

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 645**

51 Int. Cl.:

A61K 8/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2016 PCT/EP2016/067869**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021247**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2016 E 16744387 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 3328343**

54 Título: **Loción contra la caída del cabello**

30 Prioridad:

31.07.2015 EP 15382409

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

23.03.2020

73 Titular/es:

**ISDIN, S. A. (100.0%)
C. Provençals, 33
08019 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**TRULLÀS CABANAS, CARLES y
FOYACA FERRER, MONICA**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 749 645 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

Loción contra la caída del cabello

5 La presente invención se refiere a una composición tópica. En particular, la invención se refiere a una composición tópica contra la caída del cabello que comprende óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina, adenosina o un derivado de adenosina y *Gingko biloba*, y a la composición para su uso en la reducción o prevención de la caída del cabello.

10 ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

La caída del cabello o alopecia es un problema común y embarazoso para muchas personas. Las personas que padecen caída del cabello suelen experimentar angustia emocional debido a su cambio de aspecto.

15 Uno de los tipos más frecuentes de alopecia es la alopecia androgenética, que está causada por las hormonas masculinas y los antecedentes hereditarios, y que actúa sobre los folículos pilosos causando su progresiva miniaturización hasta que se produce la atrofia. Sin embargo, además de las hormonas, hay muchos otros factores que pueden potenciar el complejo fenómeno de la caída del cabello, tales como el envejecimiento, el estrés fisiológico y deficiencias nutricionales del cabello, entre muchos otros.

20

Durante muchos años, se han llevado a cabo investigaciones considerables para desarrollar composiciones para reducir la caída del cabello o incluso estimular su crecimiento. Con este fin, se conoce una gran cantidad de sustancias activas, que normalmente actúan mediante diferentes mecanismos. Entre ellas, se han usado vasodilatadores tales como agonistas de los canales de potasio que incluyen el minoxidil y derivados de minoxidil tales como óxido de diaminopirimidina; e inhibidores de la 5-alfa reductasa, tales como la finasterida. Muchas otras sustancias tales como 25 la adenosina, la biotina, la apigenina, el ácido oleanólico, el biotinoil tripéptido y los extractos de lúpulo, romero, *Swertia*, cola de caballo, cártamo, ortiga, *Gingko biloba*, *Aloe vera*, *Serenoa serrulata* y ginseng también se han usado en cosméticos o formulaciones farmacéuticas para reducir la caída de cabello o estimular su crecimiento. No obstante, el uso de aditivos necesarios para obtener formulaciones estables conduce a que las formulaciones que se encuentran 30 actualmente en el mercado dejen un aspecto graso o sucio en el cabello.

Otro problema principal de los tratamientos existentes es que su interrupción va seguida de una caída gradual del cabello, que vuelve a la situación previa al tratamiento. Por consiguiente, no se puede detener el tratamiento.

35 Así pues, a pesar de las posibles formas conocidas en la técnica anterior para obtener composiciones eficaces para reducir la caída del cabello o incluso estimular su crecimiento, la provisión de composiciones estables que tengan la actividad mencionada con un efecto más prolongado y con mejores atributos sensoriales sigue siendo un campo de investigación activo.

40 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Los presentes inventores, en un intento por desarrollar una formulación tópica contra la caída del cabello mejorada, han encontrado una combinación de componentes que proporciona una composición estable que produce una 45 reducción de la caída del cabello durante el tratamiento y que tiene un efecto duradero tras la interrupción del tratamiento.

El óxido de diaminopirimidina (nombre comercial Aminexil) es un compuesto químico similar al minoxidil, que también se usa para el tratamiento de la alopecia.

50 También se han desvelado la adenosina y derivados de adenosina, en particular, derivados de adenosina 5'-fosfato, para reducir la caída del cabello. Como se usa en el presente documento, un "derivado de adenosina 5'-fosfato" se refiere a un compuesto de adenosina en el que el carbono 5' del resto de azúcar nucleósido está unido a al menos un grupo fosfato, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los grupos fosfato pueden ser mono-, di-, o tri- 55 fosfatos o derivados de los mismos, tales como 1, 2 y/o 3-tiotrifosfatos. Los adenosina 5'-fosfatos usados en el presente documento normalmente son adenosina 5'-monofosfato ("AMP"), adenosina 5'-difosfato ("ADP"), adenosina 5'-trifosfato ("ATP") o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otros derivados de adenosina incluyen, sin limitación, fosfato cíclico de adenosina, metiltioadenosina, 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato, coenzima A y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 El biotinoil tripéptido-1 es una matriquina que actúa sobre el anclaje del cabello gracias a las proteínas de adhesión.

El ácido oleanólico inhibe la transformación de la testosterona en dihidrotestosterona a través de 5 α -reductasa y, por lo tanto, se puede usar ventajosamente en el tratamiento de la caída del cabello.

La apigenina es un flavonoide de extracto cítrico con un efecto vasodilatador. Su uso en el cuero cabelludo permite un mayor flujo sanguíneo a los folículos capilares, potenciando un crecimiento saludable del cabello.

- 5 La biotina es una vitamina B hidrosoluble (vitamina B7). Los efectos de la biotina para potenciar el crecimiento del cabello se conocen desde hace mucho tiempo.

Los extractos de hojas y semillas de *Gingko biloba* se han usado durante muchos años. En particular, los extractos obtenidos a partir de hojas de Ginkgo se han desvelado como útiles para estimular el crecimiento del cabello.

10

Aunque se sabe que el principio activo mencionado anteriormente tiene algún efecto bien en la reducción de la caída del cabello o en la estimulación de su crecimiento, no se ha desvelado su uso combinado. Sorprendentemente, se ha encontrado que la adición de *Gingko biloba* a una composición que comprenda óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina y adenosina o un derivado de adenosina tiene un efecto inesperado sobre la prevención o reducción de la caída del cabello y sobre la estimulación de su crecimiento, que no se observa mediante la aplicación tópica de la misma composición sin *Gingko biloba* o incluso de otras composiciones anticáida actualmente disponibles en el mercado. Este efecto es superior a la suma de los efectos de la combinación de óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina y adenosina o un derivado de adenosina, y de *Gingko biloba*, por separado. Por lo tanto, la adición de *Gingko biloba* a una combinación de óxido de

15

20

También ventajosamente, mediante el efecto combinado de los agentes activos mencionados, se observa un efecto de larga duración tras la interrupción del tratamiento. En particular, el efecto de la composición sobre la reducción de la caída del cabello se mantiene durante varios meses a pesar de la interrupción del tratamiento cuando la aplicación diaria del producto se ve obstaculizada por cualquier motivo.

25

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una combinación que comprende óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina, adenosina o un derivado de adenosina y *Gingko biloba*.

30

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación que comprende óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina, adenosina o un derivado de adenosina y *Gingko biloba*, junto con excipientes o portadores cosmética o farmacéuticamente aceptables tópicos apropiados.

35

La composición de la invención se puede usar por vía tópica sobre el cuero cabelludo para reducir o prevenir la caída del cabello y/o estimular su crecimiento. Por consiguiente, otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica como se define en el presente documento anteriormente o a continuación para su uso en la reducción o prevención de la caída del cabello y/o la estimulación de su crecimiento, en particular, en un varón. Este aspecto también se puede formular como el uso de la composición definida anteriormente para la fabricación de un medicamento para reducir o prevenir la caída del cabello y/o para estimular su crecimiento, en particular, en un varón. También se refiere a un método de reducción o prevención de la caída del cabello y/o de estimulación de su crecimiento que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de la composición de la invención a un sujeto, en particular, a un varón que necesita el tratamiento.

40

45

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Todos los términos como los usados en la presente solicitud, a menos que se indique lo contrario, se entenderán en su significado habitual conocido en la técnica. Otros términos de definiciones más específicas como se usan en la presente solicitud son los que se exponen a continuación, y pretenden aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición establecida expresamente de otro modo proporcione un sentido más amplio.

50

- 55 El término "loción", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier preparado líquido, en particular, a una formulación líquida hidroalcohólica.

La expresión "cosméticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa que las composiciones o los componentes de las mismas que se describen de este modo son adecuados para su uso en contacto con la piel humana sin provocar toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica o similares indebidas.

60

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa que los componentes así descritos son compatibles con el resto de ingredientes de la composición farmacéutica y son adecuados para su

uso en contacto con la piel humana sin provocar toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica o similares indebidas.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del trastorno o afección que se está tratando. Como es evidente, la dosis concreta del compuesto administrado de acuerdo con la presente invención estará determinada por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo la afección que se trata en particular, la duración del tratamiento, la naturaleza de cualquier tratamiento concurrente, la combinación específica de principio activo usado y cualquier otro factor conocido por el experto.

La expresión "porcentaje en peso" o "% en peso" se refiere al porcentaje en peso del ingrediente por peso de la composición global.

Como se ha mencionado anteriormente, la combinación de la invención comprende óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina, adenosina o un derivado de adenosina y *Ginkgo biloba* en las proporciones en peso mencionadas anteriormente. Dicha combinación es particularmente adecuada para la preparación de formulaciones de aplicación tópica en el cabello.

Las proporciones en peso de los diferentes componentes en la composición corresponden a las proporciones en peso de los mismos componentes en la combinación.

En una realización particular de la composición de la invención, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la proporción en peso de la combinación de óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina y adenosina o un derivado de adenosina con respecto al *Ginkgo biloba* es de 60:1 a 15:1, en particular, de 50:1 a 20:1.

En otra realización particular, la composición de la invención es una loción en la que el portador es una mezcla de agua y etanol, estando el agua presente en una cantidad del 25% en peso al 70% en peso de la composición total, y estando presente el etanol en una cantidad del 75% en peso al 30% en peso de la composición total.

El uso de la composición de la invención en forma de loción que comprende etanol/agua es especialmente ventajosa, dado que la combinación específica de óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina, adenosina o un derivado de adenosina, *Ginkgo biloba*, agua y etanol permite obtener una loción tópica contra la caída del cabello estable que proporciona una sensación no grasa y no pegajosa cuando se aplica sobre el cuero cabelludo. La composición tópica líquida tiene una textura fluida y acuosa que proporciona una sensación de intenso frescor, no grasa ni pegajosa. Además, la composición de la invención, cuando se presenta en forma de loción, se desliza de forma suave y agradable mediante un masaje y es absorbida por la piel muy rápidamente tras su aplicación, dejando un cabello con un aspecto seco, limpio, suelto y fluido. Por consiguiente, el producto puede aplicarse tantas veces como sea necesario, sin la limitación de preocupaciones estéticas.

En otra realización particular de la composición de la invención, opcionalmente, en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la cantidad de óxido de diaminopirimidina es del 0,2% en peso al 2% en peso, más concretamente, del 0,4% en peso al 1,5% en peso, de la composición total.

En otra realización particular de la composición de la invención, opcionalmente, en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la cantidad de ácido oleanólico es del 0,00001% en peso al 0,1% en peso, más concretamente, del 0,0001% en peso al 0,01% en peso, de la composición total.

En otra realización particular de la composición de la invención, opcionalmente, en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la cantidad de biotinoil tripéptido-1 es del 0,00001% en peso al 0,1% en peso, más concretamente, del 0,0001% en peso al 0,01% en peso, de la composición total.

En otra realización particular de la composición de la invención, opcionalmente, en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la cantidad de apigenina es del 0,0001% en peso al 0,01% en peso, más concretamente, del 0,0005% en peso al 0,01% en peso, de la composición total.

En otra realización particular de la composición de la invención, opcionalmente, en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la cantidad de biotina es del 0,001% en peso al 0,1% en peso, más concretamente, del 0,02% en peso al 0,05% en peso, más particularmente, del 0,001% en peso al 0,05% en peso e incluso más particularmente, del 0,01% en peso al 0,05% en peso de la composición total.

- En otra realización particular de la composición de la invención, opcionalmente, en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la cantidad de adenosina o de derivado de adenosina es del 0,1% en peso al 1% en peso, más concretamente, del 0,20% en peso al 1% en peso, de la composición total. En una realización particular, la composición de la invención comprende adenosina. En otra realización particular, la composición de la invención comprende un derivado de adenosina 5'-fosfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más concretamente adenosina 5'-trifosfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 En otra realización particular de la composición de la invención, opcionalmente, en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la cantidad de *Gingko biloba* es del 0,001% en peso al 0,1% en peso, más concretamente, del 0,01% en peso al 0,08% en peso, incluso más particularmente, del 0,01% en peso al 0,1% en peso de la composición total.
- 15 En otra realización particular de la composición de la invención, opcionalmente, en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la cantidad de óxido de diaminopirimidina es del 0,2% en peso al 2% en peso de la composición total, la cantidad de ácido oleanólico es del 0,00001% en peso al 0,1% en peso de la composición total, la cantidad de biotinoil tripéptido-1 es del 0,00001% en peso al 0,1% en peso de la composición total, la cantidad de apigenina es del 0,0001% en peso al 0,01% en peso de la composición total,
- 20 la cantidad de biotina es del 0,02% en peso al 0,05% en peso de la composición total, la cantidad de adenosina o de derivado de adenosina es del 0,1% en peso al 1% en peso de la composición total y la cantidad de *Gingko biloba* es del 0,001% en peso al 0,1% en peso de la composición total.
- En otra realización particular de la composición de la invención, opcionalmente, en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la cantidad de óxido de diaminopirimidina es del 0,4% en peso al 1,5% en peso de la composición total, la cantidad de ácido oleanólico es del 0,0001% en peso al 0,01% en peso de la composición total, la cantidad de biotinoil tripéptido-1 es del 0,0001% en peso al 0,01% en peso de la composición total, la cantidad de apigenina es del 0,0005% en peso al 0,01% en peso de la composición total, la cantidad de biotina es del 0,001% en peso al 0,05% en peso de la composición total, la cantidad de adenosina o de derivado de adenosina es del 0,20% en peso al 1% en peso de la composición total y la cantidad de *Gingko biloba* es del 0,01% en peso al 0,1% en peso de la composición total.
- 25 Como se ha mencionado anteriormente, en la composición de la invención, las proporciones en peso de los diferentes componentes se expresan con respecto a la cantidad total de componentes de la composición. En la combinación, las proporciones en peso de los componentes también se pueden expresar con respecto a la cantidad total de componentes de la combinación. Por lo tanto, las proporciones en peso de los diferentes componentes con respecto a la cantidad total de componentes de la composición corresponden a las proporciones en peso de los mismos componentes en la combinación con respecto a la cantidad total de componentes de la combinación.
- 30 A modo de ejemplo, los porcentajes en peso de los principios activos para la composición mencionada anteriormente corresponderían a los siguientes porcentajes en peso de los componentes en la combinación de la invención, en los que no se incluyen excipientes o portadores: del 64,44% en peso al 55,97% en peso de óxido de diaminopirimidina, del 0,016% en peso al 0,37% en peso de ácido oleanólico, del 0,016% en peso al 0,37% en peso de biotinoil tripéptido-1, del 0,08% en peso al 0,37% en peso de apigenina, del 1,61% en peso al 1,87% en peso de biotina, del 32,22% en peso al 37,31% en peso de adenosina o derivado de adenosina y del 1,61% en peso al 3,73% en peso de *Gingko biloba*, siendo la cantidad total de componentes 100%. De manera similar, también se pueden calcular los porcentajes en peso de los componentes en las combinaciones usadas en el resto de las composiciones específicas desveladas en el presente documento.
- 35 Las composiciones de la presente invención pueden comprender o consistir en los componentes descritos en el presente documento. Por consiguiente, en una realización particular, la composición tópica consiste en óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina, adenosina o un derivado de adenosina y *Gingko biloba*, junto con excipientes o portadores tópicos cosmética o farmacéuticamente aceptables apropiados.
- 40 Como se ha mencionado anteriormente, la composición de la invención puede comprender uno o más excipientes tópicos apropiados cosmética o farmacéuticamente aceptables tales como antioxidantes, conservantes, humectantes, agentes reguladores del pH, agentes quelantes, entre otros. Los excipientes y/o portadores cosmética o farmacéuticamente apropiados y sus cantidades pueden ser fácilmente determinados por los expertos en la materia.
- 45 Los ejemplos de antioxidantes incluyen, sin limitación, acetato de tocoferol, tocoferol, hidroxitolueno butilado (BHT), palmitato de ascorbilo y vitamina C.
- 50
- 55
- 60

Los ejemplos de conservantes incluyen, sin limitación, fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio.

Los ejemplos de humectantes incluyen, sin limitación, PEG-6, PEG-8, PEG-32, glicerol, propilenglicol, butilenglicol, 5 hialuronato de sodio y ácido hialurónico.

Los ejemplos de agentes reguladores del pH incluyen, sin limitación, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietanolamina, ácido cítrico y ácido láctico.

10 Los ejemplos de agentes quelantes incluyen, sin limitación, EDTA.

Además, la composición de la presente invención puede contener otros ingredientes tales como perfumes, colorantes y otros componentes conocidos en el estado de la técnica para su uso en formulaciones tópicas.

15 La composición de la invención como se ha definido anteriormente se puede concebir como una composición de base adecuada para la formación de composiciones farmacéuticas de ingredientes usados comúnmente en composiciones farmacéuticas para su uso en la reducción de la caída del cabello. Por consiguiente, la composición de la presente invención puede contener principios activos adicionales a los ya mencionados. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, 20 la composición de la invención comprende además finasterida, minoxidil, clobetasol, triamcinolona, clindamicina, ketoconazol, ácido salicílico o una combinación de los mismos. Ventajosamente, se puede incorporar uno cualquiera de los principios activos adicionales mencionados o una combinación de los mismos a la composición de la invención sin afectar a su estabilidad, es decir, se obtiene una composición estable mientras se mantienen los atributos sensoriales mejorados de la composición de base.

25 La finasterida es un fármaco conocido para el tratamiento de la alopecia androgenética masculina. El fármaco, comercializado para la administración oral, reduce la caída del cabello mediante la inhibición de la actividad de la enzima 5- α reductasa, que convierte la testosterona en su forma activa, en concreto, dihidrotestosterona (DHT), que es la principal causa de caída del cabello de patrón masculino. Las propiedades físicas y químicas de la finasterida 30 dificultan la obtención de formulaciones tópicas con el efecto suficiente sobre la percepción sensorial y el aspecto.

El minoxidil es un abridor de los canales de potasio que, aplicado por vía tópica, es ampliamente usado para el tratamiento de la caída del cabello. Es efectiva para ayudar a potenciar el crecimiento del cabello tanto en varones como en mujeres con alopecia androgenética.

35 El mecanismo mediante el que el minoxidil potencia el crecimiento del cabello no se entiende por completo. La escasa solubilidad del minoxidil dificulta la obtención de formulaciones tópicas con buena cosmetividad.

En una realización particular, opcionalmente, en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la composición de la invención comprende además finasterida, más concretamente, en una cantidad del 0,2 al 1, 5, en particular, del 0,5% en peso. En otra realización particular, 40 opcionalmente en combinación con una o más características de las realizaciones particulares definidas anteriormente, la composición de la invención comprende además minoxidil en una cantidad del 1 al 5, en particular del 3% en peso.

45 La composición de la invención puede prepararse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia, tales como el descrito en los ejemplos. Un proceso ilustrativo puede incluir la adición de óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina, adenosina o un derivado de adenosina y *Gingko biloba* en una mezcla de agua y etanol con técnicas de mezcla convencionales hasta que la solución se vuelve homogénea.

50 A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, el término "comprender" y las variaciones del mismo no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Además, el término "comprender" engloba el caso de "que consiste en". Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo ilustrativo, y no pretenden ser limitantes de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones 55 particulares y preferidas descritas en el presente documento.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

60 El presente ejemplo ilustra una composición de loción contra la caída del cabello de acuerdo con la presente invención.

Componente	% en peso
Agua purificada	q.s.
Alcohol desnaturalizado	60,0
Óxido de diaminopirimidina	0,5
<i>Gingko biloba</i>	0,02
Ácido oleanólico	0,001
Biotinoil tripéptido-1	0,0001
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,50
Apigenina	0,008
Adenosina	0,2
Biotina	0,03
Perfume (fragancia)	0,02
TOTAL	100,0000

q.s.: cantidad suficiente hasta completar 100 g de composición tópica.

Método de fabricación

Se preparó una loción mediante la adición de óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, adenosina y *Gingko biloba* en una mezcla de agua y etanol con técnicas de mezcla convencionales hasta que la solución se vuelve homogénea. El resto de los componentes también se añaden a la mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea.

Cosmética

10 Se llevó a cabo un estudio en el que se reclutaron a 20 varones. Se aplicó la composición del Ejemplo 1 con un ligero masaje en el cuero cabelludo de cada uno de los sujetos. La aceptabilidad cosmética de la loción fue muy buena. Tras su aplicación, la composición se distribuyó uniformemente sin proporcionar ninguna sensación aceitosa ni pegajosa. La composición tópica líquida resultó tener una textura fluida y acuosa, y proporcionó una sensación de frescor
 15 húmedo, no grasa ni pegajosa. Además, la composición fue rápidamente absorbida por la piel tras su aplicación, dejando un cabello con un aspecto seco, limpio, suelto y fluido. Además, también resultó ser estable.

Ejemplo 2

20 El presente ejemplo ilustra una composición de loción contra la caída del cabello de acuerdo con la presente invención. La loción se preparó según lo desvelado en el Ejemplo 1.

Componente	% en peso
Agua purificada	q.s.
Alcohol desnaturalizado	46
Óxido de diaminopirimidina	1,5
<i>Gingko biloba</i>	0,1
Ácido oleanólico	0,0009
Biotinoil tripéptido-1	0,0006
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	1,00
Apigenina	0,0015

Componente	% en peso
Adenosina	0,75
Biotina	0,01
Perfume (fragancia)	0,02
TOTAL	100,0000

q.s.: cantidad suficiente hasta completar 100 g de composición tópica

Se observó una cosmetividad similar a la de la loción del Ejemplo 1.

5 Ejemplo 3

El presente ejemplo ilustra una composición de loción contra la caída del cabello de acuerdo con la presente invención. La loción se preparó según lo desvelado en el Ejemplo 1.

10

Componente	% en peso
Agua purificada	q.s.
Alcohol desnaturalizado	55,0
Óxido de diaminopirimidina	0,4
<i>Ginkgo biloba</i>	0,01
Ácido oleanólico	0,0001
Biotinoil tripéptido-1	0,0001
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,50
Apigenina	0,005
Adenosina	0,1
Biotina	0,003
Perfume (fragancia)	0,02
TOTAL	100,0000

q.s.: cantidad suficiente hasta completar 100 g de composición tópica

Se observó una cosmetividad similar a la de las lociones de los Ejemplos 1 y 2.

15

Ejemplo 4.- Evaluación del efecto sinérgico de *Ginkgo biloba* en un combinación de óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina y adenosina

Se realizó un estudio de evaluación del efecto sinérgico de la adición de *Ginkgo biloba* a una loción capilar que contiene: óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina y adenosina para reducir la caída del cabello en varones con alopecia androgenética.

20

Sujetos y métodos

25 En un estudio aleatorizado de tres grupos (1:1:1), se reclutaron sujetos con alopecia androgenética (AGA) de tipo II y III; y se asignaron aleatoriamente a uno de los siguientes 3 grupos: loción con los seis agentes activos óxido de diaminopirimidina, adenosina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina y biotina (grupo A, como la loción del Ejemplo 2 sin *Ginkgo biloba*); loción con *Ginkgo biloba* (grupo B, como la loción del Ejemplo 2 sin el resto de agentes activos); o loción con los seis agentes activos anteriormente mencionados + *Ginkgo biloba* (grupo C, loción del Ejemplo 2). La loción se aplicó en el cuero cabelludo una vez al día durante 6 meses de tratamiento. El criterio de valoración

30

principal fue la cantidad de cabellos en la fase anágena y telógena mediante el uso de TrichoScan® durante 3 y 6 meses de tratamiento.

Resultados

5 En este estudio, se incluyeron 90 sujetos con alopecia androgenética (AGA) de tipo II y III, de los que 72 completaron el estudio (24 sujetos en el grupo A, 23 en el grupo B y 25 en el grupo C). El estudio mostró un aumento significativo del número de cabellos en fase anágena tras 3 y 6 meses en los grupos de tratamiento A y C frente al valor inicial, y, al mismo tiempo, una reducción del número de cabellos en la fase telógena. Por el contrario, los sujetos del grupo de
10 tratamiento B mostraron solo un ligero aumento del número de cabellos en fase anágena y el mantenimiento del cabello en la fase telógena durante el estudio. Además, la relación anágena/telógeno (A/T) mostró una mejoría significativa en ambos grupos de tratamiento (A y C) frente al valor inicial a los 3 y 6 meses. En particular, los sujetos del grupo de tratamiento C mostraron una mejora significativa en comparación con el grupo A tanto a los 3 como a los 6 meses ($p < 0,01$).

15

	A/T inicial	A/T a los 3 meses	A/T a los 6 meses
Grupo A (6 agentes activos)	1,82 ± 0,13	1,95 ± 0,14	2,1 ± 0,14
Grupo B (<i>Gingko biloba</i>)	1,80 ± 0,14	1,82 ± 0,14	1,84 ± 0,12
Grupo C (6 agentes activos + GB)	1,84 ± 0,14	2,20 ± 0,13	2,50 ± 0,17

Sorprendentemente, también se encontró que, tras la interrupción del tratamiento, la relación de anágeno/telógeno se redujo significativamente en menor medida en el grupo C en comparación con el grupo A, y se observó un aumento significativo en el número de cabellos en la fase telógena en el grupo A en comparación con el grupo C. Esto se
20 observó tanto a los 3 como a los 6 meses de la interrupción del tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina, adenosina o un derivado de adenosina y *Gingko biloba*.
5
2. Una composición tópica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la combinación de la reivindicación 1, junto con excipientes o portadores tópicos cosmética o farmacéuticamente aceptables apropiados.
- 10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la proporción en peso de la combinación de óxido de diaminopirimidina, ácido oleanólico, biotinoil tripéptido-1, apigenina, biotina y adenosina o un derivado de adenosina con respecto al *Gingko biloba* es de 60:1 a 15:1, en particular, de 50:1 a 20:1.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, que es una loción en la que el portador es una mezcla de agua y etanol, estando el agua presente en una cantidad del 25% en peso al 70% en peso de la composición total, y estando presente el etanol en una cantidad del 75% en peso al 30% en peso de la composición total.
15
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que la cantidad de óxido de diaminopirimidina es del 0,2% en peso al 2% en peso, en particular, del 0,4% en peso al 1,5% en peso de la composición total.
20
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que la cantidad de ácido oleanólico es del 0,00001% en peso al 0,1% en peso, en particular, del 0,0001% en peso al 0,01% en peso de la composición total.
25
7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en la que la cantidad de biotinoil tripéptido-1 es del 0,00001% en peso al 0,1% en peso, en particular, del 0,0001% en peso al 0,01% en peso de la composición total.
- 30 8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que la cantidad de apigenina es del 0,0001% en peso al 0,01% en peso, en particular, del 0,0005% en peso al 0,01% en peso de la composición total.
9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en la que la cantidad de biotina es del 0,001% en peso al 0,1% en peso, en particular, del 0,02% en peso al 0,05% en peso.
35
10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en la que la cantidad de adenina o derivado de adenina es del 0,1% en peso al 1% en peso, en particular, del 0,20% en peso al 1% en peso de la composición total.
- 40 11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende un derivado de adenosina 5'-fosfato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en la que la cantidad de *Gingko biloba* es del 0,001% en peso al 0,1% en peso, en particular, del 0,01% en peso al 0,08% en peso.
45
13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12 que comprende además finasterida.
14. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 que comprende además minoxidil.
- 50 15. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14 para su uso en la reducción o prevención de la caída del cabello o la estimulación de su crecimiento.