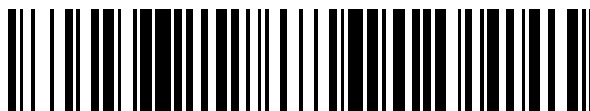


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 351**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

C07D 311/40 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2013 PCT/US2013/050399**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14012075**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2013 E 13817337 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2872133**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar la pérdida de pelo**

30 Prioridad:

13.07.2012 US 201261671624 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2019

73 Titular/es:

**PHYTO TECH CORP. (100.0%)
30111 Tomas
Rancho Santa Margarita, CA 92688, US**

72 Inventor/es:

CHEN, STEVEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 733 351 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

Composiciones y métodos para tratar la pérdida de pelo

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. número 61/671,624, presentada el 13 de julio de 2012, cuya descripción se incorpora por la presente como referencia en su totalidad.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones y métodos para tratar la pérdida de pelo, activar el crecimiento del pelo o retrasar o revertir los signos de una piel que envejece y a métodos para fabricar productos relacionados.

Antecedentes de la invención

- 10 La pérdida de pelo es un problema común que afecta a hombres y mujeres de todas las edades en el mundo. Un estudio a gran escala en Maryborough, Victoria, Australia, demostró la prevalencia de incrementos de pérdida de pelo con la edad en medio de la región frontal y afecta al 73,5 % de los hombres y al 57 % de las mujeres de más de 80 años (Gan *et al.* (2005) «Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough» *J Invest Dermatol Symp Proc.* 10:184-189). Según el sitio web de Medem Medical Library, la pérdida de pelo o calvicie de patrón masculino (CPM) afecta a aproximadamente 40 millones de hombres en los Estados Unidos. Alrededor del 25 % de los hombres comienzan a quedar calvos hacia los 30 años; dos terceras partes comienzan a quedar calvos hacia los 60 años.

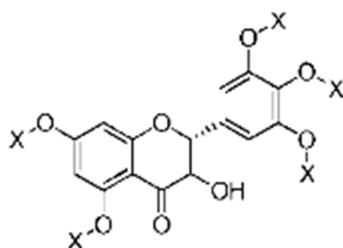
- 20 El crecimiento del pelo sigue típicamente un ciclo continuamente repetitivo relacionado con reposo, caída y crecimiento de nuevo. Sin embargo, diversos factores, incluyendo cambios hormonales, nutrición deficiente, enfermedad, medicaciones y estrés, pueden interrumpir este ciclo y conducir a una pérdida excesiva de pelo, debilitamiento del pelo o calvicie. Por ejemplo, está extensamente aceptado que la hormona dihidrotestosterona o DHT es la principal causa de calvicie de patrón masculino. La enfermedad tiroidea, la diabetes y el lupus con frecuencia ocasionan una pérdida general del pelo. El estrés puede agravar la alopecia areata, que se caracteriza por la pérdida repentina de pelo en parches redondos u ovalados de aproximadamente el tamaño de un cuarto. Una
25 segunda forma de pérdida de pelo inducida por estrés es el efluvio telógeno (ET), que ocurre cuando un estrés repentino o grave ocasiona un fuerte incremento de la caída del pelo.

- Se ha demostrado que los tratamientos contra la pérdida de pelo disponibles en la actualidad tienen un éxito moderado en la renovación del crecimiento del pelo. Sin embargo, las medicaciones para el tratamiento contra la pérdida de pelo, tales como minoxidil, procaína y finasterida, pueden comprender agentes farmacéuticos que
30 ocasionen efectos secundarios indeseables, incluyendo irritación, reacciones alérgicas graves y un riesgo incrementado de cáncer de próstata en hombres. La finasterida también plantea un peligro significativo para las mujeres en edad fértil y no debería administrarse a mujeres embarazadas. Por otra parte, los procedimientos quirúrgicos pueden ser caros, dolorosos y pueden conllevar el riesgo de complicaciones, tales como infección, formación de cicatrices o aspecto no natural de la dirección de crecimiento del pelo. Towatari, K., *et al.*, (*Planta Medica* 2002; 68:995-998) describen que el extracto de metanol de duramen de *Cercidiphyllum japonicum*, que comprende, i. e., (+)-taxifolina, quercetina, miricetina y (+)-dihidromiricetina, activaba las células epiteliales de pelo de ratón.

- Lo que se necesita es un tratamiento seguro, eficaz y natural que pueda administrarse por vía tópica para prevenir o revertir la pérdida de pelo o inducir nuevo crecimiento de pelo.
40 Todas las referencias citadas en la presente memoria, incluyendo las Solicitudes y Publicaciones de Patente, se incorporan por la presente por referencia en su totalidad.

Breve resumen de la invención

- En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de dihidromiricetina para uso en un método para tratar la pérdida de pelo, inducir el crecimiento del pelo o prevenir la pérdida de pelo en un individuo que tiene efluvio telógeno (ET) o alopecia areata, en donde el compuesto de dihidromiricetina se aplica en el cuero cabelludo de dicho individuo con necesidad del mismo y en donde el compuesto de dihidromiricetina es de fórmula (I):
45



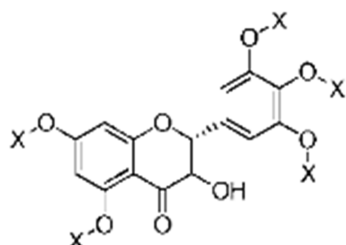
en donde cada X es hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina se proporciona en un producto para el pelo (por ejemplo, champú, acondicionador o espray para el pelo, etc.). En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de al menos un 5 % (% p/v) o al menos un 5 % (% p/p). En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de al menos un 10 % (% p/v) o al menos un 10 % (% p/p).

En algunas realizaciones del compuesto para uso, el compuesto de dihidromiricetina se proporciona en un producto para el pelo (por ejemplo, champú, acondicionador o espray para el pelo, etc.). En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de 0,01 μM a 250 μM . En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de aproximadamente 0,5 μM a aproximadamente 10 μM . En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina es sintético o extraído y purificado de una planta entera o un tejido de la planta de *Hovenia dulcis*, *Leptarrhena pyrolifolia*, *Pinus contorta*, *Ampelopsis grossedentata*, *Glochidion sumatranum*, *Rhododendron ferrugineum*, *Erica arborea*, *Salix hulteni*, *Manilkara zapota*, *Catharanthus roseus*, *Myrica rubra* o *Xanthoceras sorbifolia*.

En algunas realizaciones del compuesto para uso descrito anteriormente, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo tiene estrés crónico, alopecia o calvicie.

También se describe en la presente memoria un método para extraer y purificar dihidromiricetina de una planta entera o un tejido de la planta que comprende las etapas de: (a) extraer una planta entera o un tejido de la planta que contenga dihidromiricetina con una primera disolución acuosa de etanol; (b) concentrar y cristalizar compuestos en el extracto de la etapa (a); (c) volver a extraer los compuestos cristalizados con una segunda disolución acuosa de etanol y (d) concentrar y cristalizar compuestos en el extracto de la etapa (c), en donde el material cristalizado en la etapa (d) contiene dihidromiricetina purificada. En el método descrito, la primera disolución acuosa de etanol puede contener desde aproximadamente un 60 % a aproximadamente 80 % de etanol (tal como aproximadamente un 70 % de etanol). En el método descrito, la segunda disolución acuosa de etanol puede contener desde aproximadamente un 70 % a aproximadamente 90 % de etanol (tal como aproximadamente un 80 % de etanol). En el método descrito, la extracción es de una planta entera o un tejido de la planta de *Hovenia dulcis*, *Leptarrhena pyrolifolia*, *Pinus contorta*, *Ampelopsis grossedentata*, *Glochidion sumatranum*, *Rhododendron ferrugineum*, *Erica arborea*, *Salix hulteni*, *Manilkara zapota*, *Catharanthus roseus*, *Myrica rubra* o *Xanthoceras sorbifolia*. En el método descrito, el material cristalizado en la etapa (d) puede contener al menos un 95 % o al menos un 98 % de dihidromiricetina.

La presente descripción también proporciona estuches o artículos de fabricación que comprenden (a) una composición que comprende un compuesto de dihidromiricetina, en donde el compuesto de dihidromiricetina es de fórmula (I):



en donde cada X es hidrógeno y (b) un prospecto o una etiqueta indicando que el producto es útil para activar el crecimiento del pelo, revertir la pérdida de pelo (o calvicie), activar el crecimiento de nuevo de pelo natural, incrementar el espesor de pelo débil (o debilitado) o prevenir la pérdida de pelo (o calvicie).

Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 muestra que un ratón con estrés crónico presentaba pérdida de pelo.

La fig. 2 muestra que ratones con estrés crónico presentaban ansiedad conductual. La fig. 2A muestra los resultados de los ratones que se observaron en los brazos abiertos en un ensayo conductual en laberinto en cruz elevado (LCE-abierto). La fig. 2B muestra los resultados de los ratones que se observaron en los brazos cerrados en un laberinto en cruz elevado (LCE-cerrado). La fig. 2C muestra los resultados de la cantidad de tiempo que evitan los ratones el centro abierto en un ensayo conductual, el ensayo de campo abierto (ECA). La fig. 2D muestra los resultados de la actividad locomotora en un ensayo conductual ECA.

La fig. 3 muestra el crecimiento de nuevo de pelo en ratones con estrés crónico que se sometían a tratamiento diario con dihidromiricetina 1 μM durante un periodo de 6 semanas.

La fig. 4 muestra que se redujo la ansiedad conductual en ratones con estrés crónico que se sometían a tratamiento diario con dihidromiricetina 1 μM durante un periodo de 6 semanas. La fig. 4A muestra los resultados de ratones que se observaron en los brazos abiertos en un ensayo conductual en laberinto en

cruz elevado (LCE-abierto). La fig. 4B muestra los resultados de ratones que se observaron en brazos cerrados en un laberinto en cruz elevado (LCE-cerrado). La fig. 4C muestra los resultados de la cantidad de tiempo que evitan los ratones el centro abierto en un ensayo conductual, el ensayo de campo abierto (ECA). La fig. 4D muestra los resultados de la actividad locomotora en un ensayo conductual ECA.

5 La fig. 5 muestra los efectos del vehículo (control negativo), 5 % de DHM, 10 % de DHM y control positivo (2 % de minoxidil) en la inducción de anágeno en la piel de ratones después de 8 días de aplicación tópica. Se evaluó la significancia estadística con el ensayo de Kruskal-Wallis no paramétrico seguido por el ensayo de comparación múltiple de Dunn. * $P < 0,05$. $N = 10$ por grupo.

10 La fig. 6 muestra los efectos del vehículo (control negativo), DHM al 5 %, DHM al 10 % y control positivo (minoxidil al 2 %) sobre el crecimiento del pelo de ratones después de 12 días de aplicación tópica. Se evaluó la significancia estadística con el ensayo de Kruskal-Wallis no paramétrico seguido por el ensayo de comparación múltiple de Dunn. * $P < 0,05$. $N = 10$ por grupo.

Descripción detallada de la invención

15 La invención proporciona, *inter alia*, compuesto de dihidromiricetina para uso en métodos de tratamiento contra la pérdida de pelo, métodos para inducir el crecimiento del pelo, métodos para prevenir la pérdida de pelo por administración de una cantidad eficaz de dihidromiricetina o un derivado de la misma. La invención también proporciona productos para el pelo que comprenden al menos dihidromiricetina $0,1 \mu\text{M}$ o dihidromiricetina purificada o un derivado de la misma y métodos para fabricar dichos productos.

20 Los métodos y las composiciones de la invención se basan en la observación inesperada de que aplicando dihidromiricetina, un flavonol natural extraído de plantas, en los sitios de pérdida de pelo se induce nuevo crecimiento del pelo. Por otra parte, el uso de dihidromiricetina no produce los efectos secundarios desagradables asociados a otros tratamientos tópicos para el crecimiento del pelo, por ejemplo, sequedad, irritación y reacción alérgica.

Definiciones

25 Como se usa en la presente memoria, un «compuesto de dihidromiricetina» se refiere a dihidromiricetina, un derivado de dihidromiricetina o una sal de la misma.

30 Como se usa en la presente memoria, «tratar o prevenir la pérdida de pelo» se refiere a la capacidad para reducir, revertir, ralentizar o prevenir los síntomas de la pérdida de pelo, incluyendo, sin limitación, alopecia, pérdida de pelo, pelo debilitado, espesor irregular de pelo o parches de calvicie asociados a, por ejemplo, alopecia adrenérgica, efluvio telógeno, alopecia areata, alopecia traumática, efluvio anágeno y pérdida de pelo asociada a deficiencias nutricionales, defectos metabólicos, pérdida notable de peso y estrés crónico. Tratar o prevenir la pérdida de pelo también incluye activar el crecimiento en los sitios de la pérdida de pelo.

35 Como se usa en la presente memoria, «inducir el crecimiento del pelo» significa activar el crecimiento del pelo o hacer volver a crecer o incrementar la cantidad de pelo (tal como nuevo crecimiento de pelo). Por ejemplo, inducir el crecimiento del pelo abarca activar o estimular el crecimiento del pelo en general (por ejemplo, aumentar el espesor de manera natural de pelo débil o debilitado) o en los sitios de calvicie o pérdida de pelo.

40 Como se usa en la presente memoria, «retrasar o revertir los signos de una piel que envejece» significa demorar, impedir, ralentizar, retardar, estabilizar o posponer el desarrollo de los síntomas de piel que envejece, incluyendo, sin limitación, la aparición de arrugas, piel flácida, piel debilitada, cornificación, elastosis, la aparición de manchas hiperpigmentadas (es decir, pecas, manchas de envejecimiento o «manchas cutáneas») o sequedad. Este retraso puede ser de extensiones de tiempo variables, dependiendo de la afección de la piel o el individuo que se esté tratando.

45 Como se usa en la presente memoria, una «cantidad eficaz» se refiere a al menos una cantidad eficaz, a las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado deseado, por ejemplo, inducción de crecimiento del pelo, prevención de pérdida de pelo, retardo o reversión de los signos de una piel envejecida o reducción del estrés. Puede proporcionarse una cantidad eficaz en una o más administraciones.

50 Como se usa en la presente memoria, «alquilo» se refiere a un grupo univalente derivado de un hidrocarburo saturado retirando un átomo de hidrógeno. El hidrocarburo saturado puede contener átomos de carbono normales, secundarios o terciarios. Estos átomos de carbono pueden disponerse en cadena lineal o ramificada o en anillo cíclico o una combinación de los mismos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C1-C20), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquilo C1-C12) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C1-C6). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, sin limitación, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, CH_2CH_3), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo Q-Pr, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo Q-Bu, i-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-penti(n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo

(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) y octilo (-CH₂)₇CH₃).

Como se usa en la presente memoria, «alquileo» se refiere un grupo divalente derivado de un alquilo retirando un átomo de hidrógeno. Esto es, «alquileo» puede ser un radical hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico con dos centros radicálicos monovalentes derivados por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquileo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquileo típicos incluyen, sin limitación, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares.

Como se usa en la presente memoria, «alqueno» se refiere a un grupo univalente derivado de un hidrocarburo retirando un átomo de hidrógeno, en donde el hidrocarburo contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alqueno C1-C20), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alqueno C1-C12) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alqueno C1-C6). Grupos alqueno típicos incluyen, sin limitación, etenilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), ciclopent-1-en-1-ilo; ciclopent-2-en-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3--dien-1-ilo, buta-1,3--dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo y similares.

Como se usa en la presente memoria, «alqueno» se refiere a un grupo univalente derivado de un alqueno retirando un átomo de hidrógeno. Esto es, «alqueno» puede ser un radical hidrocarbonado insaturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico con dos centros radicálicos monovalentes derivados por retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor.

Como se usa en la presente memoria, «alcoilo» se refiere a un radical monovalente -OR en donde R es un alquilo o alqueno.

Como se usa en la presente memoria, «halo» se refiere a un grupo univalente derivado de un elemento halógeno incluyendo, sin limitación, flúor, cloro, bromo, yodo y astatina.

Como se usa en la presente memoria, «heteroalquilo» o «heteroalqueno» se refiere a alquilo o alqueno, respectivamente, en que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), son cada uno, independientemente uno de otro, reemplazados con los mismos heteroátomos o grupos heteroatómicos o diferentes. De manera similar, «heteroalquileo» o «heteroalqueno» se refieren a alquileo o alqueno, respectivamente, en que uno o más de los átomos de carbono (y opcionalmente cualquier átomo de hidrógeno asociado), son cada uno, independientemente uno de otro, reemplazados con los mismos heteroátomos o grupos heteroatómicos o diferentes. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos que pueden reemplazar a los átomos de carbono incluyen, sin limitación, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos pueden colocarse en cualquier posición interior del alquilo o alqueno. Los grupos heteroatómicos típicos que pueden incluirse en estos grupos incluyen, sin limitación, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -N(R^a)₂-, =N-N=, -N=N-, -N=N-N(R^a)₂-, -PR^a-, -P(O)₂-, -POR^a-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -Sn(R^a)₂- y similares, donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido o un grupo protector.

Como se usa en la presente memoria, «grupo protector» se refiere a agrupaciones de átomos que cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Grupos aminoprotectores representativos incluyen, sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo («CBZ»), tercbutoxicarbonilo («Boc»), trimetilsililo («TMS»), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo («SES»), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo («Fmoc»), nitroveratriloxicarbonilo («Nvoc») y similares. Grupos hidroxiprotectores representativos incluyen, sin limitación, aquellos donde el grupo hidroxilo es acilado o alquilado tal como bencil y tritil éteres así como alquil éteres, tetrahidropiránil éteres, trialkylsilil éteres y alil éteres.

Como se usa en la presente memoria, «sustituido» cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, se refiere a uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado son cada uno, independientemente uno de otro, reemplazados con los mismos sustituyentes o diferentes. Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado incluyen, sin limitación, -R^b, halo, Oⁿ, =O, -OR^b, -SR^b, -Sⁿ, =S, -N(R^d)₂, =NR^b, =N-OR^b, tnhalomitilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R^b, -S(O)₂NR^b, -S(O)₂Oⁿ, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂Oⁿ, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR^b)(Oⁿ), -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(S)R^b, -C(NR^b)R^b, C(O)Oⁿ, -C(O)OR^b, -C(S)OR^b, -C(O)N(R^d)₂, -C(NR^b)N(R^d)₂, -OC(O)R^b, -OC(S)R^b, -OC(O)Oⁿ, OC(O)OR^b, -OC(S)OR^b, -NR^bC(O)R^b, -NR^bC(S)R^b, -NR^bC(O)Oⁿ, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(S)OR^b,

- NR^bC(O)N(R^d)₂, -NR^bC(NR^b)R^b y -NR^bC(NR^b)N(R^d)₂, donde R^c se selecciona de alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno, un grupo protector o R^o y cada R^d es independientemente R^b o alternatively, los dos R^d pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos heteroátomos adicionales o diferentes seleccionados de O, N y S. Como ejemplos específicos, -N(R^d)₂ incluye -NH₂, -NH-alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo. Como otro ejemplo específico, un alquilo sustituido incluye -alquilen-O-alquilo, -alquilen-heteroarilo, -alquilen-cicloheteroalquilo, -alquilenC(O)OR^b, -alquilen-C(O)N(R^d)₂ y -CH₂-CH₂-C(O)-CH₃. Dichos grupos sustituyentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo cíclico incluyendo cicloalquilo y cicloheteroalquilo.
- Como se usa en la presente memoria, el término «% p/v» se refiere al peso de un compuesto, tal como dihidromiricetina, (en gramos) por cada 100 ml de un producto líquido de la presente descripción conteniendo dicho compuesto, tal como un producto para el pelo u otros productos cosméticos.
- Como se usa en la presente memoria, el término «% p/p» se refiere al peso de un compuesto, tal como dihidromiricetina, (en gramos) por cada gramo de un producto de la presente descripción que contenga dicho compuesto, tal como un producto para el pelo u otros productos cosméticos.
- Un «individuo» o un «sujeto» es un mamífero, más preferiblemente un ser humano. Los mamíferos también incluyen, sin limitación, animales de granja, animales atletas, mascotas (tales como gatos, perros, caballos), primates, ratones y ratas.
- Como se usa en la presente memoria, la forma en singular «un», «una», «el» y «la» incluyen las referencias en plural a menos que se indique de otro modo.
- La referencia a «aproximadamente» un valor o parámetro en la presente memoria se refiere al intervalo de error habitual para el valor respectivo fácilmente conocido para el experto en este campo técnico. La referencia a «aproximadamente» un valor o parámetro en la presente memoria incluye (y describe) aspectos que se refieren a ese valor o parámetro propiamente dicho. Por ejemplo, descripción refiriéndose a «aproximadamente X» incluye descripción de «X».
- Se entiende que los aspectos y las realizaciones de la invención descritos en la presente memoria incluyen «que comprende», «que consiste» y «que consiste esencialmente en» aspectos y realizaciones.
- B. Métodos para tratar o prevenir la pérdida de pelo, activar el crecimiento del pelo, retrasar los signos de la piel que envejece o revertir los signos de la piel que envejece
- En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de dihidromiricetina para uso en métodos para tratar la pérdida de pelo o inducir el crecimiento del pelo y métodos para prevenir la pérdida de pelo, en un individuo que tiene efлюvio telógeno (ET) o alopecia areata, en donde el compuesto de dihidromiricetina, tal como dihidromiricetina, se aplica en el cuero cabelludo de un individuo. En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina se aplica en el cuero cabelludo del individuo por cualquier método conocido, incluyendo, sin limitación, por vía tópica, dispersión, pulverización, vaporización, impregnación, lavado, etc. También pueden ser útiles los métodos para otros sitios de pérdida de pelo o sitios en que se desee el crecimiento del pelo, tal como la barbilla (para estimular, igualar o hacer más espeso el crecimiento de la barba), los lados del rostro (para estimular, igualar o hacer más espeso el crecimiento de las patillas), entre nariz y labios (para estimular, igualar o hacer más espeso el crecimiento del bigote), el pecho, etc. Puede aplicarse una cantidad eficaz del compuesto de dihidromiricetina a estos sitios.
- Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de dihidromiricetina para uso en métodos para tratar la pérdida de pelo o inducir el crecimiento del pelo y métodos para prevenir la pérdida de pelo, en un individuo que tiene efлюvio telógeno (ET) o alopecia areata que incluye aplicar una cantidad eficaz de un compuesto de dihidromiricetina, tal como dihidromiricetina, a la piel de un animal. En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina se aplica a la piel del animal por cualquier método conocido, incluyendo, sin limitación, por vía tópica, dispersión, pulverización, vaporización, impregnación, lavado, etc. En algunas realizaciones, el animal es un animal doméstico, incluyendo, sin limitación, un perro, un gato, un caballo, un conejo, un hámster, un conejillo de indias, un hámster, etc.
- En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de dihidromiricetina se proporciona en un producto para el pelo. En algunas realizaciones de los métodos, los productos para el pelo que comprenden el compuesto de dihidromiricetina incluyen, sin limitación, por ejemplo, champús, acondicionadores, mascarillas, pulverizaciones o nebulizaciones, geles, mousses, espumas, sueros, pastas, pomadas, polvos, aceites, emulsiones, cremas, ceras, brillos, bálsamos, tónicos, lociones, ungüentos, pulidos, agentes aclaradores, agentes alisadores, agentes relajantes, agentes onduladores o tintes. En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de 0,01 μM a 250 μM. Por ejemplo, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de aproximadamente 0,01 μM, aproximadamente 0,05 μM, aproximadamente 0,1 μM, aproximadamente 0,2 μM, aproximadamente 0,3 μM, aproximadamente 0,4 μM, 0,5 μM, aproximadamente 0,6 μM, aproximadamente 0,7 μM, aproximadamente 0,8 μM, aproximadamente 0,9 μM, aproximadamente 1 μM, aproximadamente 2 μM, aproximadamente 3 μM,

aproximadamente 4 μM , aproximadamente 5 μM , aproximadamente 6 μM , aproximadamente 7 μM , aproximadamente 8 μM , aproximadamente 9 μM , aproximadamente 10 μM , aproximadamente 25 μM , aproximadamente 50 μM , aproximadamente 100 μM , aproximadamente 150 μM , aproximadamente 200 μM o aproximadamente 250 μM , incluyendo cualquier intervalo entre estos valores.

- 5 En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de al menos un 5 % (% p/v) o al menos 5 % (% p/p) a al menos 10 % (% p/v) o al menos 10 % (% p/p).

En algunas realizaciones, el compuesto en una concentración relativamente mayor se aplica para tratar la pérdida de pelo o inducir el crecimiento del pelo y el compuesto en una concentración relativamente menor se aplica para mantener la cantidad de pelo. En algunas realizaciones, «prevenir la pérdida de pelo» incluye mantener el crecimiento del pelo o la cantidad de pelo que resulta del crecimiento del pelo (tal como crecimiento inducido del pelo). También se proporciona en la presente memoria un método para mantener la cantidad de pelo que comprende aplicar una cantidad eficaz de un compuesto de dihidromiricetina descrito en la presente memoria al cuero cabelludo de un individuo o a otros sitios.

- 10
15 Según la presente descripción, el individuo padece estrés crónico, alopecia, pelo debilitado, parches de calvicie o calvicie. Según la presente descripción, se asocia alopecia, pelo debilitado, pérdida de pelo, parches de calvicie o calvicie a estrés crónico o ansiedad. Según la invención, el individuo tiene efluvio telógeno (ET) o alopecia areata.

- La presente descripción también proporciona métodos para retrasar o revertir los signos de una piel que envejece que comprenden aplicar una cantidad eficaz de un compuesto de dihidromiricetina, tal como dihidromiricetina, a la piel de un individuo, incluyendo, sin limitación, por ejemplo, en el rostro, el cuello, el escote, las manos, los brazos, los hombros, las piernas, etc. En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina retrasa o revierte la aparición de arrugas y pliegues, escamas, descamación, aspereza y/u otras formas de textura despareja de la piel, piel flácida, piel debilitada, cornificación, elastosis o pérdida de elasticidad de la piel, decoloración (tal como bajo el contorno de los ojos), ronchas, piel cetrina, regiones cutáneas hiperpigmentadas (tales como manchas de envejecimiento, «manchas cutáneas» o pecas), queratosis, púrpuras solares, hiperqueratinización, telangiectasia (es decir, «arañas vasculares») o sequedad.

- Como también se describe en la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina se proporciona en un producto para la piel. Se describen en la presente memoria métodos en donde el producto para la piel que contiene el compuesto de dihidromiricetina es loción, crema hidratante, crema exfoliante, limpiador facial, filtro solar, parche para la piel, producto para frotar o exfoliar, astringente, tónico, mascarilla, descamador, gel, crema, bálsamo, cera, aceite, ungüento, eliminador de maquillaje, repelente de insectos, jabón, producto de maquillaje (por ejemplo, base, preparador, tapaporos o corrector del color, rubor o colorete, lápiz de labios, brillo de labios, bálsamo de labios, bronceador, polvo, pulverización fijadora, etc.), nebulización o pulverización, ungüento, linimento, analgésico tópico, antihistamina tópica o emulsión. Se describen en la presente memoria métodos en donde el compuesto de dihidromiricetina en el producto para la piel está en una concentración de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 250 μM . Por ejemplo, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para la piel está en una concentración de aproximadamente 0,01 μM , aproximadamente 0,05 μM , aproximadamente 0,1 μM , aproximadamente 0,2 μM , aproximadamente 0,3 μM , aproximadamente 0,4 μM , 0,5 μM , aproximadamente 0,6 μM , aproximadamente 0,7 μM , aproximadamente 0,8 μM , aproximadamente 0,9 μM , aproximadamente 1 μM , aproximadamente 2 μM , aproximadamente 3 μM , aproximadamente 4 μM , aproximadamente 5 μM , aproximadamente 6 μM , aproximadamente 7 μM , aproximadamente 8 μM , aproximadamente 9 μM , aproximadamente 10 μM , aproximadamente 25 μM , aproximadamente 50 μM , aproximadamente 100 μM , aproximadamente 150 μM , aproximadamente 200 μM o aproximadamente 250 μM , incluyendo cualquier intervalo entre estos valores. Se describen en la presente memoria métodos en donde el compuesto de dihidromiricetina en el producto para la piel está en una concentración de al menos aproximadamente un 5 % (% p/v) o al menos de aproximadamente 5 % (% p/p) a al menos aproximadamente 25 % (% p/v) o al menos aproximadamente 25 % (% p/p). Por ejemplo, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para la piel está en una concentración de aproximadamente al menos aproximadamente 5 % (% p/v) o al menos aproximadamente 5 % (% p/p), al menos aproximadamente 6 % (% p/v) o al menos aproximadamente 6 % (% p/p), al menos aproximadamente 7 % (% p/v) o al menos aproximadamente 7 % (% p/p), al menos aproximadamente 8 % (% p/v) o al menos aproximadamente 8 % (% p/p), al menos aproximadamente 9 % (% p/v) o al menos aproximadamente 9 % (% p/p), al menos aproximadamente 10 % (% p/v) o al menos aproximadamente 10 % (% p/p), al menos aproximadamente 11 % (% p/v) o al menos aproximadamente 11 % (% p/p), al menos aproximadamente 12 % (% p/v) o al menos aproximadamente 12 % (% p/p), al menos aproximadamente 13 % (% p/v) o al menos aproximadamente 13 % (% p/p), al menos aproximadamente 14 % (% p/v) o al menos aproximadamente 14 % (% p/p), al menos aproximadamente 15 % (% p/v) o al menos aproximadamente 15 % (% p/p), al menos aproximadamente 16 % (% p/v) o al menos aproximadamente 16 % (% p/p), al menos aproximadamente 17 % (% p/v) o al menos aproximadamente 17 % (% p/p), al menos aproximadamente 18 % (% p/v) o al menos aproximadamente 18 % (% p/p), al menos aproximadamente 19 % (% p/v) o al menos aproximadamente 19 % (% p/p), al menos aproximadamente 20 % (% p/v) o al menos aproximadamente 20 % (% p/p), al menos aproximadamente 21 % (% p/v) o al menos aproximadamente 21 % (% p/p), al menos aproximadamente 22 % (% p/v) o al menos aproximadamente 22 % (% p/p), al menos aproximadamente 23 % (% p/v) o al menos aproximadamente 23 % (% p/v).

p/p), al menos aproximadamente 24 % (% p/v) o al menos aproximadamente 24 % (% p/p) o al menos aproximadamente 25 % (% p/v) o al menos aproximadamente 25 % (% p/p), incluyendo cualquier intervalo entre estos valores.

Se describen en la presente memoria métodos en donde el individuo padece estrés crónico.

- 5 Se describen en la presente memoria métodos en donde el individuo tiene una erupción cutánea, tiene piel deshidratada o presenta síntomas físicos, psicológicos o emocionales de estrés crónico. Se describen en la presente memoria métodos en donde la erupción cutánea o la deshidratación de la piel está asociada a estrés crónico o ansiedad.

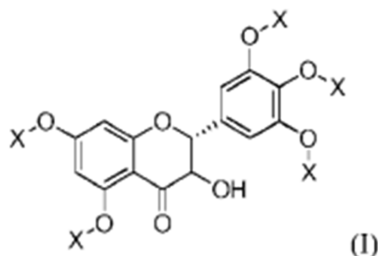
- 10 Se describen en la presente memoria también métodos de tratamiento de cambios psicológicos, físicos o emocionales asociados a estrés crónico que comprenden aplicar una cantidad eficaz de un compuesto de dihidromiricetina, tal como dihidromiricetina, en la piel o la calvicie de un individuo. Según la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina se proporciona en un producto para el pelo o un producto para la piel descrito con detalle en otro lugar en la presente memoria. Se describen en la presente memoria métodos en donde el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo o el producto para la piel está en una concentración de aproximadamente 0,01 μ M a aproximadamente 250 μ M. Por ejemplo, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo o la piel está en una concentración de aproximadamente 0,01 μ M, aproximadamente 0,05 μ M, aproximadamente 0,1 μ M, aproximadamente 0,2 μ M, aproximadamente 0,3 μ M, aproximadamente 0,4 μ M, 0,5 μ M, aproximadamente 0,6 μ M, aproximadamente 0,7 μ M, aproximadamente 0,8 μ M, aproximadamente 0,9 μ M, aproximadamente 1 μ M, aproximadamente 2 μ M, aproximadamente 3 μ M, aproximadamente 4 μ M, aproximadamente 5 μ M, aproximadamente 6 μ M, aproximadamente 7 μ M, aproximadamente 8 μ M, aproximadamente 9 μ M, aproximadamente 10 μ M, aproximadamente 25 μ M, aproximadamente 50 μ M, aproximadamente 100 μ M, aproximadamente 150 μ M, aproximadamente 200 μ M o aproximadamente 250 μ M, incluyendo cualquier intervalo entre estos valores. Se describen en la presente memoria métodos en donde el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo o el producto para la piel está en una concentración de al menos aproximadamente un 5 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 5 % (% p/p) a al menos aproximadamente 25 % (% p/v) o al menos aproximadamente 25 % (% p/p). Por ejemplo, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo o la piel está en una concentración de aproximadamente al menos aproximadamente un 5 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 5 % (% p/p), al menos aproximadamente un 6 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 6 % (% p/p), al menos aproximadamente un 7 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 7 % (% p/p), al menos aproximadamente un 8 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 8 % (% p/p), al menos aproximadamente un 9 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 9 % (% p/p), al menos aproximadamente un 10 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 10 % (% p/p), al menos aproximadamente un 11 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 11 % (% p/p), al menos aproximadamente un 12 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 12 % (% p/p), al menos aproximadamente un 13 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 13 % (% p/p), al menos aproximadamente un 14 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 14 % (% p/p), al menos aproximadamente un 15 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 15 % (% p/p), al menos aproximadamente un 16 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 16 % (% p/p), al menos aproximadamente un 17 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 17 % (% p/p), al menos aproximadamente un 18 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 18 % (% p/p), al menos aproximadamente un 19 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 19 % (% p/p), al menos aproximadamente un 20 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 20 % (% p/p), al menos aproximadamente un 21 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 21 % (% p/p), al menos aproximadamente un 22 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 22 % (% p/p), al menos aproximadamente un 23 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 23 % (% p/p), al menos aproximadamente un 24 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 24 % (% p/p) o al menos aproximadamente un 25 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 25 % (% p/p), incluyendo cualquier intervalo entre estos valores.

- 50 Según la presente invención el individuo tiene efluvio telógeno (ET) o alopecia areata. En algunas realizaciones de los métodos, el individuo tiene alopecia, pelo debilitado o calvicie. Se describen en la presente memoria también métodos en donde el individuo presenta signos de una piel que envejece, por ejemplo, los síntomas de piel que envejece descritos en otra parte en la presente memoria. Se describen en la presente memoria también métodos en donde el individuo puede presentar los síntomas físicos, psicológicos o emocionales de estrés crónico, incluyendo, sin limitación, por ejemplo, gingivitis, malestar estomacal u otras molestias digestivas, mareo o lumbalgia, insomnio, molestia en el pecho, mal humor, ansiedad, nerviosismo, agresividad, cambios intensos de humor, erupción, baja concentración, confusión intensificada en situaciones estresantes, incapacidad para completar tareas, flujo sanguíneo inestable, hemorroides, venas varicosas, ataques de pánico y pensamientos suicidas.

- 55 En algunas realizaciones de cualquier método descrito anteriormente, el compuesto de dihidromiricetina es purificado a partir de la planta entera o de tejidos de la planta. En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina es purificado a partir de *Hovenia dulcis*, *Leptarrhena pyrolifolia*, *Pinus contorta*, *Ampelopsis grosedentata*, *Glochidion sumatranum*, *Rhododendron ferrugineum*, *Erica arborea*, *Salix hulteni*, *Manilkara zapota*, *Catharanthus roseus*, *Myrica rubra* o *Xantheoceras sorbifolia*. En algunas realizaciones de cualquier método descrito anteriormente, el compuesto de dihidromiricetina se sintetiza usando métodos conocidos en la técnica y pueden purificarse más. En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina se sintetiza de manera química. En algunas realizaciones, la dihidromiricetina se adquiere de un distribuidor.

Compuestos de dihidromiricetina

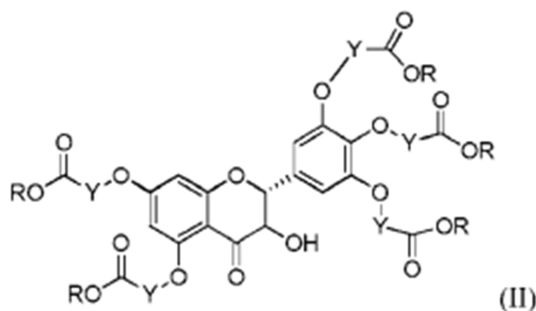
Como se usa en la presente memoria, los compuestos de dihidromiricetina incluyen, sin limitación, flavonoides con la fórmula (I):



- 5 donde cada X es hidrógeno. También se describen casos donde cada X se selecciona independientemente de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halo, alcoilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroalquenilo o heteroalquenilo sustituido.

- 10 Según la presente descripción X puede seleccionarse independientemente de: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

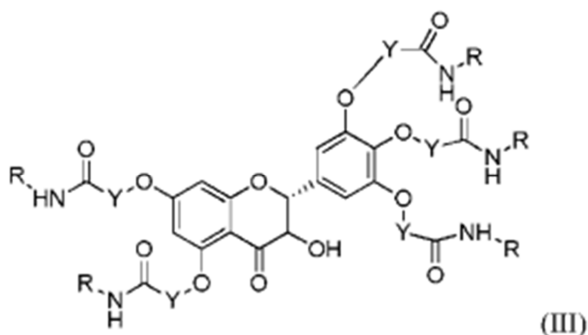
Según la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina puede ser de fórmula (II):



donde cada Y se selecciona independientemente de alquileo C_{1-12} o alquenileno C_{1-12} y

- 15 donde cada R es independientemente alquilo C_{1-12} .

Según la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina puede ser de fórmula (III):



donde cada Y se selecciona independientemente de alquileo C_{1-12} o alquenileno C_{1-12} y

donde cada R es independientemente alquilo C_{1-12} .

- 20 Según la presente invención, el compuesto de dihidromiricetina con la fórmula (I) tiene hidrógeno en la posición X. Donde X es un hidrógeno, el compuesto de dihidromiricetina es dihidromiricetina.

Los compuestos de dihidromiricetina, tales como dihidromiricetina, pueden estar en la forma de una sal que se produzca mezclando dihidromiricetina con una base o similar. La presente descripción proporciona dichas sales de compuestos de dihidromiricetina.

Los términos «sales» como se usa en la presente memoria se refieren a formas de sal de adición de base cosméticamente aceptable o farmacéuticamente aceptable de compuestos de dihidromiricetina, tales como dihidromiricetina. Las sales cosméticamente aceptables son aquellas que son aceptables para aplicaciones tópicas y sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son aceptables para uso farmacéutico tópico, no siendo tóxicas dichas sales. Dichas formas de sales de adición de bases son, en particular, formas de sal de metal alcalino, por ejemplo, sodio o potasio, o de amonio o de amonio sustituido o sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Amonio sustituido como se usa en la presente memoria se refiere a cualquier ion amonio sustituido no tóxico conocido o usado en la técnica como formador de sal y comprende sales de amonio mono-, disustituidas y, en particular, trisustituidas o de amonio cuaternario sustituidas, incluyendo sistemas mono- o policíclicos. Los sustituyentes en amonio, por ejemplo, son alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquilo sustituido tal como hidroxialquilo, alquiloxialquilo, (cicloalquil)alquilo, arilalquilo tal como bencilo y similares.

Como se usa en la presente memoria, dihidromiricetina [(2*R*,3*R*)-3,5,7-trihidroxi-2-(3,4,5-trihidroxifenil)-2,3-dihidrocromen-4-ona], también conocida como ampelopsina, es un compuesto flavonoide con la estructura representada a continuación:



Se ha encontrado dihidromiricetina en diversas plantas, incluyendo, por ejemplo, *Hovenia dulcis* (Ding *et al.* (1997) «Study on flavonoids in seeds of *Hovenia dulcis*». *Yao Xue Bao.* 32: 600-2), *Leptarrhena pyrolifolia* y *Pinus contorta* (Stafford, *et al.* (1985) «Flavan-3-ol Biosynthesis: The Conversion of (+)-Dihydromyricetin to Its Flavan-3,4-Diol (Leucodelphinidina) y (+)-Galocatequina por reductasas extraídas de cultivos de tejidos de *Ginkgo biloba* y *Pseudotsuga menziesii*». *Plant Physiol.* 78: 791-4), *Ampelopsis grossedentata* (Du *et al.* (2002) «Purification of (+)-dihydromyricetin from leaves extract of *Ampelopsis grossedentata* using high-speed countercurrent chromatograph with scale-up triple columns». *J. Chromatogr. A.* 973: 217-20), *Glochidion sumatranum* (Yin *et al.* (2010) «New galloylated flavanonols from the Australian plant *Glochidion sumatranum*». *Planta Med.* 76: 1877-1881), *Rhododendron ferrugineum* (Louis *et al.* (2010) «Phytochemical characterization of *Rhododendron ferrugineum* and in vitro assessment of an aqueous extract on cell toxicity». *Planta Med.* 76: 1550-7), *Erica arborea* (Nazimiyeh *et al.* (2008) «Antioxidant phenolic compounds from the leaves of *Erica arborea* (Ericaceae)». *Nat Prod Res.* 22: 1385-92), *Salix hulteni* (Jeon *et al.* (2008) «Cytotoxic constituents from the bark of *Salix hulteni*». *Arch Pharm Res.* 31: 978-982), *Manilkara zapota* (Ma *et al.* (2003) «Bioactive novel polyphenols from the fruit of *Manilkara zapota* (Sapodilla)». *J Nat Prod.* 66: 983-986), *Catharanthus roseus* (Cacace *et al.* (2003) «A flavonol O-methyltransferase from *Catharanthus roseus* performing two sequential methylations». *Phytochemistry.* 62: 127-137) and *Xanthoceras sorbifolia* (Ni *et al.* 2009) «Studies on the chemical constituents of *Xanthoceras sorbifolia*». *Zhong Yao Cai.* 32: 702-704). Otra fuente natural de dihidromiricetina incluye *Myrica Rubra* (también denominada arrayán chino, arrayán japonés, arrayán rojo, *yumberry*, *waxberry* o fresa china.

Puede extraerse dihidromiricetina de estas plantas y de otras usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, los métodos de extracción y purificación de la dihidromiricetina descritos en Yo *et al.* (2006) «Recovery and pre-purification of (+)-dihydromyricetin from *Hovenia dulcis*». *Process Biochem* 41: 567-570; Li *et al.* (2008) «Comparison of refluxing, ultrasonic- and microwave-assisted extraction of dihydromyricetin from *Ampelopsis grossedentata*». *J AOAC Int.* 91: 1278-83; Du *et al.* (2002) «Purification of (+)-dihydromyricetin from leaves extract of *Ampelopsis grossedentata* using high-speed countercurrent chromatograph with scale-up triple columns». *J Chromatogr A* 973: 217-220 y otros. Los métodos de extracción descritos en el ejemplo 1 también pueden usarse.

También se puede usar el siguiente método para extraer y purificar la dihidromiricetina de una planta entera o tejidos de la planta:

Extracción de biomasa: La biomasa de la planta se añade a agua caliente en una relación 1 : 10 (p/v). La extracción comienza con la biomasa mezclada con agua caliente y se agita a 100 °C durante 6 h. Se filtra la mezcla por un papel de filtro en un embudo Büchner a vacío. Estos procedimientos se repiten al menos tres veces. Cada extracto acuoso se recoge, se mezcla y se concentra a 40 °C a presión reducida para hacer disminuir el volumen del extracto acuoso al 20 % de su valor original.

Extracción líquido-líquido: El extracto acuoso concentrado se añade a disolventes orgánicos (etil éter, cloroformo, acetato de etilo, metil-t-butil éter, butanol) a una relación en volumen 4 : 1 para extracción

liquido-liquido y esto se extrae a temperatura ambiente durante 30 minutos. La extracción se repite al menos tres veces y se mezclan los extractos brutos y se secan a temperatura ambiente a presión reducida.

Tratamiento con adsorbente del extracto bruto: Se disuelve el extracto bruto seco de la extracción liquido-liquido en metanol en una relación de 20 (v/p) de metanol a extracto bruto seco y se añaden diversos adsorbentes sintéticos y se ensayan de manera individual, incluyendo las arcillas activas P-1 y P-1G (Mizukalife Chemical Co., Japón), los carbonos activados CA-1 y SX-PLUS (Norit, Países Bajos) y *sylopute* (Fuji Silysia Chemical Ltd., Japón) en relación 0,5 (p/p) de adsorbente sintético a extracto bruto seco. Las mezclas se agitan a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtran para obtener la disolución de filtración. La torta de adsorbente así obtenida se lava varias veces con etil éter/metanol (1 : 1, v/v) y se combinan los lavados con la disolución de filtración. Se seca la disolución a 40 °C a presión reducida para la cromatografía.

Cromatografía a presión baja sobre gel de sílice: El extracto bruto seco obtenido después del tratamiento con adsorbente se disuelve en metanol en relación 10 (v/p) de metanol a extracto bruto seco y después se filtra por tierra de diatomeas (Fuji Silysia Chemical Ltd., Japón). El auxiliar de filtro se lava cinco veces con metanol y se combinan los lavados. La disolución resultante se aplica a una columna de 25 mm X 400 mm empaquetada con gel de sílice 60 N (Merck, Alemania), que se equilibra con etil éter. Se eluye la columna usando un método isocrático con el mismo disolvente. Las fracciones que contienen (+)-dihidromiricetina se recogen y se secan por evaporación rotatoria.

La pureza de la dihidromiricetina extraída se prueba usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede usar HPLC para ensayar la pureza de los extractos de dihidromiricetina. Puede usarse un sistema HPLC (Waters, Milford, USA) para la caracterización analítica de los productos intermedios y finales. Se puede analizar el extracto de dihidromiricetina purificada usando una columna C18 (4,6 mm X 250 mm, 5 mm, Shiseido, Japón). Se eluye la columna con un gradiente de agua/acetonitrilo de 90 : 10 (v/v) a 30 : 70 (v/v) a un caudal de 1,0 ml/min. El volumen de inyección es 20 ml y el efluente se controla a 254 nm con un detector UV. Se resuelve el residuo seco en agua y se usa para el análisis cuantitativo de (+)-dihidromiricetina. La (+)-dihidromiricetina auténtica (pureza: 98 %) puede adquirirse de Biopurify Phytochemicals Ltd (China) y se usó como un patrón.

La dihidromiricetina también está comercialmente disponible de diversos fabricantes, incluyendo, por ejemplo, Selleckchem, 2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054, USA; Shaanxi Huisheng Medicament Technology Co., Ltd., número 78 Ping An Road, Yanglin High & New Technology Area, Shaanxi, China; Hunan 3W Botanical Extract Inc., C401, BLDG 1, International Enterprise Center, número 188 Middle Huanbao Rd., Hunan, China; Phyto Nutraceutical Inc., TaiJia R, Wangcheng Xian, Changsha City, Hunan, China y otros.

Pueden producirse compuestos de dihidromiricetina mediante dihidromiricetina químicamente modificada usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Alternativamente, pueden sintetizarse químicamente compuestos de dihidromiricetina usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

c. Productos cosméticos que comprenden compuestos de dihidromiricetina

Se describen en la presente memoria productos cosméticos que comprenden un compuesto de dihidromiricetina, tal como dihidromiricetina. Como se describe en la presente memoria el compuesto de dihidromiricetina en el producto cosmético puede estar en una concentración de aproximadamente 0,01 µM a aproximadamente 250 µM. Como se describe en la presente memoria, un compuesto de dihidromiricetina purificada, tal como dihidromiricetina purificada, puede añadirse al producto cosmético o un material del que se fabrica el producto cosmético. Como se describe en la presente memoria el producto cosmético puede ser un producto para el pelo o un producto para la piel, por ejemplo, incluyendo, sin limitación, un producto para el pelo o para la piel de escrito en otra parte en la presente memoria.

Según la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina purificada se ha añadido directamente al producto cosmético o a un material del que se fabrica el producto cosmético. Un material usado para fabricar un producto cosmético puede comprender, por ejemplo, un único ingrediente o múltiples ingredientes, a los que se añaden ingredientes adicionales siguiendo a la adición del compuesto de dihidromiricetina. El material puede ser un subconjunto de ingredientes usados para fabricar el producto cosmético. El material puede tratarse (es decir, calentarse, filtrarse, evaporarse, mezclarse, licuarse, formarse aerosol, etc.) antes o después de la adición del compuesto de dihidromiricetina.

En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina es purificado de la planta entera o tejidos de la planta (tales como frutos). En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina es purificado de *Hovenia dulcis*, *Leptarrhena pyrolifolia*, *Pinus contorta*, *Ampelopsis grossedentata*, *Glochidion sumatranum*, *Rhododendron ferrugineum*, *Erica arborea*, *Salix hulteni*, *Manilkara zapota*, *Catharanthus roseus*, *Xanthoceras sorbifolia* o *Myrica rubra*. En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina se sintetiza de manera química. En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina se adquiere de un distribuidor.

En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina que se ha añadido al producto para el pelo o a un material del que se fabrica el producto para el pelo es al menos aproximadamente un 80 % puro, al menos

aproximadamente un 85 % puro, al menos aproximadamente un 90 % puro, al menos aproximadamente un 91 % puro, al menos aproximadamente un 92 % puro, al menos aproximadamente un 93 % puro, al menos aproximadamente un 94 % puro o al menos aproximadamente un 95 % puro. En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina que se ha añadido al producto para el pelo o a un material del que se fabrica el producto para el pelo es más de un 95 % puro, por ejemplo, al menos aproximadamente un 96 % puro, al menos aproximadamente un 97 % puro, al menos aproximadamente un 98 % puro, al menos aproximadamente un 99 % puro o aproximadamente un 99 % puro.

En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 250 μM . Por ejemplo, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de aproximadamente 0,01 μM , aproximadamente 0,05 μM , aproximadamente 0,1 μM , aproximadamente 0,2 μM , aproximadamente 0,3 μM , aproximadamente 0,4 μM , 0,5 μM , aproximadamente 0,6 μM , aproximadamente 0,7 μM , aproximadamente 0,8 μM , aproximadamente 0,9 μM , aproximadamente 1 μM , aproximadamente 2 μM , aproximadamente 3 μM , aproximadamente 4 μM , aproximadamente 5 μM , aproximadamente 6 μM , aproximadamente 7 μM , aproximadamente 8 μM , aproximadamente 9 μM , aproximadamente 10 μM , aproximadamente 25 μM , aproximadamente 50 μM , aproximadamente 100 μM , aproximadamente 150 μM , aproximadamente 200 μM o aproximadamente 250 μM , incluyendo cualquier intervalo entre estos valores. En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de aproximadamente al menos aproximadamente un 5 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 5 % (% p/p), al menos aproximadamente un 6 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 6 % (% p/p), al menos aproximadamente un 7 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 7 % (% p/p), al menos aproximadamente un 8 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 8 % (% p/p), al menos aproximadamente un 9 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 9 % (% p/p), al menos aproximadamente un 10 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 10 % (% p/p), al menos aproximadamente un 11 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 11 % (% p/p), al menos aproximadamente un 12 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 12 % (% p/p), al menos aproximadamente un 13 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 13 % (% p/p), al menos aproximadamente un 14 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 14 % (% p/p), al menos aproximadamente un 15 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 15 % (% p/p), al menos aproximadamente un 16 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 16 % (% p/p), al menos aproximadamente un 17 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 17 % (% p/p), al menos aproximadamente un 18 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 18 % (% p/p), al menos aproximadamente un 19 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 19 % (% p/p), al menos aproximadamente un 20 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 20 % (% p/p), al menos aproximadamente un 21 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 21 % (% p/p), al menos aproximadamente un 22 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 22 % (% p/p), al menos aproximadamente un 23 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 23 % (% p/p), al menos aproximadamente un 24 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 24 % (% p/p), al menos aproximadamente un 25 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 25 % (% p/p), incluyendo cualquier intervalo entre estos valores.

En algunas realizaciones, los productos cosméticos son productos para el pelo, incluyendo, sin limitación, por ejemplo, champús, acondicionadores, mascarillas, pulverizaciones o nebulizaciones, geles, mousses, espumas, sueros, pastas, pomadas, polvos, aceites, emulsiones, cremas, ceras, brillos, bálsamos, tónicos, lociones, ungüentos, pulidos, agentes aclaradores, agentes alisadores, agentes relajantes, agentes onduladores o tintes. Según la presente descripción, los productos cosméticos son productos para la piel, incluyendo, sin limitación, por ejemplo, lociones, hidratantes, pulidores faciales, limpiadores faciales o desmaquilladores, protectores solares, parches para la piel, productos para frotar o exfoliar, astringentes, tónicos, mascarillas, descamadores, geles, cremas, bálsamos, ceras, aceites, ungüentos, eliminadores de maquillaje, repelentes de insectos, jabones, producto de maquillaje (por ejemplo, bases, antiojeras o correctores del color, rubores o coloretes, lápices de labios, brillos de labios, bálsamos de labios, bronceadores, pulverizaciones fijadoras, polvos, etc.), nebulización, pulverización, ungüento, linimento, analgésico tópico, antihistamina tópica o emulsión.

La presente descripción también proporciona métodos para aplicar un producto cosmético descrito en la presente memoria a un área de la piel o del pelo de un individuo para tratar la pérdida de pelo, activar el crecimiento del pelo, retrasar o revertir los signos de la piel que envejece o tratar el estrés crónico o la ansiedad.

D. Métodos para fabricar productos cosméticos que comprenden compuestos de dihidromiricetina

La presente descripción proporciona métodos para fabricar un producto cosmético (por ejemplo, un producto para el pelo o un producto para la piel) que comprende añadir un compuesto de dihidromiricetina, tal como dihidromiricetina, al producto cosmético o a un material del que se fabrica el producto cosmético. Según la presente descripción, se usa en los métodos un compuesto de dihidromiricetina purificada, tal como dihidromiricetina purificada, por ejemplo, con una pureza entre al menos aproximadamente un 80 % puro y al menos aproximadamente un 99 % puro o más de aproximadamente un 99 % puro, como se describe en la presente memoria. Según la presente descripción, los métodos se usan para fabricar un producto para el pelo o un producto para la piel, como se describe en otra parte en la presente memoria. Según la presente descripción, la concentración final del compuesto de dihidromiricetina en el producto cosmético está entre aproximadamente 0,01 μM y aproximadamente 250 μM .

Según la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina purificada se ha añadido directamente al producto cosmético o a un material del que se fabrica el producto cosmético. Un material usado para fabricar un producto cosmético puede comprender, por ejemplo, un solo ingrediente o múltiples ingredientes, a los que se añaden ingredientes adicionales después de la adición del compuesto de dihidromiricetina. El material puede ser un subconjunto de ingredientes usados para fabricar el producto cosmético. El material puede tratarse (es decir, calentarse, filtrarse, evaporarse, mezclarse, licuarse, formarse aerosoles, etc.) antes o después de la adición del compuesto de dihidromiricetina.

Según la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina es purificado a partir de la planta entera o de tejidos de la planta. Según la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina es purificado a partir de *Hovenia dulcis*, *Leptarrhena pyrolifolia*, *Pinus contorta*, *Ampelopsis grossedentata*, *Glochidion sumatranum*, *Rhododendron ferrugineum*, *Erica arborea*, *Salix hulteni*, *Manilkara zapota*, *Catharanthus roseus*, *Myrica rubra* o *Xantheoceras sorbifolia*. Según la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina se sintetiza de manera química. Según la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina se adquiere de un distribuidor.

Según la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina que se ha añadido al producto cosmético o a un material del que se fabrica el producto cosmético es al menos aproximadamente un 80 % puro, al menos aproximadamente un 85 % puro, al menos aproximadamente un 90 % puro, al menos aproximadamente un 91 % puro, al menos aproximadamente un 92 % puro, al menos aproximadamente un 93 % puro, al menos aproximadamente un 94 % puro o al menos aproximadamente un 95 % puro. En algunas realizaciones, el compuesto de dihidromiricetina que se ha añadido al producto cosmético o a un material del que se fabrica el producto cosmético es más de un 95 % puro, por ejemplo, al menos aproximadamente un 96 % puro, al menos aproximadamente un 97 % puro, al menos aproximadamente un 98 % puro, al menos aproximadamente un 99 % puro o aproximadamente un 99 % puro.

Según la presente descripción, el compuesto de dihidromiricetina en el producto cosmético (por ejemplo, un producto para el pelo o producto para la piel) está en una concentración final de aproximadamente 0,01 μM , aproximadamente 0,05 μM , aproximadamente 0,1 μM , aproximadamente 0,2 μM , aproximadamente 0,3 μM , aproximadamente 0,4 μM , 0,5 μM , aproximadamente 0,6 μM , aproximadamente 0,7 μM , aproximadamente 0,8 μM , aproximadamente 0,9 μM , aproximadamente 1 μM , aproximadamente 2 μM , aproximadamente 3 μM , aproximadamente 4 μM , aproximadamente 5 μM , aproximadamente 6 μM , aproximadamente 7 μM , aproximadamente 8 μM , aproximadamente 9 μM , aproximadamente 10 μM , aproximadamente 25 μM , aproximadamente 50 μM , aproximadamente 100 μM , aproximadamente 150 μM , aproximadamente 200 μM o aproximadamente 250 μM , incluyendo cualquier intervalo entre estos valores. En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de dihidromiricetina en el producto cosmético (por ejemplo, un producto para el pelo o producto para la piel) está en una concentración de aproximadamente al menos aproximadamente un 5 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 5 % (% p/p), al menos aproximadamente un 6 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 6 % (% p/p), al menos aproximadamente un 7 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 7 % (% p/p), al menos aproximadamente un 8 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 8 % (% p/p), al menos aproximadamente un 9 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 9 % (% p/p), al menos aproximadamente un 10 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 10 % (% p/p), al menos aproximadamente un 11 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 11 % (% p/p), al menos aproximadamente un 12 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 12 % (% p/p), al menos aproximadamente un 13 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 13 % (% p/p), al menos aproximadamente un 14 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 14 % (% p/p), al menos aproximadamente un 15 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 15 % (% p/p), al menos aproximadamente un 16 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 16 % (% p/p), al menos aproximadamente un 17 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 17 % (% p/p), al menos aproximadamente un 18 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 18 % (% p/p), al menos aproximadamente un 19 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 19 % (% p/p), al menos aproximadamente un 20 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 20 % (% p/p), al menos aproximadamente un 21 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 21 % (% p/p), al menos aproximadamente un 22 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 22 % (% p/p), al menos aproximadamente un 23 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 23 % (% p/p), al menos aproximadamente un 24 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 24 % (% p/p), al menos aproximadamente un 25 % (% p/v) o al menos aproximadamente un 25 % (% p/p), incluyendo cualquier intervalo entre estos valores.

Según la presente invención, los productos cosméticos son productos para el pelo, incluyendo, sin limitación, por ejemplo, champús, acondicionadores, mascarillas, pulverizaciones o nebulizaciones, geles, mousses, espumas, sueros, pastas, pomadas, polvos, aceites, emulsiones, cremas, ceras, brillos, bálsamos, tónicos, lociones, ungüentos, pulidos, agentes aclaradores, agentes alisadores, agentes relajantes, agentes onduladores o tintes. Según la presente descripción, los productos cosméticos son productos para la piel, incluyendo, sin limitación, por ejemplo, lociones, cremas hidratantes, pulidores faciales, limpiadores faciales o desmaquilladores, protectores solares, parches para la piel, productos para frotar o exfoliar, astringentes, tónicos, mascarillas (por ejemplo, mascarillas faciales), descamadores con almohadillas, geles, cremas, bálsamos, ceras, aceites, ungüentos, eliminadores de maquillaje, repelentes de insectos, jabones, sales de baño, productos de maquillaje (por ejemplo, bases, antiojeras o correctores del color, rubores o coloretes, lápices de labios, brillos de labios, bálsamos de labios, bronceadores, pulverizaciones fijadoras, polvos, etc.), nebulización, pulverización, ungüento, linimento, analgésico tópico, antihistamina tópica, emulsión o estuches de tratamiento facial.

E. Estuches y artículos de manufactura

La presente descripción también proporciona estuches y artículos de manufactura que comprenden un producto cosmético de la invención envasado en un contenedor con una etiqueta indicando que el producto es útil para estimular el crecimiento del pelo, revertir la pérdida de pelo (o calvicie), estimular el crecimiento de nuevo de pelo natural, incrementar el espesor de pelo débil (o debilitado) o prevenir la pérdida de pelo (o calvicie). La presente descripción también proporciona estuches y artículos de manufactura que comprenden un producto cosmético de la invención envasado en un contenedor con una etiqueta indicando que el producto es útil para retrasar el envejecimiento de la piel o revertir los signos del envejecimiento de la piel. Según la presente descripción, la etiqueta puede indicar además que el producto tiene un efecto reductor, calmante o suavizante del estrés. En algunas realizaciones, la etiqueta indica que los ingredientes del producto cosmético incluyen un compuesto de dihidromiricetina, tal como dihidromiricetina.

Ejemplos

Se ofrecen los siguientes ejemplos para ilustrar, pero no limitar, la invención reivindicada. Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritos en la presente memoria son para fines ilustrativos solo y que los expertos en la materia sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos y están incluidos dentro del espíritu y el ámbito de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1: Uso de dihidromiricetina (DHM) en el tratamiento de la pérdida de pelo inducida por estrés

Se extrajo y se purificó dihidromiricetina (DHM) de *Hovenia dulcis*. El procedimiento de extracción implicó las siguientes etapas. Se extrajeron plantas de *Hovenia dulcis* (tal como frutos) con un 70 % de etanol en un volumen 10 veces el de los tejidos de plantas a una temperatura entre 80 °C y 85 °C usando extracción Soxhlet (aparato). La extracción se realizó dos veces. La primera extracción fue a las 2 horas y la segunda extracción fue a las 1,5 horas. Se dejó enfriar el extracto hasta temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el líquido filtrado para que cristalizaran los compuestos en el reactor y después se centrifugó para aislar los precipitados. Los precipitados se extrajeron adicionalmente con un volumen de 8 veces de 80 % de etanol durante una hora en un intervalo de temperaturas de 80 °C a 85 °C usando extracción Soxhlet (aparato). Se dejó enfriar el extracto hasta temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el líquido filtrado para que recristalizaran los compuestos en el reactor. Se centrifugó el líquido filtrado para aislar los precipitados y se secaron después los precipitados a una temperatura entre 75 °C y 80 °C a presión atmosférica ordinaria. El material seco se molió en un polvo que fue el producto final (BluCetin™). El producto BluCetin™ contenía DHM ≥98 % cuando se ensayó mediante HPLC.

Para determinar si la aplicación tópica de DHM era tóxica u ocasionaba reacción alérgica, se mezcló vaselina con un 1 g de DHM a la piel rasurada de ratones c57BL/6J durante seis semanas. Los animales no presentaron erupciones, enrojecimiento u otras respuestas asociadas a una reacción alérgica. Además, los animales no presentaron ningún cambio en el peso corporal o la tasa metabólica.

La eficacia de DHM en el tratamiento de pérdida de pelo inducida por estrés se ensayó usando dos grupos de ratones C57BL/6J de ocho semanas. Se indujo estrés crónico en el primer grupo (n = 20) reteniendo a cada ratón en el grupo de ensayo durante 3 horas al día durante 21 días consecutivos en un tubo de centrífuga cónico de poliestireno transparente de 50 ml modificado con múltiples agujeros de aire para ventilación. El segundo grupo de ratones (n = 10) permaneció sin perturbación en jaulas domésticas (Fernandex-Vozmediano *et al.* (1994) «Contact dermatitis due to topical spironolactone». *Contact Dermatitis* **30**: 118-9; Tresch, *et al.* (2011) «T cell-mediated acute localized exanthematous pustulosis caused by finasteride». *J Allergy Clin Immunol* **129**: 589-94). La finalización del ciclo de inducción de estrés de 21 días fue seguido por dos días de abstinencia. Los ratones que fueron retenidos en tubos cónicos presentaron una pérdida de pelo difusa, que fue sintomática de estrés crónico (fig. 1). Los niveles de estrés de los roedores también se evaluaron por el ensayo del laberinto en cruz elevado (LCE) y el ensayo de campo abierto (ECA). LCE y ECA son ensayos conductuales que se usan comúnmente para evaluar la ansiedad midiendo la actividad locomotora del ratón y la voluntad de explorar. Cuando están ansiosos, los roedores prefieren naturalmente espacios oscuros cerrados a espacios bien iluminados y abiertos. En el ensayo LCE, se pusieron los ratones individuales de cada grupo en un aparato con forma de cruz que estaba elevado del suelo y tenía dos brazos abiertos y dos brazos cerrados. En el contexto del LCE, se midió el comportamiento relacionado con la ansiedad por el grado en que un ratón evitaba los brazos cerrados del laberinto. Como se muestra en la fig. 2A y la fig. 2B, los ratones no estresados exploraron los brazos abiertos, mientras que los ratones estresados crónicamente evitaron los brazos abiertos y restringieron sus movimientos a los brazos cerrados. En ECA, cada ratón se puso en un tablero vacío rodeado por paredes y se controlaron los movimientos del ratón y el tiempo que pasaba moviéndose. En el contexto del ECA, el comportamiento relacionado con la ansiedad se midió por el grado en que un ratón evitaba el centro abierto y permanecía cerca de las paredes. Como se muestra en la fig. 2C y la fig. 2D, los ratones no estresados exploraron el centro y permanecieron en las esquinas. Tomados juntos, los resultados muestran que los ratones estresados crónicamente presentaban tanto pérdida de cabello como comportamientos asociados a la ansiedad.

Los ratones con estrés crónico se dividieron después en dos grupos: un grupo (n = 10) se trató con DHM (DHM 1 µM en 28,3 g (1 oz.) de vaselina) y el otro grupo (n = 10) se trató con vaselina sola. En resumen, se aplicó la vaselina

(es decir, con o sin DHM 1 μ M) en puntos de calvicie del ratón una vez al día durante seis semanas. Siguiendo el tratamiento, se observó el crecimiento de pelo de nuevo en los ratones tratados con DHM (fig. 3). Se repitieron LCE y ECA para todos los ratones (es decir, no estresados, estresados y tratados con DHM; y estresados y tratados con vaselina sola). Como se muestra en la fig. 4A y la fig. 4B, los ratones estresados tratados con vaselina + DHM tuvieron voluntad para explorar los brazos abiertos del aparato LCE como los ratones de control no estresados. Por el contrario, los ratones estresados tratados con vaselina sola continuaron evitando los brazos abiertos y confinaron sus movimientos a los brazos cerrados. Se observaron patrones de comportamiento similares en ECA. Los ratones estresados tratados con vaselina + DHM presentaron una actividad locomotora significativamente incrementada y distancia de carrera más larga comparable con las de los ratones no estresados, indicando la recuperación del estrés crónico (figs. 4C y 4D). Los ratones estresados que fueron tratados con vaselina sola continuaron presentando un comportamiento relacionado con la ansiedad, tal como la carencia significativa de actividad motora (figs. 4C y 4D). Así, se observó que tanto la pérdida de pelo como la ansiedad conductual se revertían en los ratones estresados tratados con DHM.

Ejemplo 2: Efectos del tratamiento con dihidromiricetina (DHM) en el crecimiento del pelo

Se usó para el estudio un total de 40 ratones macho C57BL/6J sin manipular de siete semanas. Los ratones se alojaron individualmente (un ratón por jaula). Se asignaron los ratones de manera aleatoria a uno de cuatro grupos de tratamiento que contenían 10 ratones por grupo. Los grupos de tratamiento incluían un control del vehículo, un control positivo (2 % de minoxidil), 5 % de DHM (% p/p) y 10 % de DHM (% p/p).

El vehículo usado para todos los grupos de tratamiento fue una mezcla de alcohol desnaturalizado, propanodiol, agua, etilhexilglicerina y fenoxietanol. El DHM usado en los grupos de tratamiento con DHM tenía una pureza de un 98 %.

El control de vehículo contenía las siguientes concentraciones en porcentaje (% p/p): alcohol desnat., al 20 %, propanodiol al 50 %, agua al 29,5 % y etilhexilglicerina al 0,5 % y fenoxietanol.

El control positivo de 2 % de minoxidil contenía las siguientes concentraciones en porcentaje (% p/p): alcohol desnat., al 20 %, minoxidil al 2 %, propanodiol al 50 %, agua al 27,5 % y etilhexilglicerina al 0,5 % y fenoxietanol.

El tratamiento con 5 % de DHM contenía las siguientes concentraciones en porcentaje (% p/p): alcohol desnat., al 20 %, DHM al 5 %, propanodiol al 50 %, agua al 24,5 % y etilhexilglicerina al 0,5 % y fenoxietanol.

El tratamiento con 10 % de DHM contenía las siguientes concentraciones en porcentaje (% p/p): alcohol desnat., al 20 %, DHM al 10 %, propanodiol al 50 %, agua al 19,5 % y etilhexilglicerina al 0,5 % y fenoxietanol.

El pelo de la piel dorsal (2 cm X 5 cm) de cada ratón se retiró por recorte y aplicación tópica de tioglicolato de calcio para depilar el área recortada. Al siguiente día, se usaron para el estudio ratones sin heridas visibles. Los ratones recibieron una aplicación tópica diaria de 1 ml de su respectivo tratamiento al día. Se cuantificó el crecimiento de pelo de nuevo analizando fotografías que fueron tomadas de cada ratón cada cuatro días después del tratamiento tópico durante un total de 21 días (día 0, 4, 8, 12, 16 y 21). Para cada ratón se analizó un área de 3 cm² del dorso. Todos los experimentos se continuaron durante 21 días.

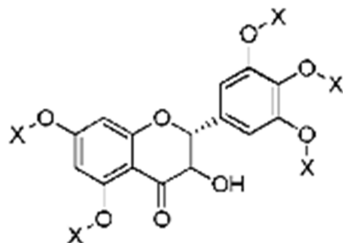
La evaluación de la inducción de anágeno se realizó en ratones tratados durante 8 días usando un sistema de gradiente simple: 0 = no anágeno; 1 = <50 % del área total en anágeno; 2 = >50 % y <100 % en anágeno y 3 = 100 % del área total en anágeno. La evaluación del crecimiento de nuevo de pelo se realizó en ratones tratados durante 12 días, usando un sistema de gradiente simple: 0 = sin pelo; 1 = <50 % del área total cubierta con pelo; 2 = >50 % y <100 % del área total cubierta con pelo y 3 = 100 % del área total cubierta con pelo.

Para determinar si se estimulaba la inducción de anágeno por DHM, se usaron ratones C57BL/6 ya que se conocía que el pelo dorsal de ratones C57BL/6 tenía un ciclo de crecimiento del pelo sincronizado en el tiempo. La piel rasurada de los ratones C57BL/6 era rosada, que se oscurecía después junto con irritación de anágeno. Después de 8 días de la depilación, era claramente visible un área de piel negra en los ratones.

Como se muestra en la fig. 5, el tratamiento con DHM al 10 % fue significativamente diferente al tratamiento con el control de vehículo y similar al tratamiento con el control positivo (2 % de minoxidil) en la inducción de anágeno. El tratamiento con DHM al 10 % también mostró un incremento estadísticamente significativo en recrecimiento de pelo cuando se comparaba con el tratamiento con el control de vehículo (fig. 6). Los resultados del tratamiento con DHM al 10 % también fueron similares al efecto observado con el control positivo con 2 % de minoxidil (fig. 6).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de dihidromiricetina para uso en un método para tratar la pérdida de pelo, inducir crecimiento del pelo o prevenir la pérdida de pelo en un individuo que tiene efluvio telógeno (ET) o alopecia areata, en donde el compuesto de dihidromiricetina se aplica en el cuero cabelludo de dicho individuo con necesidad del mismo y en donde el compuesto de dihidromiricetina es de fórmula (I):



en donde cada X es hidrógeno.

2. El compuesto de dihidromiricetina para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de dihidromiricetina se proporciona en un producto para el pelo.

3. El compuesto de dihidromiricetina para uso según la reivindicación 2, en donde el producto para el pelo es champú, acondicionador o espray para el pelo.

4. El compuesto de dihidromiricetina para uso según la reivindicación 2 o 3, en donde dicho compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de:

- al menos un 5 % (% p/v) o al menos un 5 % (% p/p) o

- al menos un 10 % (% p/v) o al menos un 10 % (% p/p).

5. El compuesto de dihidromiricetina para uso según la reivindicación 2 o 3, en donde dicho compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de 0,01 μ M a 250 μ M.

6. El compuesto de dihidromiricetina para uso según la reivindicación 5, en donde dicho compuesto de dihidromiricetina en el producto para el pelo está en una concentración de 0,5 μ M a 10 μ M.

7. El compuesto de dihidromiricetina para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicho compuesto de dihidromiricetina es:

- sintético o purificado de una planta entera o un tejido de la planta de *Hovenia dulcis* o

- purificado de una planta entera o un tejido de la planta de *Leptarrhena pyrolifolia*, *Pinus contorta*, *Ampelopsis grossedentata*, *Glochidion sumatranum*, *Rhododendron ferrugineum*, *Erica arborea*, *Salix hulteni*, *Manilkara zapota*, *Catharanthus roseus*, *Myrica rubra* o *Xanthoceras sorbifolia*.

8. El compuesto de dihidromiricetina para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el individuo tiene estrés crónico, alopecia o calvicie.

FIG.1

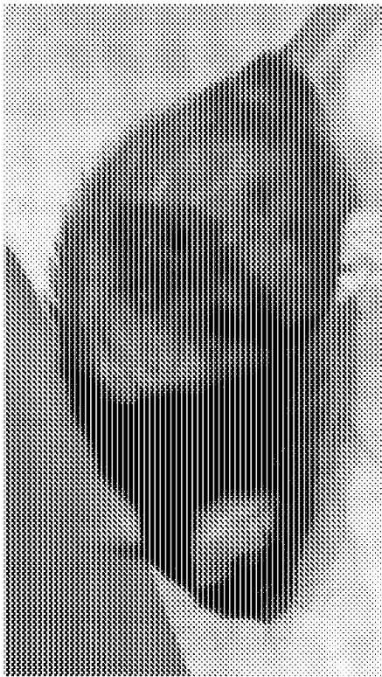
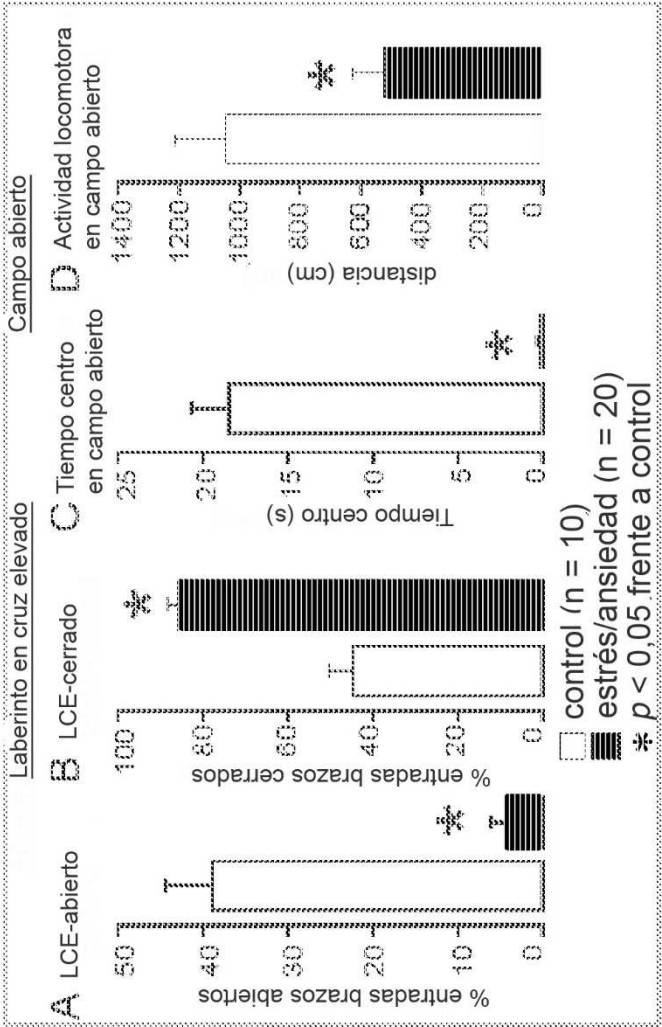


FIG.2



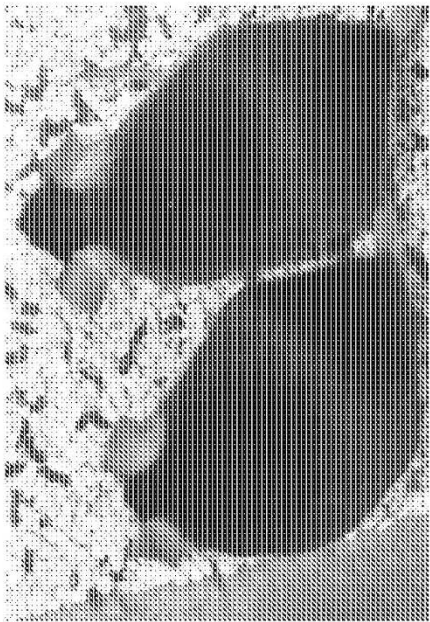


FIG. 3

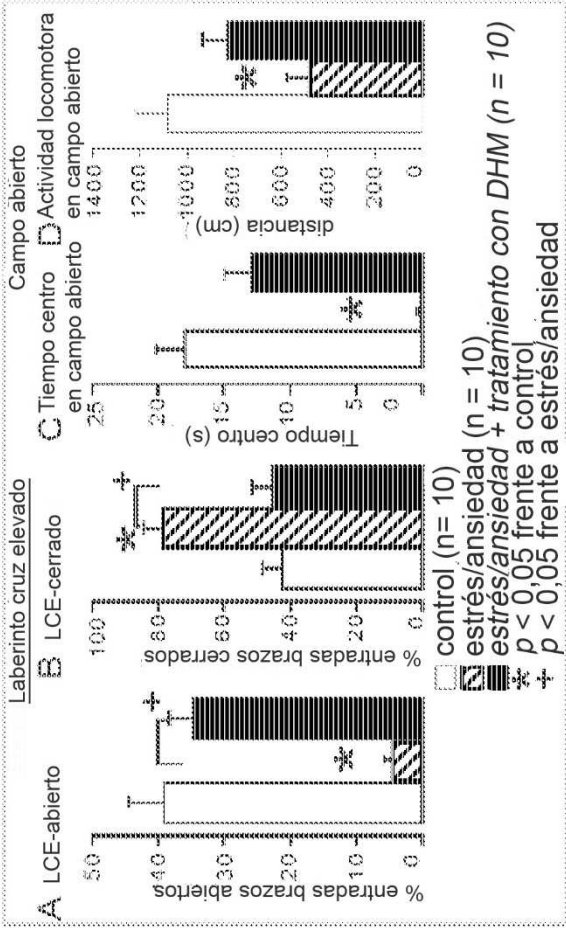


FIG. 4

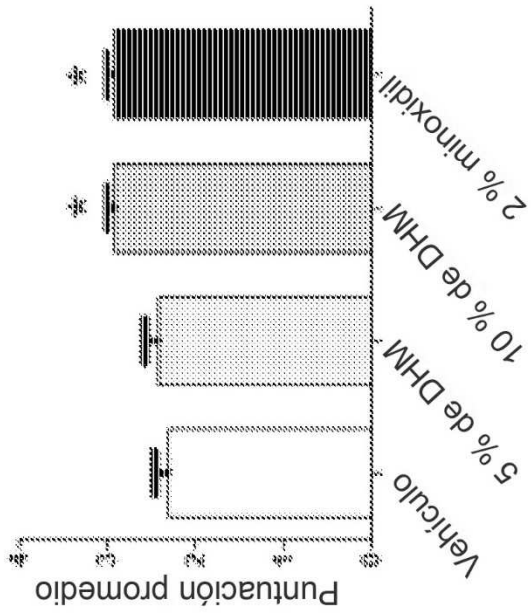


FIG. 5

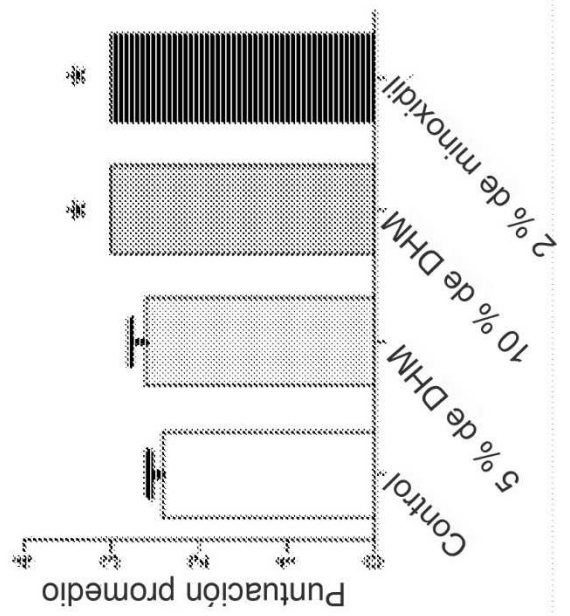


FIG. 6