 5.

10 El crecimiento de la barba se evalúa a través del análisis de imágenes de fotografías digitales de primeros planos. Estos resultados muestran que la composición fue muy eficaz en reducir el crecimiento de la barba. La siguiente Tabla 3 y la Figura 3 correspondiente resumen estos resultados.

Tabla 3. Evaluación del producto de retardo del crecimiento de la barba a partir de imágenes digitales a través del análisis de imágenes

Tiempo después del afeitado	% de disminución del crecimiento de la barba			
	1 Semana	2 Semanas	4 Semanas	8 Semanas
Inmediatamente	48,0	52,9	41,5	51,8
8 horas	48,1	73,1	77,6	83,0
24 horas	38,8	68,3	52,4	40,6

15 Como se observa en la Tabla 3 anterior y en la Figura 3 correspondiente, después de una semana y hasta las 8 semanas de tratamiento, se produce una reducción de la barba del 40-50 % inmediatamente después del afeitado, lo que indica un afeitado más apurado. Los mejores resultados se observan 8 horas después del afeitado, en la barba de un día, donde, después de una semana de tratamiento, hay una reducción del 48 % en el crecimiento de la barba, y mejora de forma constante hasta el 83 % tras 8 semanas. Veinticuatro horas después del afeitado, hay una reducción del 38-68 % en el crecimiento de la barba tras 1-8 semanas de tratamiento con alguna variación en los datos.

20 Basándose en los resultados del estudio, en el Ejemplo 1 anterior, se observa que el tratamiento tópico con la composición es eficaz en mejorar la textura, el color y la aparición de la barba, y en reducir el crecimiento de la misma.

25 EJEMPLO 2: Estudio comparativo

El siguiente ejemplo proporciona un estudio clínico en el que se compara una realización de la presente invención con un producto convencional para el retardo del crecimiento del vello, usando un control para observar las diferencias.

30 Formación del panel de estudio:

Se reclutan mujeres adultas de una población local. Los siguientes criterios de inclusión y de exclusión se basan en la información obtenida de las candidatas y en un examen de la zona en la que se va a realizar el estudio.

35 Criterios de inclusión: para considerarse un sujeto potencial, cada candidata debe:

- afeitarse las piernas diariamente;
- expresar la voluntad de cooperar con el investigador;
- convencer al investigador de que es fiable y que cumpliría con las pautas del estudio;
- 40 - demostrar la capacidad de entender el fin y las exigencias del estudio para que este arroje conclusiones significativas;
- demostrar la capacidad de comprender los riesgos asociados con la participación; y
- demostrar la capacidad de leer y comprender todos los artículos del documento de consentimiento informado.

45 Criterios de exclusión: se excluye a una posible participante si la entrevista o el examen revela cualquiera de los siguientes:

- una enfermedad sistémica que contraindique la participación;
- cualquier trastorno dermatológico en las zonas que se usaran en el estudio;
- 50 - mujeres embarazadas o madres lactantes;
- el uso de retinoides sistémicos o tópicos, antihistamínicos o agentes similares.

Composición del panel:

19 mujeres que cumplen todos los requisitos detallados en la lista de criterios de inclusión y de exclusión.

5 Productos de ensayo:

Producto A: Composición de la invención (de aquí en adelante, "Complejo de retardo del crecimiento del vello")

10 Extracto de soja (Solgen 40 al 0,2 %)
 Fitoesfingosina (90,1 %)
 Extracto de gorgonia (0,5 %)
 Levadura AE (1 %)
 Ácido ursólico (0,2 %)
 15 Glabridina (0,05 %)

Producto B: Producto convencional de retardo del crecimiento del vello

Extracto de raíz de *Sanguisorba officinalis*

Producto C: Crema hidratante tradicional (Control)

20 Método de aplicación:

Se instruye a las mujeres en la aplicación de los productos en las piernas tres veces al día, mañana, tarde y noche, durante 8 semanas. El grupo 1 se aplica el producto A en la pierna derecha y el producto C en la pierna izquierda. El grupo 2 se aplica el producto B en la pierna derecha y el producto C en la pierna izquierda. El día del ensayo, las mujeres no se aplican los productos durante al menos 12 horas antes de realizarse las mediciones. El uso del producto se supervisa mediante un diario y se evalúa el contenido que queda en el envase al final del estudio.

Procedimiento de ensayo clínico:

30 Se trata de un estudio con ocultación doble que consiste en ocho semanas de uso del producto. Las piernas son la zona del ensayo. Las panelistas deben abstenerse de usar cualquier producto de tratamiento en las zonas del ensayo, a excepción de los productos de ensayo provistos. Se instruye a las panelistas en el afeitado de las piernas cuatro días antes de cada visita. Las evaluaciones se llevan a cabo antes de la aplicación del producto (momento basal) y a las dos, cuatro y ocho semanas en el transcurso del tratamiento. Las panelistas proporcionan la información sobre el ensayo al Centro de ensayo.

Procedimiento de ensayo:

40 1. Reducción del crecimiento del vello

Al principio del estudio, se marca una zona concreta de las piernas de cada panelista que muestra cuatro días de crecimiento del vello. Se obtienen imágenes de esa parte específica de la pierna usando un microscopio de fibra óptica (Hi-Scope, Vacaville, CA) con una ampliación de 40 aumentos (aproximadamente 1 cm²). Se seleccionan diez sitios de cada pierna por panelista. Se fotografía la misma zona en cada punto de tiempo tras la visita inicial. Las imágenes almacenadas son digitalizadas y analizadas usando un programa de análisis de imágenes, Optimas 6.51. La longitud media del vello se calcula usando la superficie total 4 días después del afeitado en cada punto de tiempo para determinar la cantidad de crecimiento del vello.

Resultados

50

Tabla 4. Resultados del estudio comparativo

<i>Producto de retardo del crecimiento del vello</i>			
Punto de tiempo	Media	% de reducción	valor de <i>p</i>
Momento basal	0,97		
2 semanas	0,83	14 %	<i>p</i> > 0,05
4 semanas	0,82	16 %	<i>p</i> > 0,05
8 semanas	0,69	29 %	<i>p</i> < 0,05

<i>Producto convencional de retardo del crecimiento del vello</i>			
Punto de tiempo	Media	% de reducción	valor de p
Momento basal	1,09		
2 semanas	0,94	14 %	$p > 0,05$
4 semanas	0,93	15 %	$p > 0,05$
8 semanas	0,88	20 %	$p < 0,05$
<i>Control</i>			
Punto de tiempo	Media	% de reducción	valor de p
Momento basal	1,12		
2 semanas	1,12	0 %	$p > 0,05$
4 semanas	1,19	-6 %	$p > 0,05$
8 semanas	1,12	0 %	$p > 0,05$

Como se puede observar en la Tabla 4 anterior y en la Figura 4 correspondiente, el producto de retardo del crecimiento del vello que lleva incorporada la composición de la invención reduce el crecimiento del vello en un 29 % tras 8 semanas de uso, en contraposición con la reducción del 20 % del producto convencional de retardo del crecimiento de vello y la del 0 % obtenida usando el control.

EJEMPLO 3: Estudio comparativo

El siguiente ejemplo proporciona un estudio clínico en el que se compara la composición de la invención con la combinación de inhibidor de la ornitina descarboxilasa, agente antiangiogénico activo y un agente antiinflamatorio, y la realización alternativa que incluye el inhibidor de la 5-alfa reductasa en el retardo de crecimiento del vello.

Formación del panel de estudio:

Se reclutaron varones adultos que estaban interesados en formar parte en este estudio, procedentes de una población local. Los siguientes criterios de inclusión y de exclusión se basaron en la información obtenida de los candidatos y en un examen de la zona en la que se iba a realizar el estudio.

Criterios de inclusión: para considerarse un sujeto potencial, cada candidato debe tener: barba de un día.

Criterios de exclusión: un posible participante se excluye si la entrevista o el examen revelan cualquiera de los siguientes:

- una enfermedad sistémica que contraindique la participación;
- cualquier trastorno dermatológico en las zonas que se usarían en el estudio; o
- uso de retinoides sistémicos o tópicos, antihistamínicos o agentes similares.

Composición del panel:

El panel se compone de 27 varones que cumplen todos los requisitos detallados en la lista de criterios de inclusión y de exclusión.

Productos de ensayo:

Grupo 1: Composición de la invención con inhibidor de la 5-alfa reductasa al 0,1 %, palma enana americana.

Grupo 2: Composición de la invención sin inhibidor de la 5-alfa reductasa.

Método de aplicación

Procedimiento de afeitado:

Se instruye a los panelistas para que informen en todas las visitas sobre el crecimiento de la barba a las 24 horas. Luego, los varones se afeitan con sus propias maquinilla de afeitar y crema de afeitar. Las mediciones se realizan inmediatamente después del afeitado, y tras 8 y 24 horas.

Se instruye a los varones para que se apliquen el producto en el rostro dos veces al día, mañana y tarde, durante 8 semanas. El día del ensayo, los varones no se aplican los productos durante al menos 12 horas antes de que se realicen las mediciones. El uso del producto se supervisa diariamente y se evalúa el contenido que queda en el envase al final del estudio.

5

Procedimiento de ensayo clínico:

Se trata de un estudio controlado, con ocultación doble, que consiste en ocho semanas de uso del producto. La zona del ensayo es el rostro. Los varones se abstienen de usar cualquier producto de tratamiento en la zona del ensayo, excepto los productos de ensayo provistos. Los panelistas reciben instrucciones de informar al centro de ensayo con un crecimiento de la barba de al menos 24 horas. Las evaluaciones se llevan a cabo antes de la aplicación del producto (momento basal), y tras cuatro y ocho semanas en el transcurso del tratamiento.

10

Procedimiento de ensayo:

15

1. Reducción del crecimiento del vello

Al inicio del estudio, se marca una zona concreta del rostro de cada panelista. Se obtienen imágenes de esa parte específica del rostro usando una cámara digital Fuji S-2 con una adaptación el EpiLume de Canfield. El EpiLume de Canfield permite tomar fotos de contacto de primer plano a una distancia fija. La misma zona se fotografía de inmediato, 8 horas y 24 horas después del afeitado en cada visita. Las imágenes almacenadas se digitalizan y se analizan mediante un programa de análisis de imágenes, Optimas 6.51.

20

Tiempo de afeitado

25

En cada punto de tiempo, los varones usan un temporizador electrónico para medir el tiempo necesario para afeitarse.

Autoevaluaciones

30

Cada panelista realiza una autoevaluación sobre la aparición de la barba, 8 y 24 horas después del afeitado. Se usa la siguiente escala analógica de 10 puntos:

0	10
Imperceptible	Sumamente perceptible

35

2. Resultados del retardo del vello.

Tabla 5

<i>Grupo 1</i>					
<i>Composición de la invención con inhibidor de la 5-alfa reductasa</i>					
	Retardo del vello		Evaluación de la aparición de la barba por parte de los panelistas		Duración del afeitado
	<i>8 horas</i>	<i>24 horas</i>	<i>8 horas</i>	<i>24 horas</i>	
4 semanas	30 %	29 %	24 %	21 %	15 %
8 semanas	47 %	39 %	30 %	27 %	20 %

40

Tabla 5

<i>Grupo 2</i>					
<i>Composición de la invención con inhibidor de la 5-alfa reductasa</i>					
	Retardo del vello		Evaluación de la aparición de la barba por parte de los panelistas		Duración del afeitado
	<i>8 horas</i>	<i>24 horas</i>	<i>8 horas</i>	<i>24 horas</i>	
4 semanas	17 %	27 %	19 %	15 %	-6 %
8 semanas	25 %	38 %	23 %	19 %	1 %

45

Como se puede observar en las Tablas 4 y 5 anteriores, después de ocho semanas de uso del producto con la composición que contiene el inhibidor de la 5-alfa reductasa, los panelistas experimentaron una reducción del 47 % en el crecimiento del vello ocho horas después del afeitado, en comparación con un 17 % de reducción sin la adición del inhibidor de la 5-alfa reductasa en el producto. La reducción en la aparición de crecimiento del vello fue del 30 % con el inhibidor de la 5-alfa reductasa en el producto y del 23 % sin inhibidor, ocho horas después del afeitado.

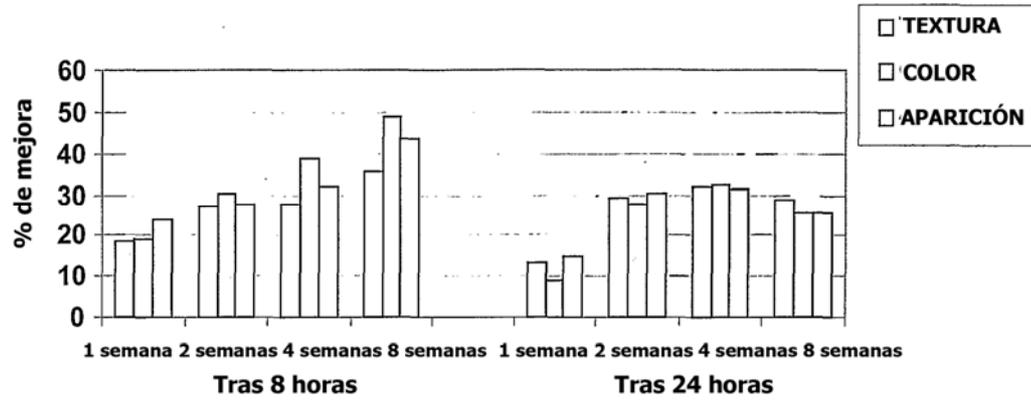
Debe entenderse que las formas específicas de la invención que se ilustran y describen en el presente documento solo pretenden ser representativas. Se pueden realizar cambios, que incluyen, pero sin limitación, los sugeridos en la presente memoria descriptiva, en las realizaciones ilustradas sin apartarse del alcance de la invención, como se expone en las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, se debe hacer referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas para determinar el alcance completo de la invención.

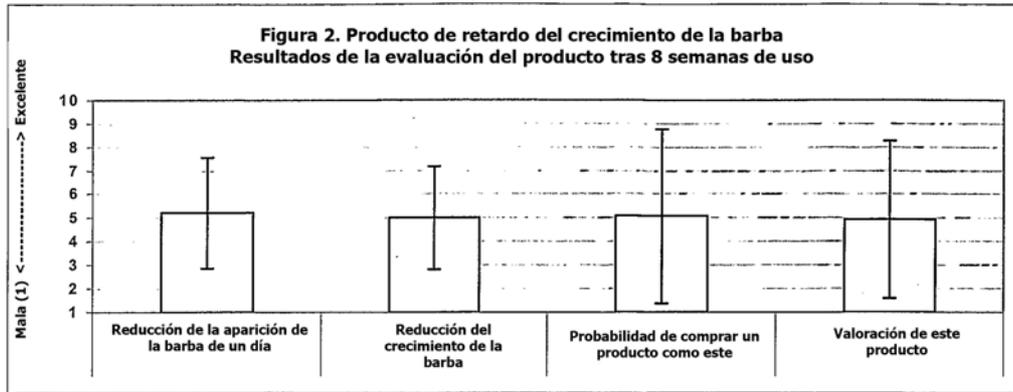
5

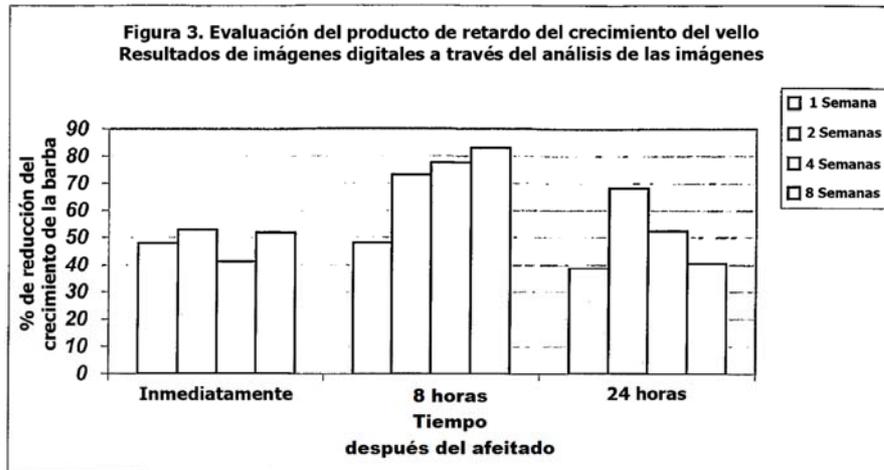
REIVINDICACIONES

1. Una composición cosmética que comprende:
- 5 un inhibidor de ornitina descarboxilasa, que es ácido ursólico;
un agente activo antiangiogénico, que es un esfingolípido;
un agente antiinflamatorio, que es un extracto de gorgonia; y
un vehículo cosméticamente aceptable.
- 10 2. La composición cosmética de la reivindicación 1, en la que el ácido ursólico está presente en una cantidad del 0,1 %
al 50 % en peso.
3. La composición cosmética de la reivindicación 1, en la que el esfingolípido se selecciona del grupo que consiste en
15 fitoesfingosina, dihidroesfingosina, esfingosina y deshidroesfingosina, y en la que el esfingolípido está presente en una
cantidad del 0,01 % al 10 % en peso.
4. La composición cosmética de la reivindicación 1, que comprende además un agente blanqueador seleccionado del
grupo que consiste en extracto de levadura, ácido ferúlico, derivados de vitamina C, hinoquitol de Na⁺, extracto de
20 regaliz, extractos de *Mitracarpus scaber*/gayuba, extractos de morera/escutelaria, arbutina, resveratrol y ácido kójico.
5. La composición cosmética de la reivindicación 1, que comprende además un extracto vegetal seleccionado de la
lista que consiste en extracto de soja, ñame silvestre y ginseng.
- 25 6. La composición cosmética de la reivindicación 1, que comprende además un inhibidor de la 5-alfa reductasa
seleccionado del grupo que consiste en:
- palma enana americana,
 - artemisinina de carcoma,
 - ácido azelaico encapsulado en liposomas,
 - 30 - extracto de clavo de olor,
 - sal de cinc del ácido L-pirrolidon-carboxílico,
 - isolutrol,
 - progesterona,
 - (5,20-*R*)-4-diazo-21-hidroxi-20-metil-pregnan-3-ona,
 - 35 - (4*R*)-5-10-seco-19-norpregna-4,5-dieno-3,10,20-triona,
 - ácido 4-androsten-3-ona-17-carboxílico y su éster metílico,
 - 17-beta-*N,N*-dietilcarbamoil-9-metil-4-aza-5-alfa-androstan-3-ona,
 - 11-alfa-OH-progesterona,
 - 17-alfa-OH-progesterona y
 - 40 - 20-alfa-OH-progesterona.

**Figura 1. Producto de retardo del crecimiento de la barba
Resultados de la autoevaluación de la barba**







**Figura 4. Complejo de retardo del crecimiento del vello frente al producto de retardo del crecimiento del vello convencional
% de reducción del crecimiento del vello**

