

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 233**

51 Int. Cl.:

A61Q 7/00 (2006.01)
A61K 8/97 (2007.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61K 36/45 (2006.01)
A61K 36/73 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2014 E 14154695 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 2764894**

54 Título: **Métodos y composiciones para mejorar la calidad del cabello usando extracto de mora**

30 Prioridad:

12.02.2013 US 201313765498

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

19.05.2020

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**BRUNING, ELIZABETH;
GUNN, EUEN THOMAS GRAHAM EKMAN;
LIEBEL, FRANK;
TUCKER-SAMARAS, SAMANTHA;
VANWYCK, DINA y
SANTORA, DELORES**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 761 233 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

Métodos y composiciones para mejorar la calidad del cabello usando extracto de mora

5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al uso de composiciones tópicas para inducir el crecimiento del cabello y mejorar la calidad del cabello utilizando extractos de la planta de la mora (*Rubus fruticosus*).

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La disposición genética, así como el proceso natural de envejecimiento y/o enfermedad contribuyen a la pérdida de cabello y al crecimiento más lento del cabello tanto en hombres como en mujeres. Aproximadamente el 50% de la población muestra este rasgo hasta cierto punto a la edad de 50 años, y el adelgazamiento del cabello puede comenzar entre los 12 y los 40 años independientemente del género. Por tanto, los agentes capaces de estimular el crecimiento del cabello, así como prevenir y ralentizar o reducir la pérdida de cabello podrían ser beneficiosos no solo para curar la alopecia sino para afectar positivamente a eventos psicosociales asociados con los trastornos del cabello. Los estudios revelan que el impacto psicosocial con la pérdida de cabello incluye la insatisfacción de la imagen corporal asociada con los estereotipos negativos, como sentirse más viejo, más débil y menos atractivo.

Los fármacos, incluidos el minoxidil (Rogaine), la finasterida (Propecia) y la dutasterida (Avodart) son tratamientos aprobados para la pérdida del cabello. Sin embargo, pueden requerir prescripción médica y son activos solo en un cierto porcentaje de la población. Además, algunos de estos fármacos no pueden ser usados por mujeres debido a los efectos hormonales. Por ejemplo, las mujeres premenopáusicas no deben tomar finasterida debido al riesgo de pseudohermafroditismo masculino para el feto. Se ha descubierto que la finasterida reduce artificialmente los resultados de la prueba del antígeno prostático específico (PSA), la prueba de detección estándar para el cáncer de próstata que puede retrasar la detección y el tratamiento de la enfermedad.

El minoxidil es un fármaco de aplicación tópica que es eficaz para inducir el crecimiento del cabello en un subconjunto de pacientes y el cabello volverá a crecer solo en la parte superior del cuero cabelludo. Además, tiene un efecto limitado en las personas mayores. El minoxidil puede disminuir la tasa de pérdida de cabello en cinco de cada diez pacientes masculinos.

Otros tratamientos médicos disponibles para tratar la pérdida de cabello incluyen técnicas quirúrgicas drásticas como la reducción del cuero cabelludo, colgajos de cuero cabelludo o trasplante de unidades foliculares. Estas cirugías conllevan el riesgo de complicaciones, como la elevación de la línea del cabello asociada con la región donante, la posibilidad de necrosis y la apariencia antinatural de la dirección del crecimiento del cabello, la anestesia y la atención postoperatoria, sin mencionar los altos costos.

Las preparaciones a base de hierbas que afirman inducir el crecimiento del cabello (por ejemplo, Hair Prime) están disponibles a bajo coste, pero su efectividad es muy limitada.

M. Herrmann et al. han descrito que un extracto de hoja de mora hidroalcohólico (SymMatrix) muestra la actividad inhibidora de MMP-1, MMP-2 y MMP-9. (Ver, por ejemplo, la US2008/0095719).

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un uso de una composición tópica que comprende una concentración de por lo menos 90 mg de extracto/ml de solución pero menos de 300 mg/ml de un extracto de hoja de *Rubus fruticosus*; y que comprende adicionalmente por lo menos un 1 por ciento en peso de carbómero en peso de la composición, en donde el extracto se produce mediante un método que tiene los siguientes pasos: (a) adición a hojas de mora de un extractante que contiene agua y etanol, en donde el extractante contiene etanol y agua en una proporción de 2:8 a 8:2 en peso; y (b) extracción de las hojas de mora con el extractante durante hasta 72 horas a una temperatura de extracción en el intervalo de 80° C a 100° C, para mejorar el crecimiento del cabello mediante la aplicación al cuero cabelludo, la piel, las pestañas, cejas, región del bigote o región de la barba de un paciente.

Sorprendentemente, hemos descubierto que un extracto de *Rubus fruticosus* acuoso concentrado, como se define en las reivindicaciones, puede inducir eficazmente el crecimiento del cabello al aplicar una composición que consiste, esencialmente y que consiste de dicho extracto al cuero cabelludo, la piel, las pestañas, las cejas, la región del bigote o la región de la barba de un paciente, una composición tópicamente activa que comprende una concentración de por lo menos 90 mg de extracto/ml de solución pero menos de 300 mg/ml de un extracto de *Rubus fruticosus* como se define en las reivindicaciones, que puede comenzar a aumentar la cobertura del cabello del área de interés después de la aplicación diaria durante por lo menos cinco (5) a siete (7) días. Observamos un potente aumento en el crecimiento del cabello *in vivo* en todos los animales tratados con extracto de *Rubus fruticosus*

concentrado como se define en las reivindicaciones. Incluso más sorprendente, las composiciones para su uso en nuestra invención que contienen extracto de *Rubus fruticosus* como se define en las reivindicaciones indujeron inicialmente una fase telógena visible (es decir, desprendimiento de pelos de club) antes de la entrada rápida en la fase anágena (es decir, fase de crecimiento activo de folículos capilares). Las composiciones para su uso en nuestra invención indujeron anágeno en el 100% de los animales tratados durante un período de por lo menos ocho días.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Como se usa en la presente, "extracto de mora" significa el extracto de una planta del género *Rubus*. Preferiblemente, la especie utilizada en esta invención es *Rubus fruticosus*. El extracto de mora puede ser una mezcla de compuestos aislados de la planta del género *Rubus*. El extracto de mora usado en las composiciones para su uso en esta invención se aísla de la hoja de la planta de mora.

Un extracto de hoja de mora se prepara mediante una extracción producida con agua, usando etanol o una combinación de etanol y alcoholes como extractante. Sin embargo, un extracto producido con un extractante que incluye extractante de etanol y agua.

Las hojas de mora se secan preferiblemente antes de la extracción. También es preferible usar solo las hojas de la planta de mora para la extracción y no también otras partes de la planta como la fruta (bayas) de la mora, sus ramas, flores o raíces.

El proceso de extracción para la producción de un extracto de hoja de mora tiene los siguientes pasos: a) adición a las hojas de mora de un extractante que contiene agua y etanol, en donde el extractante contiene etanol y agua en una proporción de 2:8 a 8:2 en peso; y b) extracción de las hojas de mora con el extractante durante hasta 72 horas a una temperatura de extracción en el intervalo de 80° C a 100° C.

La proporción de la masa del extractante con los sólidos de la hoja se establece preferiblemente de tal manera que se obtenga por lo menos una masa de extractante de 10 veces con respecto a los sólidos de la hoja y preferiblemente no se obtenga más de 50 veces la masa del extractante con respecto a los sólidos de la hoja, preferiblemente una masa de 10 a 20 veces. Preferiblemente se usa particularmente una masa de extractante de 14 a 18 veces con respecto a los sólidos de la hoja para la extracción. Se lograron buenos resultados con una masa de 16 veces de un solvente que contiene etanol (una vez más con respecto a los sólidos de la hoja).

El tiempo de extracción para realizar el paso (b) es como máximo de 72 horas, pero también puede ser más corto. Con tiempos de extracción particularmente cortos, se obtiene un extracto relativamente diluido en el paso (b). Por lo tanto, es preferible extraer las hojas de mora en el paso (b) durante por lo menos una (1) hora, y más preferiblemente, durante por lo menos dos (2) horas. El tiempo de extracción preferido se elige en base a la calidad de las hojas de mora que se van a extraer, particularmente la edad de las hojas y de las otras condiciones de extracción, particularmente la temperatura de extracción.

A temperaturas de extracción elevadas de 80 a 100° C, el tiempo de extracción es preferiblemente de una hora a seis horas y más preferiblemente de dos a cuatro horas.

Además, es más preferible realizar la extracción en el paso (b) haciendo refluir el extractante, particularmente a temperaturas de extracción en el intervalo de 80 a 100° C. Cuando se usa el proceso de reflujo, el tiempo de extracción es preferiblemente de no más de 24 horas.

La temperatura de extracción se establece en base al extractante que se usa. Si se usa un solvente que contiene etanol, se prefiere una temperatura de extracción en el intervalo de 80° C a 100° C, particularmente si se usa una mezcla de etanol y agua como extractante.

Los extractos de hoja de mora para su uso en esta invención se obtienen con un extracto que contiene etanol y agua en una proporción de 2:8 (2 partes en peso de etanol mezclado con 8 partes en peso de agua) a 8:2, más preferiblemente en la proporción de 3:7 a 7:3 y más preferiblemente en la proporción de 3:7 a 1:1.

El extracto de mora es un extracto de hoja de mora, es decir, el extracto se produce a partir de las hojas de la planta de mora. El extracto de mora se produce a partir de las hojas de *Rubus fruticosus*. El extracto de mora se produce extrayendo las hojas de *Rubus fruticosus* con una mezcla de agua y etanol como se describe en las reivindicaciones.

Un extracto de mora particularmente adecuado se produce mediante la extracción de las hojas de *Rubus fruticosus* con una mezcla de agua y etanol disponible comercialmente como compuesto a una actividad del 5% al 10%, con una matriz de maltodextrina, de Symrise Inc. de Teterboro, NJ, y se vende con el nombre "SymMatrix".

Los procedimientos detallados para preparar un extracto de hoja de mora adecuado se exponen en la

Publicación de Patente de los Estados Unidos N° 2008/0095719.

5 Como se usa en la presente, "aplicación tópica" significa extender o esparcir directamente sobre la piel externa usando, por ejemplo, las manos o un aplicador como una toallita, esponjilla, rodillo o spray.

10 Como se usa en la presente, "cosméticamente aceptable" significa que los productos o compuestos que describe el término son adecuados para su uso en contacto con los tejidos (por ejemplo, la piel) sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, y similares indebidas. No se pretende que este término limite el ingrediente/producto, que se describe para su uso únicamente como un cosmético (por ejemplo, el ingrediente/producto puede usarse como un producto farmacéutico).

15 Como se usa en la presente, "portador tópico" significa uno o más diluyentes de relleno sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para la administración tópica a un mamífero. Los ejemplos de portadores tópicos incluyen, pero no están limitados a, agua, ceras, aceites, emolientes, emulsionantes, agentes espesantes, agentes gelificantes y mezclas de los mismos.

20 Como se usa en la presente, "pelo" significa pelo del cuero cabelludo, cabeza, facial y/o del cuerpo, incluyendo pero no limitado al cuero cabelludo, pestañas, cejas, bigote, barba, oreja, nasal, pecho, púbico, axiliar y similares.

25 Como se usa en la presente, "inducir el crecimiento del cabello" significa la inducción temprana de crecimiento de un nuevo ciclo del pelo, y/o prolongar la fase de crecimiento activo (anágena) del ciclo del pelo y/o aumentar la tasa de crecimiento del cabello y/o aumentar la anchura del eje del pelo, incluyendo pero no limitado a, la inducción del crecimiento de pelo y hacerlo más visible para el ojo.

30 Como se usa en la presente, "mejorar la calidad del cabello" significa aumentar el diámetro del tallo del cabello y/o mejorar los atributos visuales del cabello, como el volumen del cabello, el brillo del cabello y el grosor del cabello, y/o afectar las características del tallo del cabello y/o cutículas del cabello incluyendo, pero no limitado a, crear una apariencia o sensación más suave y/o aumentar el brillo.

35 Como se usa en la presente, "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad de un compuesto o composición fisiológicamente activa suficiente para inducir una modificación positiva en la condición a regular o tratar (por ejemplo, crecimiento del cabello) pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves. La cantidad segura y eficaz del compuesto o composición variará con la afección particular a tratar, la edad y la condición física del usuario final, la gravedad de la afección que se está tratando/previniendo, la duración del tratamiento, la naturaleza de otros tratamientos, el compuesto específico o producto/composición empleado, el portador cosméticamente aceptable particular utilizado, y factores similares.

40 **Composiciones Tópicas**

45 Las composiciones tópicas útiles en esta invención contienen formulaciones adecuadas para la aplicación tópica al cabello y el cuero cabelludo. En una realización, la composición contiene un extracto de mora y un portador tópico cosméticamente aceptable. En una realización, el portador tópico cosméticamente aceptable constituye del 75% al 95%, en peso, de la composición, más preferiblemente del 75% al 85%, en peso, de la composición.

50 Las composiciones para su uso en esta invención pueden prepararse en una amplia variedad de tipos de productos que incluyen, pero no están limitados a, composiciones sólidas y líquidas como lociones, cremas, geles, barritas, espráis, pomadas, líquidos limpiadores y barras sólidas, champús, pastas, polvos, espumas, mousses y toallitas. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de portadores tópicos cosméticamente aceptables que incluyen, pero no están limitados a, soluciones, emulsiones (por ejemplo, microemulsiones y nanoemulsiones), geles, sólidos y liposomas. En la presente se exponen ejemplos no limitativos de tales portadores. Los expertos en la técnica pueden formular otros portadores.

55 Las composiciones tópicas útiles en la presente invención pueden formularse como soluciones. Las soluciones deben incluir preferiblemente un solvente acuoso (por ejemplo, del 75% al 95% o del 75% al 85% de un solvente acuoso cosméticamente aceptable). Más preferiblemente, tales composiciones deberían contener aproximadamente el 30% de solvente, aunque esto puede variar dependiendo de la formulación. Tales solventes pueden incluir etanol, propilenglicol, polietilenglicol, mezclas de los mismos y similares, que son buenos portadores para la administración con éxito a los folículos capilares.

60 Las composiciones tópicas útiles en la presente invención pueden formularse como una solución que contiene un emoliente. Tales composiciones contienen preferiblemente del 2% al 50% de un emoliente(s). Como se usa en la presente, "emolientes" se refieren a materiales usados para la prevención o alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel. Se conoce una amplia variedad de emolientes adecuados y pueden usarse en la presente. The International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, decimocuarta edición, 1012 Volumen 3,

eds. Gottschlack y Breslawec, pp. 3868-80, publicado por el Personal Care Products Council (en lo sucesivo, "Manual INCI").

5 Se puede elaborar una loción a partir de una solución. Las lociones típicamente contienen del 1% al 20% (más preferiblemente, del 5% al 10%) de un emoliente(s) y del 50% al 90% (más preferiblemente, del 60% al 80%) de agua.

10 Otro tipo de producto puede ser una solución que es una crema. Una crema comprende típicamente del 5% al 50% (más preferiblemente, del 10% al 20%) de un emoliente(s) y del 45% al 85% (más preferiblemente, del 50% al 75%) de agua.

15 Otro tipo de producto más que se puede formular a partir de una solución es una pomada. Una pomada puede estar constituida por una base simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos. Una pomada puede contener del 2% al 100% de un emoliente(s) y del 0,1% al 2% de uno o más agentes espesantes. El Manual INCI contiene una lista de agentes espesantes aceptables o agentes que aumentan la viscosidad útiles en las composiciones y métodos de esta invención en las páginas 1693 a 1697.

20 Las composiciones tópicas útiles en la presente invención también pueden formularse preferiblemente como emulsiones. Si el portador es una emulsión, del 1% al 10% (preferiblemente del 2% al 5%) del portador debe estar compuesto por uno o más emulsionantes. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Se pueden encontrar emulsionantes adecuados, por ejemplo, en el Manual INCI, páginas 3816-191 y 3954-67.

25 Las lociones y las cremas también pueden formularse como emulsiones. Típicamente, tales lociones contienen preferiblemente del 0,5% al 5% de un emulsionante(s). Tales cremas comprenderían típicamente del 1% al 20% (preferiblemente del 5% al 10%) de un emoliente(s); del 20% al 80% (preferiblemente, del 30% al 70%) de agua; y del 1% al 10% (preferiblemente, del 2% al 5%) de un emulsionante(s).

30 Las preparaciones para el cuidado de la piel en emulsión simple, como lociones y cremas, del tipo de aceite en agua y del tipo de agua en aceite son bien conocidas en la técnica cosmética y son útiles en la presente invención. Las composiciones de emulsión multifase como la del tipo de agua en aceite en agua también son útiles en la presente invención. En general, tales emulsiones simples o multifase contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

35 Las composiciones para su uso en esta invención también pueden estar en forma de champú, productos para el acondicionamiento del cabello, mascarillas capilares, mousse, espráis, en combinación con colorantes y otros productos para el cuidado del cabello para limpiar, tratar, acondicionar y colorear el cabello simultáneamente con la aplicación tópica del uso novedoso de esta invención.

40 Las composiciones tópicas para su uso en esta invención pueden formularse como un gel (por ejemplo, un gel acuoso usando uno o más agentes gelificantes adecuados). Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos incluyen, pero no están limitados a, gomas naturales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y acrilato, y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa). Los agentes gelificantes adecuados para aceites (como aceite mineral) incluyen, pero no están limitados a, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Tales geles comprenden típicamente entre el 0,1% y el 5%, en peso, de tales agentes gelificantes. Pueden usarse microgeles para mejorar la administración folicular de las formulaciones.

50 Las composiciones tópicas para su uso en esta invención también pueden formularse en una formulación sólida (por ejemplo, una barrita a base de cera, rímel, composición de pastilla de jabón, polvo o una toallita que contiene polvo).

55 Las composiciones tópicas útiles en esta invención pueden contener, además de los componentes mencionados anteriormente, una amplia variedad de materiales solubles en aceite, solubles en solventes orgánicos y/o solubles en agua adicionales usados convencionalmente en composiciones para su uso en la piel y el cabello, en sus niveles establecidos en la técnica. Por ejemplo, puede usarse una formulación del 70% de etanol y el 30% de propilenglicol o cantidades variables de estos dos agentes para una administración mejorada de los activos.

Surfactantes

60 En una realización, la composición para su uso en esta invención contiene uno o más surfactantes. En una realización, la composición contiene un surfactante espumante. Lo que se entiende por "surfactante espumante" es un surfactante que genera espuma cuando se combina con agua y se agita mecánicamente. En una realización, el surfactante espumante tiene una lectura inicial de altura de espuma inicial de por lo menos 20 mm, como por lo menos 50 mm, en el Método de prueba estándar para las propiedades de espumación de los agentes de superficie activos D1173-53 establecido en el Libro anual de ASTM de las Normas ASTM 1001 Sección 15 Volumen 15.04

(usando una concentración de 5 gramos por litro, temperatura de 49° C y una dureza del agua de 8 granos por galón). Los ejemplos de surfactantes espumantes incluyen, pero no están limitados a, surfactantes espumantes aniónicos, no iónicos, catiónicos y anfóteros.

5 Ejemplos no limitativos de surfactantes espumantes aniónicos incluyen los seleccionados del grupo que consiste de sarcosinatos, sulfatos, isetionatos, tauratos, fosfatos, lactilatos y glutamatos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, los seleccionados del grupo que consiste de laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de amonio, laureth sulfato de amonio, laureth sulfato de sodio, trideceth sulfato de sodio, cetil sulfato de amonio, cetil sulfato de sodio, cocoil isetionato de amonio, lauroil isetionato de sodio, lauroil lactilato de sodio, lauroil lactilato de trietanolamina, caproil lactilato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, miristoil sarcosinato de sodio, cocoil sarcosinato de sodio, lauroil metil taurato de sodio, cocoil metil taurato de sodio, lauroil glutamato de sodio, miristoil glutamato de sodio, y cocoil glutamato de sodio y mezclas de los mismos.

15 Ejemplos no limitativos de surfactantes espumantes no iónicos incluyen los seleccionados del grupo que consiste de alquil glucósidos, alquilpoliglucósidos, amidas de ácidos grasos polihidroxilados, ésteres de ácidos grasos alcoxilados, ésteres de sacarosa espumantes, óxidos de amina y mezclas de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a, surfactantes no iónicos seleccionados del grupo que consiste de amidas de glucosa C8-C14, poliglucósidos de alquilo C8-C14, cocoato de sacarosa, laurato de sacarosa, óxido de lauramina, óxido de cocoamina y mezclas de los mismos.

20 Ejemplos no limitativos de surfactantes espumantes anfóteros (que también incluyen surfactantes espumantes zwitteriónicos) son los seleccionados del grupo que consiste de betaínas, sultainas, hidroxisultainas, alquiliminoacetatos, iminodialcanoatos, aminoalcanoatos y mezclas de los mismos.

25 Ejemplos no limitativos de surfactantes anfóteros de la presente invención incluyen lauroanfodiaceato disódico, lauroanfocetato de sodio, cetil dimetil betaína, cocoamidopropil betaína, cocoamidopropil hidroxil sultaina y mezclas de los mismos.

30 **Agentes cosméticamente activos adicionales**

En una realización, las composiciones de acuerdo con esta invención pueden contener además uno o más agentes cosméticamente activos adicionales, así como los componentes anteriormente mencionados. Lo que se entiende por "agente cosméticamente activo" es un compuesto, que puede ser un compuesto sintético o un compuesto aislado, purificado o concentrado a partir de una fuente natural, o un extracto natural que contiene una mezcla de compuestos, que tiene un efecto cosmético o terapéutico sobre el tejido incluyendo, pero no limitados a: agentes antimicrobianos como agentes anti-levaduras, antifúngicos y antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antienvjecimiento, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, filtros solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/surfactantes, humectantes, nutrientes, vitaminas, minerales, potenciadores de energía, agentes antitranspirantes, astringentes, agentes potenciadores del crecimiento del cabello, agentes colorantes del cabello, pigmentos, agentes reafirmantes, agentes para el acondicionamiento de la piel, y agentes para el control del olor como agentes enmascaradores del olor o de cambio del pH.

45 En una realización el agente cosméticamente activo puede seleccionarse del, pero no está limitado a, grupo que consiste de hidroxiácidos, peróxido de benzoilo, D-pantenol, octil metoxicinimato, dióxido de titanio, octil salicilato, homosalato, avobenzona, carotenoides, captadores de radicales libres, trampas de spin, retinoides como el ácido retinoico (tretinoína) y precursores de retinoides como el retinol y el palmitato de retinilo, vitaminas como ceramidas de vitamina E (alfa, beta o delta tocoferoles y/o sus mezclas), ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores enzimáticos, minerales, hormonas como las progesteronas, esteroides como la hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales metálicas (incluidas, pero no limitadas a, hierro o zinc) como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10, aminoácidos, vitaminas, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones como NADH y FADH2, extractos botánicos como aloe vera, matricaria y soja, y derivados y mezclas de los mismos. El agente cosméticamente activo estará presente preferiblemente en la composición para su uso en la invención en una cantidad del 0,001% al 20% en peso de la composición, más preferiblemente, del 0,005% al 10% y lo más preferible del 0,01% al 5%.

55 También se espera que sea particularmente eficaz en las composiciones para el uso en esta invención la presencia de inhibidores de la 5-alfa reductasa sintéticos o naturales, u otros ingredientes antisebo, incluyendo, pero no limitados a, Sepicontrol (Capriloil Glicina, Sarcosina y Extracto de corteza de Cinamomum Zeylanicum), polvo o extracto de regaliz, y similares. Los antagonistas del receptor MC5 también pueden utilizarse en las composiciones para su uso en esta invención. Ejemplos de antagonistas de MC5-R pueden encontrarse en la Patente de Estados Unidos N° 7.049.331.

65 Las composiciones para su uso en esta invención también pueden utilizarse en combinación con compuestos que se sabe que promueven el crecimiento del cabello que están disponibles como fármacos, como la finasterida (Propecia), un inhibidor de 5-alfa-reductasa tipo 2 y la dutasterida, un inhibidor de la 5-alfa-reductasa tipo

1 y 2, así como la flutamida, bicalutamida, derivados de pregnano, derivados de progesterona, agentes experimentales como FCE 28260 y similares. La espironolactona y otros diuréticos también pueden utilizarse, ya que está indicado para mujeres en algunos casos (también conocido como Aldactona: un antagonista del receptor de aldosterona). También se cree que los abridores de canales de potasio, como el minoxidil (Rogaine), que se sabe que promueven el crecimiento del cabello, son combinaciones especialmente prometedoras.

Los remedios herbales que pueden tener acción inhibitoria de la 5-alfa reductasa pueden incluir: Saw Palmetto y Pygeum africanum. Otros agentes que pueden tener dicha actividad son Beta-sisterol, Sepicontrol y Licorice, ácido gamma-linolénico y otros ácidos grasos insaturados (Tehming LIANG y Shutsung LIAO) Biochem. J. (1992) 285, 557-562, Inhibition of steroid 5-alpha-reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids), zinc y sales de zinc, catequina de té verde galato de (-)-epigallocatequina (EGCG) y otros polifenoles, y similares. La semilla de uva, la semilla de manzana, el zumo de manzana y los extractos de cebada también pueden ser agentes potenciales que pueden inducir el crecimiento del cabello, aunque no se cree que sean muy comunes o satisfactorios para lograr resultados satisfactorios (Takahashi et al., Los oligómeros de procianidina promueven selectiva e intensamente la proliferación de células epiteliales de pelo de ratón in vitro y activan el crecimiento de folículos pilosos in vivo, J Invest Dermatol 112:310-316).

Combinaciones adicionales pueden incluir otros estimuladores conocidos del crecimiento del cabello, como zinc, inhibidores de la calcineurina como FK506 (Tacrolimus, Fujimicina), un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis* y sus derivados, o ciclosporina A, un endecapéptido cíclico y un inmunosupresor específico de células T, y similares.

Los ingredientes activos en Provillus, un producto sugerido para bloquear la DHT (Vitamina B6, Biotina, Magnesio, Zinc, palmito salvaje, Ortiga, Gotu Kola, calabaza, raíz de Eleuthero, Uva-Ursi, Muria Puama) también pueden incluirse en las composiciones para su uso en esta invención

Los ejemplos de vitaminas que pueden ser constituyentes de las composiciones para su uso en esta invención incluyen, pero no están limitadas a, vitamina A, vitamina B como vitamina B3, vitamina B5 y vitamina B12, vitamina C, vitamina K, vitamina E como alfa, gamma o delta-tocoferol, y derivados (como sales y ésteres) y mezclas de las mismas.

Ejemplos de hidroxiácidos incluyen, pero no están limitados a, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico y ácido tartárico. Se cree que tales hidroxiácidos sirven para apoyar la regeneración de la capa córnea del cuero cabelludo. También creemos que tales hidroxiácidos ayudan a normalizar el pH de las composiciones para su uso en esta invención y pueden, como con el ácido láctico, añadir un efecto acondicionador al cabello.

Los ejemplos de antioxidantes que pueden utilizarse en las composiciones y métodos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes solubles en agua como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina y ácido ascórbico y derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Los antioxidantes solubles en aceite adecuados para su uso en las composiciones para su uso en esta invención incluyen, pero no están limitados a, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), diferentes tipos de tocoferoles (por ejemplo, alfa-, gamma- y delta-tocoferoles y sus ésteres como el acetato) y sus mezclas, tocotrienoles y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones para su uso en esta invención, incluyen, pero no están limitados a, extractos que contienen flavonoides, isoflavonoides y sus derivados como genisteína y daidzeína (por ejemplo, extractos de soja y trébol, extractos que contienen resveratrol y similares. Los ejemplos de tales extractos naturales incluyen semillas de uva, té verde, corteza de pino y propóleos.

Las progesteronas y los ingredientes derivados de forma natural con actividad similar a la progesterona, por otro lado, pueden ser útiles, así como astringentes como el hamamelis, triclosán, cerulenina, alfa-metilen-gamma-butiralactona, derivados de glicina como la capriloilglicina y la metilglicina., ácido salicílico o peróxido de benzoilo.

El Fabao 101, que tiene los siguientes ingredientes activos, también puede incluirse en las composiciones para su uso en esta invención: *Aralia Quinquetolia*, *Astragalus Glycyphyllos*, *Angelica Arhangolica* Root, *Salvia Officinalis*, *Capsicum*, *Carya Alba*, *Corthamis Tinctorius*, Cortex dictamni radicis, Flos Chrysanthemum, Heshouwu, Iron-Fist Ginseng, Miltiorrhizae, *Notoginseng*, Paorulca Glandulosa, Peach Kernel Oil, Rhizome of Szechuan Lovage, Radix astragali, Radix Ginseng, Radix Polygoni Multiflori, Salvia de raíz roja, Rhizoma gastroidia ginseng, Seu radix notopterygii, *Sophera flavescens*.

Otros materiales

También pueden estar presentes varios otros materiales en las composiciones útiles en la presente invención. Estos incluyen humectantes, proteínas y polipéptidos, conservantes y un agente alcalino. Ejemplos de

tales agentes se divulgan el Manual INCI, páginas 1650-1667. Las composiciones para su uso en la presente invención también pueden comprender agentes quelantes (por ejemplo, EDTA) y conservantes (por ejemplo, parabenos). Ejemplos de agentes conservantes y quelantes adecuados se enumeran en las páginas 1626 y 1654-55 del Manual INCI. Además, las composiciones tópicas útiles en la presente pueden contener adyuvantes cosméticos convencionales como colorantes, opacificadores (por ejemplo, dióxido de titanio), pigmentos y fragancias.

Agentes de oscurecimiento

En una realización, las composiciones para su uso en la presente invención contienen además agentes de oscurecimiento como melanina o derivados sintéticos de melanina, o moléculas similares a melanina, polímeros de vainillina, extractos naturales como, pero no limitado a, extracto de *Coleus Forskoli*, extracto de Bugrane-P, extractos de fuentes naturales que contienen pigmentos (por ejemplo, pigmentos marrones de plantas del género *Hedychium* o del género *Bearberry* o pigmentos amarillos, naranjas y rojos, de plantas que contienen carotenoides o cantaxantinas); o productos químicos sintéticos como compuestos que contienen cobre (por ejemplo, sales de cobre como CuCl_2) o carotenoides sintéticos o cantaxantinas. Los ejemplos de derivados sintéticos de melanina se exponen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.618.519, 5.384.116 y 5.227.459. Los ejemplos de derivados solubles de melanina se exponen en las 5.744.125, 5.225.435, 5.218.079 y 5.216.116. Los ejemplos de derivados de melanina solubles disponibles comercialmente incluyen Melasyn-100™ de San-mar laboratories, Inc. (Elmsford, NY) y MelanZe™ de Zylepsis (Ashford, Kent, Reino Unido).

Estos agentes estarán preferiblemente presentes en la composición en una cantidad del 0,001% al 10% en peso, en particular en una cantidad del 0,01% al 5% en peso.

En otra realización, la composición puede incluir un péptido. Los ejemplos de péptidos de oscurecimiento se exponen en la Patente de Estados Unidos N° 7.025.951. El péptido de la invención expuesto en la misma puede proporcionarse en forma de sales cosméticamente aceptables. Ejemplos de sales preferidas son aquellas con ácidos orgánicos terapéuticamente aceptables, por ejemplo, ácido acético, palmítico, oleico, esteárico, láctico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, salicílico, metanosulfónico o palmoico, así como ácidos poliméricos tales como ácido tánico o carboximetilcelulosa, y sales con ácidos inorgánicos como los ácidos hidrohálicos (por ejemplo, ácido clorhídrico), ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

La cantidad de péptido presente en la composición depende del péptido usado. El péptido debe estar presente en la composición en una cantidad del 0,001% al 10% en peso, en particular en una cantidad del 0,005% al 5% en peso.

Agua mineral

Las composiciones para su uso en la presente invención pueden prepararse usando un agua mineral, por ejemplo agua mineral que se ha mineralizado naturalmente como agua mineral Evian® (Evian, Francia). En una realización, el agua mineral tiene una mineralización de por lo menos 200 mg/l (por ejemplo, de 300 mg/l a 1000 mg/l). En una realización, el agua mineral comprende por lo menos 10 mg/l de calcio y/o por lo menos 5 mg/l de magnesio.

Métodos de uso

Las composiciones para su uso en esta invención se utilizan para inducir el crecimiento capilar mediante la aplicación tópica de dichas composiciones en el área del cuerpo en la que se desea el crecimiento del cabello. Preferiblemente, las composiciones para su uso en esta invención se aplican tópicamente en el área deseada del cuerpo por lo menos una vez al día durante por lo menos cinco (5) días y más preferiblemente diariamente durante por lo menos seis semanas y lo más preferible indefinidamente. Para mejorar la calidad del cabello, dichas composiciones deben aplicarse por lo menos una vez al día durante por lo menos doce semanas. Después de aproximadamente dos semanas, el usuario puede comenzar a observar un aumento en el crecimiento del cabello y puede observar un aumento en el diámetro del tallo del cabello y/o atributos visuales mejorados del cabello, como el volumen, el brillo y el grosor del cabello.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se preparó una fórmula **A1** a base de gel de acuerdo con la Tabla 1 siguiente:
Los siguientes ingredientes se combinaron en un recipiente de mezclado: agua DI, EDTA disódico, glicerina, dimeticona e hidroxitolueno butilado (BHT) y se calentaron a 40-45° C mientras se usaba mezclado en hélice a velocidad media a alta (cuchilla de barrido) y mezclaba hasta que quede uniforme. Una vez que se alcanzó una temperatura inferior a 40° C, se añadieron los siguientes ingredientes uno cada vez con mezclado de hélice (cuchilla de barrido, velocidad media): Sepigel 305, Phenonip XB. El pH se ajustó a 5,0 con hidróxido de sodio.

Tabla 1

	<u>Nombre INCI</u>	gms
5	Agua	364.5
	EDTA disódico	10.00
	Glicerina	30.00
	Dimeticona	20.00
10	Hidroxitolueno Butilado	0.50
	Poliacrilamida & Laureth 7 & C13 - 14 Isoparafina	65.00
	Fenoxietanol & Metilparabeno & Propilparabeno & Etilparabeno	10.00
15	NaOH, 20% p/p en agua	Cs

Ejemplo 2

20 Se preparó una composición que contenía extracto de mora (**A2**) y una composición que contenía solo butilenglicol y agua (**A3**) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 con las siguientes fórmulas expuestas en la Tabla 2.

Tabla 2

	Nombre INCI	A2 %p/p	A3 %p/p
25	Rubus fruticosus	50.00	0.00
	Butilen Glicol	25.00	25.00
30	Agua	25.00	75.00
	Total	100	100.00

Ejemplo 3

35 Las composiciones comparativas E1 y C se prepararon de acuerdo con la fórmula siguiente en la Tabla 3. El ejemplo comparativo E1 se preparó combinando la base de gel A1 del Ejemplo 1 y la composición de extracto de mora A2 del Ejemplo 2 para producir una concentración del 25% de extracto de mora (una proporción 1:1 de A1 y A2) mezclando hasta que se logró la uniformidad. Además, el ejemplo comparativo C1 se preparó combinando la base de gel A1 y A3 del Ejemplo 2.

Tabla 3

	E1 %p/p	C1 %p/p
40	A1	50.00
45	A2	50.00
	A3	0
50	Total	100.00

Ejemplo 4**Inducción del crecimiento del cabello en ratones C3H con extracto de mora (*Rubus fruticosus*)**

55 La inducción del crecimiento del cabello en ratones C3H se midió como un porcentaje de ratones que entran a la fase anágena en función del tiempo (días de estudio).

60 Se adquirieron ratones hembra C3H de 6 a 7 semanas de edad de Taconic Farms (Germantown, NY). Los ratones se alojaron en jaulas de tamaño apropiado en una habitación ambientalmente controlada con un fotoperíodo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad y se les suministró comida y agua a voluntad. El cuidado de los animales se basó en la "Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio", Publicación NIH N° 85-23. Los animales se aclimataron durante una semana antes de comenzar el estudio. Una vez que todos los ratones habían entrado en su fase prolongada de telógeno/reposo (aproximadamente de 50-60 días de duración) del ciclo del cabello, se les recortaron sobre el área dorsal aproximadamente 1,5 x 5 cm (Wahl Clippers 8900 Series, Blade N° 1086). Se

5 recortaron cuatro ratones hembras por grupo mientras estaban sedados con isoflurano de inducción y mantenimiento al 2% y 0,5l de oxígeno. Además de E1 (250 mg/ml de formulación de *Rubus fruticosus*), los grupos de tratamiento incluyeron un placebo (C1) y un grupo no tratado (n=4) para servir como control para el inicio del crecimiento natural del cabello y para observar los efectos del placebo y se aplicaron tópicamente 200 µl de materiales de prueba al área diariamente, cinco días una semana (de lunes a viernes). Las imágenes se tomaron en los primeros signos de la fase anágena/de crecimiento activo y cuando fue necesario en base a la observación visual. Se registró un diario de estudio que documentaba las observaciones día a día de ratones que entran a anágeno (piel gris). Los tratamientos continuaron durante aproximadamente 8 semanas.

Tabla 4

INDUCCION DE CRECIMIENTO CAPILAR EN RATONES C3H QUE REPRESENTA EL % DE RATONES QUE ENTRAN EN ANÁGENO COMO UNA FUNCION DEL TIEMPO (DÍAS DE ESTUDIO)																		
Grupos/Día % de ratones que entran en anágeno	7	8	9	10	14	20	22	23	24	29	31	35	42	43	44	45	46	50
No tratado (n=4 animales)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25% de Symmatrix (n=4 animales) (E1)	50	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Symmatrix Placebo (n=4 animales) (C1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	50	50	75	100
Más eficaz de 5% de Minoxidil (N=4 estudios)	0	0	20	40	80	80	80	80	75	100	100	100	100	100	100	NA	NA	NA
Media de 5% Minoxidil (N=4 estudios)	0	0	7	18	31	32	41	38	36	36	45	48	63	87	93	NA	NA	NA
Número de animales por grupo para referencia de Minoxidil: Día 7-22 (N=7), Día 23-26 (N=6), Día 27-44(N=5) NA=No Evaluado																		

Sorprendentemente, el tratamiento tópico con *Rubus fruticosus* (E1) indujo el crecimiento del cabello en todos los ratones C3H en el día 8. Cuando se comparan las evaluaciones con un producto para el crecimiento del cabello comercialmente disponible (solución de minoxidil genérica al 5% para hombres adquirido de Eckerd Pharmacy) usando el mismo modelo de prueba, la inducción con la aplicación tópica E1 tuvo lugar más rápido y con una mayor tasa de incidencia/respuesta. De media, aproximadamente el 63% de los ratones tratados con 5% de Minoxidil comercializado entraron en anágeno en la semana 6 (N=4 estudios) con 100% en la semana 4 (Día 29) donde el Minoxidil obtuvo el mejor rendimiento como control positivo.

Por lo tanto, concluimos que la inducción del crecimiento del cabello se produjo más rápido y con una mayor incidencia cuando se trató con E1, lo que dio como resultado una tasa de respuesta del 100% a los ocho (8) días en comparación con el 5% de Minoxidil comercializado, donde de media aproximadamente el 63% de los ratones (n=4 estudios) entraron en anágeno en la semana 6 y con un 100% en la semana 4 (día 29) donde el Minoxidil obtuvo el mejor rendimiento como control positivo.

Ejemplo 5

Se preparó un medio que consistía de medio de Williams E (menos glutamina), L-glutamina, Fungizona, penicilina y estreptomycin (suministrado por Gibco). Se preparó una solución madre de extracto de mora y medio. Se prepararon diluciones en serie 1:10 de la solución madre hasta que se logró la concentración apropiada.

Los folículos pilosos terminales humanos se aíslan de muestras frescas de cirugía estética facial. Los folículos individuales se colocan en placas de cultivo celular con inserto Falcon de 12 pocillos en un inserto de 0,4um lleno de 0,5 ml de medio. Los tratamientos se añaden al medio usando un cálculo de p/v. El medio se cambia cada dos días. Las imágenes se toman los días 0, 1, 3, 5, 7 y 9. El análisis de imágenes se realiza midiendo la longitud del tallo del cabello. Se calculan las medias de cada grupo y los aumentos porcentuales.

Tabla 5

Tratamiento	N	% cambio sobre no tratado
No tratado	9	0
Extracto de mora al 0,01%	10	-4.278326281
Extracto de mora al 0,001%	7	63.6577339

El extracto de mora (*Rubus fruticosus*) al 0,001% (p/v) fue capaz de aumentar el alargamiento del tallo del cabello en un 63,65% en comparación con los folículos cultivados sin el extracto de mora.

Ejemplo 6

Se aislaron folículos capilares humanos de muestras frescas de cirugía estética facial. Los folículos individuales se colocaron en placas de cultivo celular con inserto Falcon de 6 pocillos en insertos de 0,4 pm llenos con 2,0 ml de medio. Se prepararon el medio y una solución madre como en el Ejemplo 5. Los tratamientos se añadieron al medio usando un cálculo p/v. El medio fue cambiado cada dos días. Se tomaron imágenes los días 0, 1, 3, 5, 7 y 9. El análisis de imágenes se realizó midiendo la longitud del tallo del cabello. Se calcularon las medias de cada grupo y los aumentos porcentuales.

Tabla 6

Tratamiento	N	% de Cambio sobre no tratado
No tratado	12	0
Extracto de mora al 0,001%	5	51.936
Extracto de mora al 0,001%	4	44.412
Extracto de mora al 0,0001%	4	15.466
Extracto de mora al 0,05%	5	-27.4437

El extracto de mora (*Rubus fruticosus*) a intervalos de concentración entre el 0,0001% al 0,001% (p/v) fue capaz de aumentar el alargamiento del tallo del cabello en más del 15% en comparación con los folículos cultivados sin el extracto de mora. Cabe señalar que, inesperadamente, el extracto de mora al intervalo de concentración más alto del 0,05% no aumentó el alargamiento del tallo del cabello.

Ejemplo 7

Las siguientes realizaciones se realizaron usando las formulaciones expuestas en la Tabla 7:

5

Nombre INCI	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	E2	E3	E4	E5
Agua DI	88.97	88.97	64.97	64.67	63.47	75.97	74.97	73.97	79.47	79.17	60.3	69.8
Carbómero-Ácido Acrílico, Ciclohexano			0.5	0.8					1	1.5	2	2.5
Poliacrilato de Sodio (y) Polidiceno Hidrogenado					2							
Metilcelulosa e Hidroxipropil Metilcelulosa						5						
Silicato de Lito Magnesio Sodio						2	3	4				
Dehidroxano de Goma	0.5					0.5	0.5	0.5				
Butilenglicol						2	2	2				
Solución de Hidróxido de Sodio al 20%	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Glicerina	1											
Gliceril Polimetacrilato			24	24	24	10	10	10	10	10	20	10
Maltodextrina (40%) Extracto de Hoja de Rubus Fruticosus (Mora)	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	8.33	16.7	16.7
Fenoxietenol	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7			
Benzoato de Sodio	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5			
Fenoxietenol (y) Caprilil Glicol (y) Ácido Sórbito										1	1	1
Poliacrilamida (y) C13-14 Isoparafina (y) Laureth-7	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Resultado	Demasiado Delgado	Demasiado Delgado	no espesó	Insuficiente mente espeso o forma gel	mezcla de panqueques con grumos	delgado	pasta	grano grueso	GEL	Gel Estable	Gel delgado	Gel

Cada una de las composiciones de realización expuestas en la Tabla 7 se preparó independientemente como sigue:

E2- E5:

5 El agua se midió en un recipiente principal y se agitó con vórtice iniciado. Se añadió lentamente carbómero-ácido acrílico, ciclohexano mediante tamizado de pantalla. La mezcla se calentó hasta que la temperatura alcanzó 55-60° C. Se preparó una solución de hidróxido de sodio al 20%. El pH se ajustó con una solución de hidróxido de sodio al 20% a pH 5,5-6 para neutralizar el carbómero. El calor se apagó y la mezcla se enfrió a 45°C. El extracto de Maltodextrina (40%) hoja de Rubus Fruticosus (mora) (60%) se pre-mezcló en polimetacrilato de glicerilo. El extracto de Maltodextrina (40%) hoja de Rubus Fruticosus (mora) (60%), pasta de polimetacrilato de glicerilo se añadió al
10 recipiente con agitación. La viscosidad continuó disminuyendo a medida que se añadía. El pH se ajustó con una solución al 20% de hidróxido de sodio a pH 5,5-6,0. Se añadieron al vaso de precipitados el fenoxietanol (y) caprill glicol (y) ácido sórbico (la formulación C12 tenía fenoxietanol y benzoato de sodio) con agitación. El pH se ajustó con una solución al 20% de hidróxido de sodio a pH 5,5-6. Se realizó CS con agua. Se formó un gel.

15 E-2: se formó un gel estable y la fórmula pasó 13 semanas de estabilidad. La estabilidad se probó usando un agitador en T a 20 RPM durante dos semanas y cuatro semanas. Las muestras se mantuvieron a temperatura ambiente, 4° C, 40° C y 50° C. La muestra mantenida a 50° C se sacó de la prueba a las seis semanas y las otras muestras (temperatura ambiente, 4° C y 40° C) se leyeron a las ocho y 13 semanas. Se realizó una prueba de congelación/descongelación en tres ciclos. A medida que se añade más (40%) extracto de hoja de Rubus Fruticosus (mora) (60%), se debe añadir más carbómero.

20 C2: para C2, se siguió el mismo procedimiento con la excepción de que la goma de dehidroxantana se pre-humedeció con glicerina y se añadió lentamente al recipiente con agitación. El extracto de Maltodextrina (40%) de hoja de Rubus Fruticosus (mora) (60%) no se pre-humedeció con polimetacrilato de glicerilo. El conservante añadido fue fenoxietanol y benzoato de sodio.

25 C3: para C3 se siguió el mismo procedimiento, con la excepción de que después de añadir el agua al recipiente, se calentó hasta que la temperatura alcanzó los 55-60° C. Se añadieron lentamente metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa con agitación durante 30 minutos. El extracto de Maltodextrina (40%) de hoja de Rubus Fruticosus (mora) (60%) no se pre-humedeció con polimetacrilato de glicerilo. Fue rociado directamente al recipiente.

30 C4 y C5- Para C4 y C5, se siguió el mismo procedimiento con la excepción de que se añadieron posteriormente a la composición Poliacrilamida (y) Isoparafina C13-14 (y) Laureth-7.

35 C6: para C6, se siguió el mismo procedimiento con la excepción de que el poliacrilato de sodio (y) el polideceno hidrogenado se rociaron en el agua. La poliacrilamida (y) isoparafina C13-14 (y) Laureth-7 se añadieron posteriormente a la fórmula.

40 C7, C8 y C9: para C7, C8 y C9, se siguió el mismo procedimiento con la adición de goma de dehidroxantán prehumedecida en butilenglicol. Se continuó mezclando y se añadió lentamente silicato litio magnesio sodio. Se observó que a medida que se añadía más laponita a la composición, la consistencia se convirtió más en una pasta en lugar de convertirse en un gel).

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** El uso de una composición tópica que comprende una concentración de por lo menos 90 mg de extracto/ml de solución pero menos de 300 mg/ml de un extracto de hoja de *Rubus fruticosus*; y que comprende adicionalmente por lo menos un 1 por ciento en peso de carbómero en peso de la composición, en donde el extracto se produce mediante un método que tiene los siguientes pasos:
- 10 (a) adición a las hojas de mora de un extractante que contiene agua y etanol, en donde el extractante contiene etanol y agua en una proporción de 2:8 a 8:2 en peso; y
(b) extracción de las hojas de mora con el extractante durante hasta 72 horas a una temperatura de extracción en el intervalo de 80° C a 100° C,
- 15 para mejorar el crecimiento del cabello mediante la aplicación al cuero cabelludo, la piel, las pestañas, las cejas, la región del bigote o la región de la barba de un paciente.
- 20 **2.** El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición tópica comprende por lo menos 120 mg/ml y menos de 300 mg/ml de un extracto de hoja de *Rubus fruticosus*.
- 3.** El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la composición tópica comprende por lo menos 250 mg/ml y menos de 300 mg/ml de un extracto de hoja de *Rubus fruticosus*.
- 25 **4.** El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición tópica comprende además agentes para el cuidado de la piel que consisten de vitaminas, minerales, proteínas, péptidos, ácidos grasos, antioxidantes, agentes antiinflamatorios, agentes de oscurecimiento, extractos botánicos y mezclas de los mismos.