

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 912**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/34** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61K 8/67** (2006.01)

**A61Q 7/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2015 PCT/EP2015/080830**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16102489**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2015 E 15817833 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 3236919**

54 Título: **Combinación de derivado de ácido piridindicarboxílico particular y antioxidante**

30 Prioridad:

**22.12.2014 FR 1463104**

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

**26.05.2020**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)  
14, rue Royale  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**MICHELET, FRANÇOIS**

74 Agente/Representante:

**BERCIAL ARIAS, Cristina**

ES 2 762 912 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**

Combinación de derivado de ácido piridindicarboxílico particular y antioxidante

5 La presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende al menos un derivado de ácido piridindicarboxílico particular, o una sal del mismo, y al menos un antioxidante elegido entre baicalina, resveratrol, ectoína y palmitato de ascorbilo y también a esta composición para su uso en el procedimiento para inducir y/o estimular el crecimiento de fibras de queratina humana como el cabello y las pestañas y/o para frenar su pérdida.

10 La invención también se refiere a dicha composición para su uso en un procedimiento para tratar fibras humanas y/o el cuero cabelludo.

El crecimiento del cabello y su renovación están determinados principalmente por la actividad de los folículos capilares y su entorno matricial. Su actividad es cíclica y esencialmente comprende tres fases, a saber, la fase anágena, la fase

15 catágena y la fase telógena.

La fase anágena (fase activa o de crecimiento), que dura varios años y durante la cual los pelos se alargan, es seguida por una fase catágena muy corta y transitoria que dura unas pocas semanas y a continuación por una fase telógena o fase de reposo que dura unos pocos meses. Al final del período de descanso, los pelos se caen y comienza otro

20 ciclo nuevamente. Por lo tanto, la cabeza del cabello está experimentando una renovación constante y, de los aproximadamente 150.000 cabellos que forman una cabeza de cabello, aproximadamente el 10 % están en reposo y serán reemplazados en los próximos meses. La pérdida natural del cabello se puede estimar, en promedio, en unos pocos cientos de cabellos por día para un estado fisiológico normal. Este constante procedimiento de renovación física sufre un cambio natural durante el envejecimiento; los pelos se vuelven más finos y sus ciclos más cortos. Además,

25 varias causas pueden provocar una pérdida de cabello temporal o definitiva considerable. La pérdida de cabello, en particular la alopecia, se debe esencialmente a interrupciones en la renovación del cabello. Estas interrupciones conducen en una primera etapa a la aceleración de la frecuencia de los ciclos a expensas de la calidad de los pelos y luego de su cantidad. Se produce una miniaturización progresiva de los bulbos, junto con el aislamiento de estos bulbos mediante el engrosamiento gradual de la matriz de colágeno perifolicular y también de la vaina conectiva externa. La revascularización alrededor del folículo piloso se hace así más difícil ciclo tras ciclo. Los pelos retroceden y se miniaturizan hasta que no son más que un vello no pigmentado, y este fenómeno conduce a un adelgazamiento gradual de la cabeza. El número y el diámetro medio de los folículos capilares que constituyen la cabeza del cabello se ven afectados. Ciertas áreas se ven afectadas preferentemente, especialmente los lóbulos temporales o frontales en los hombres, y se observa alopecia difusa de la corona en las mujeres.

35 El término «alopecia» también cubre a toda una familia de enfermedades de los folículos capilares cuya consecuencia final es la pérdida de cabello definitiva parcial o general. Puede ser más particularmente un caso de alopecia androgénica. En un gran número de casos, la pérdida de cabello temprana ocurre en individuos genéticamente predispuestos, lo que se conoce como alopecia androcronogenética; esta forma de alopecia concierne especialmente a los hombres. Además, se sabe que ciertos factores, como el desequilibrio hormonal, el estrés fisiológico o la

45 La pérdida de la densidad del cabello y la pérdida del cabello a menudo provocan angustia en las personas afectadas, especialmente cuando aún son jóvenes.

Se conocen sustancias activas farmacológicas tales como el minoxidil, el latanoprost, el fluridil, la espirolactona y combinaciones de los mismos. Sin embargo, no permiten mantener una densidad del cabello totalmente satisfactoria y pueden tener efectos secundarios adversos.

50 Existen otros productos pertenecientes al campo de la cosmética. Entre estos, los ejemplos que pueden mencionarse incluyen Aminexil® y Stemoxydine®.

Sin embargo, los consumidores todavía están buscando productos más eficientes que no tengan efectos secundarios adversos y que retrasasen los procedimientos de «pérdida de densidad del cabello» o «pérdida excesiva del cabello».

60 El solicitante ha descubierto, de manera sorprendente y ventajosa, que la combinación de al menos un derivado de ácido piridindicarboxílico de fórmula (I) como se describe a continuación, o una sal del mismo, con al menos un antioxidante elegido entre heterósidos de flavonas, estilbenos polihidroxilados, derivados de ácido piridindicarboxílico y los ésteres de ácido ascórbico producen mejores efectos de imitación de la hipoxia en comparación con un derivado de fórmula (I) solo o su combinación con vitamina C.

Este derivado se describe especialmente en la solicitud de patente europea número 1 352 629. Un ejemplo de este derivado es vendido bajo el nombre comercial Stemoxydine® por la compañía L'Oreal.

Ventajosamente, la combinación de la invención permite obtener efectos mejorados en la cabeza de cabello, especialmente con respecto a la densidad del cabello, el diámetro o cualquier otro parámetro que mejore la calidad de la cabeza de cabello, en comparación con el uso de Stemoxydine® solo.

Por lo tanto, un objeto de la invención es una composición cosmética que comprende:

10 • uno o más derivados del ácido piridindicarboxílico de fórmula general (I) o una sal del mismo:



15 donde R1 y R2 representan, independientemente el uno del otro, OH, OR', -NH2, -NHR' o -NR'R'', y R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo C1-C18 insaturado o saturado lineal o ramificado, o un grupo arilo, este grupo alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, alcoxi, aciloxi, amino o alquilamino, o R' y R'' juntos representan un heterociclo, y

20 • uno o más antioxidantes elegidos entre baicalina, resveratrol, ectoína y palmitato de ascorbilo.

La presente invención también se refiere a la composición para usar en el procedimiento para tratar fibras de queratina humana y/o el cuero cabelludo, que comprende la aplicación de la composición según la invención a dichas fibras tales como el cabello y las pestañas, y/o el cuero cabelludo.

25 Un objeto de la invención es también la composición, para usar en el procedimiento para inducir y/o estimular el crecimiento de fibras de queratina humana tales como el cabello y las pestañas, y/o para frenar su pérdida, y en particular para tratar la alopecia androgénica.

30 Otros objetos, características, aspectos y ventajas de la invención surgirán aún más claramente con la lectura de la descripción y el ejemplo que sigue.

En el texto a continuación en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, los límites de un intervalo de valores están incluidos en ese intervalo, especialmente en las expresiones «entre» y «que varía entre».

35 Además, la expresión «al menos uno» utilizada en la presente descripción es equivalente a la expresión «uno o más».

Según la invención, la composición cosmética comprende:

40 • uno o más derivados del ácido piridindicarboxílico de fórmula general (I) o una sal del mismo:



como se definió anteriormente, y

45 • uno o más antioxidantes elegidos entre baicalina, resveratrol, ectoína y palmitato de ascorbilo.

El grupo alquilo C1-C18 es preferiblemente un grupo alquilo saturado o insaturado que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, terc-butilo, isopropilo o hexilo. El grupo alquilo puede contener al menos un doble enlace carbono-carbono o triple enlace carbono-carbono, por ejemplo -CH=CH2, -CH2-CH=CH-CH3 o -CH2-C≡CH.

50

Según la presente invención, el término «alcoxi» significa un grupo -O-R en el que R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> como se definió previamente.

El término «aciloxi» significa un grupo -O-CO-R en el que R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> como se definió previamente.

5

El término «alquilamino» significa un grupo -NH-R en el que R es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> como se definió previamente.

El grupo arilo puede representar el grupo fenilo o naftilo.

10 Cuando R' y R'' juntos representan un heterociclo, pueden representar un anillo de 4 a 7 átomos y mejor aún de 5 a 6 átomos, que comprende de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, S y N, este anillo posiblemente está saturado o insaturado. Los heterociclos que pueden mencionarse incluyen piperidina, morfolina, imidazol, pirazol, piperazina, pirrolidina y tiazolidina.

15 En particular, R' y R'' representan un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> y mejor aún C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi o aciloxi.

En la fórmula (I), R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan preferiblemente, independientemente entre sí, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-O-COCH<sub>3</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH y -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

20

En una realización particular, -COR<sub>1</sub> y -COR<sub>2</sub> están, respectivamente, en las posiciones 2 y 3, o 2 y 4, del núcleo de piridina. Sin embargo, pueden estar en las posiciones 2 y 5.

25 Según la invención, el término «sales del derivado de fórmula (I)» significa las sales minerales u orgánicas de un derivado de fórmula (I).

Como sales minerales que pueden usarse según la invención, pueden mencionarse las sales dobles de sodio o potasio y también el zinc (Zn<sup>2+</sup>), calcio (Ca<sup>2+</sup>), cobre (Cu<sup>2+</sup>), hierro (Fe<sup>2+</sup>), estroncio (Sr<sup>2+</sup>), sales de magnesio (Mg<sup>2+</sup>) o manganeso (Mn<sup>2+</sup>); hidróxidos, carbonatos y cloruros.

30

Las sales orgánicas que pueden usarse según la invención son, por ejemplo, las sales de trietanolamina, monoetanolamina, dietanolamina, hexadecilamina, N,N,N',N'-tetraquis(2-hidroxiopropil)etilendiamina y tris(hidroxiometil)aminometano.

35 A menos que se mencione lo contrario en la presente descripción, el uso de la expresión «derivado de ácido piridindicarboxílico» incluye el derivado en forma salificada o no salificada.

Los ejemplos de derivados del ácido piridindicarboxílico que pueden mencionarse especialmente incluyen:

- 40 - ácido 2,4-piridindicarboxílico o la sal de zinc o sodio del mismo,  
 - ácido 2,3-piridindicarboxílico o sus sales de zinc o sodio, 2,4-piridindicarboxilato de dimetilo,  
 - 2,3-piridindicarboxilato de dimetilo,  
 - 2,4-piridindicarboxilato de dietilo,  
 - 2,3-piridindicarboxilato de dietilo,  
 45 - 2,4-piridindicarboxilato de diisopropilo,  
 - 2,4-bis(n-propilamido)piridina (derivado de fórmula (I) con R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> que representan -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),  
 - 2,4-piridindicarboxilato de di(acetiloximetilo) (derivado de fórmula (I) con R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> que representan -O-CH<sub>2</sub>-O-COCH<sub>3</sub>),  
 - 2,5-piridindicarboxilato de dietilo,  
 - 2,5-piridindicarboxilato de dimetilo,  
 50 - 2,4-bis(2-hidroxiethylamido)piridina, y  
 - 2,4-bis(3-hidroxiethylamido)piridina.

Ventajosamente, el derivado de ácido piridindicarboxílico está en forma de éster de ácido piridindicarboxílico. El derivado particularmente preferido es el 2,4-piridindicarboxilato de dietilo. Se vende, por ejemplo, bajo el nombre  
 55 comercial Stemoxydine® por la compañía L'Oreal.

El(los) derivado(s) o una sal del mismo están presentes en una cantidad que preferiblemente varía del 0,1 % al 10 % en peso, mejor aún del 0,1 % al 8 % en peso y aún más preferiblemente del 0,5 % al 5 % en peso, en relación con el peso total de la composición.

60

Los antioxidantes utilizados en la composición según la presente invención se eligen entre baicalina, resveratrol, ectoína y palmitato de ascorbilo.

Los antioxidantes están presentes en una cantidad que preferiblemente varía del 0,1 % al 15 % en peso, aún mejor del 0,5 % al 10 % en peso y aún más preferiblemente del 0,7 % al 6 % en peso, en relación con el peso total de la composición.

5

La composición según la invención es preferiblemente acuosa y luego comprende agua en una concentración que varía preferiblemente del 5 % al 98 % en peso, especialmente del 20 % al 95 % en peso y aún mejor del 50 % al 95 % en peso, en relación con el peso total de la composición.

10 La composición también puede comprender uno o más solventes orgánicos que son líquidos a 25 °C y  $1,013 \times 10^5$  Pa y que son especialmente hidrosolubles, tales como alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, especialmente monoalcoholes alifáticos o aromáticos C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> y polioles y éteres de poliol C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, que pueden usarse solos o como una mezcla con agua. Ventajosamente, el disolvente orgánico puede elegirse entre etanol, isopropanol y propilenglicol, y mezclas de los mismos.

15

La composición de la invención es preferiblemente una composición destinada a uso cosmético en aplicación tópica sobre la piel y las fibras de queratina, y más especialmente sobre el cuero cabelludo, el cabello y las pestañas.

Según el procedimiento de aplicación, esta composición puede estar en cualquier forma galénica normalmente utilizada en cosméticos, como una loción, suero, leche, crema G/A o A/G, gel, ungüento, pomada, polvo, bálsamo, parche, almohadilla impregnada, jabón, barra o espuma.

Para la aplicación tópica en la piel, incluido el cuero cabelludo, la composición puede estar especialmente en forma de una disolución o suspensión acuosa, alcohólica o acuosa-alcohólica, una suspensión o solución oleosa, una emulsión o dispersión de consistencia líquida o semilíquida obtenida dispersando una fase grasa en una fase acuosa (G/A) o viceversa (A/G), una dispersión o emulsión de consistencia blanda, un gel acuoso o acuoso-alcohólico u oleoso (anhidro), un polvo suelto o compacto para puede usarse tal cual o para incorporarse a un medio fisiológicamente aceptable (excipiente), o alternativamente microcápsulas o micropartículas, o dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

25

También es posible imaginar una composición en forma de espuma o, alternativamente, en forma de una composición de aerosol que también comprende un propelente presurizado.

En particular, la composición para la aplicación en el cuero cabelludo o el cabello puede estar en forma de una loción para el cuidado del cabello, por ejemplo, para una aplicación diaria o dos veces por semana, un champú o un acondicionador para el cabello, en particular para una aplicación dos veces por semana o semanalmente, un jabón líquido o sólido para limpiar el cuero cabelludo para la aplicación diaria, un producto para dar forma al peinado (laca, producto para peinar, gel para peinar), una máscara de tratamiento, una crema o un gel espumoso para limpiar el cabello. También puede tener la forma de un tinte para el cabello o una máscara para aplicar con brocha o peine.

30

Según una realización particular, la composición está en forma de una crema o loción para el cabello, un champú, un acondicionador para el cabello, una máscara para el cabello o una máscara para las pestañas.

La composición según la invención también puede contener adyuvantes que son comunes en cosmética, que se usan convencionalmente en una cantidad que varía del 0,01 % al 20 % y mejor aún del 0,1 % al 10 % del peso total de la composición.

35

La presente invención también se refiere a un procedimiento cosmético para tratar fibras de queratina humana y/o el cuero cabelludo, que comprende la aplicación de una composición según la invención a las fibras y/o el cuero cabelludo, y más particularmente el cabello, las pestañas y/o el cuero cabelludo.

40

En particular, el procedimiento comprende las etapas de aplicar una composición según con la invención al cuero cabelludo y/o las fibras y un enjuague opcional. En el caso del enjuague, el tiempo de aplicación de la composición puede variar de 1 minuto a 30 minutos.

45

Preferentemente, la composición cosmética según la invención no se enjuaga.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención.

60 Ejemplos

Se siguió el siguiente protocolo: las pruebas se realizaron en queratinocitos humanos en cultivo, sembrados en placas

de 48 pocillos de la marca Greiner, recubiertas con colágeno bovino I.

Las placas se prepararon según el siguiente procedimiento: la disolución de colágeno bovino I a 0,1 mg/ml se preparó por dilución en solución salina tamponada con fosfato (PBS) de la disolución de colágeno bovino I vendida por la  
5 compañía Life Technologies. Cada pocillo se sumergió con 1 ml de esta dilución, que se dejó en el fondo de los pocillos durante 1 hora a 37 °C. Al final de la incubación, la disolución de colágeno se eliminó y los pocillos se enjuagaron dos veces con 1 ml de PBS. Las placas se almacenaron a continuación a 4 °C hasta el momento de su uso.

Las pruebas se realizan utilizando queratinocitos humanos primarios a una velocidad de 23.800 células/cm<sup>2</sup> de pozos  
10 recubiertos con colágeno bovino I como se explicó anteriormente, seguido de cultivo durante 72 horas en presencia de 500 µl de medio KGM vendido por la compañía Lonza, suplementado con:

- 0,1 % en peso de la mezcla de sulfato de gentamicina/anfotericina vendida bajo la marca comercial GA-1000 por la compañía Lonza (CC-3101/CC-4131),
- 15 - 0,4 % en peso de extracto de glándula pituitaria bovina vendido bajo la marca comercial BPE por la compañía Lonza,
- 0,1 % en peso de insulina vendida bajo la marca comercial insulina por la compañía Lonza,
- 0,1 % en peso de hidrocortisona y
- 0,1 % en peso de factor de crecimiento epidérmico (o EGF humano recombinante vendido bajo la marca comercial Factor de crecimiento epidérmico por la compañía Lonza), a 37 °C bajo una atmósfera saturada de agua y que contiene  
20 5 % de CO<sub>2</sub>.

Luego, las células se trataron con los diversos compuestos (Stemoxydine, vitamina C, resveratrol, baicalina, ectoína, palmitato de ascorbilo y mezclas de los mismos con Stemoxydine) en concentraciones que van hasta la concentración  
25 no citotóxica más alta, durante 72 horas bajo normoxia (21 % de oxígeno).

Después de este cultivo y tratamiento, los cultivos celulares se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (o PBS) y luego se lisaron usando un tampón de lisis propuesto en el kit del proveedor Qiagen. Luego se extrajeron los  
30 ARN utilizando el kit de aislamiento RNeasy y la estación de trabajo robótica Qiacube, ambos vendidos por la compañía Qiagen, según las instrucciones del fabricante.

La cantidad y la calidad de los ARN se controlaron con el bioanalizador LabChip® GX de Perkin-Elmer antes de realizar la transcripción inversa (RT) con el kit Qiagen y según las recomendaciones del proveedor (kit de transcripción inversa  
35 QuantiTect). El ADNc obtenido después de la RT se amplificó por PCR cuantitativa en tiempo real usando un kit específico vendido bajo la marca comercial LightCycler® 480 SYBR Green Master Mix por la compañía Roche (Cat. N.º 14123920) y un termociclador LC480 (Roche). Las PCR se realizaron por triplicado (n=3). La información relacionada con los cebadores utilizados se presenta a continuación.

El cebado se realizó usando cebadores estándar específicos vendidos por la compañía Qiagen, cuyas referencias son  
40 BNIP3/QT00024178/Hs\_BNIP3-1-SG Quantitect Assay Primer; CA9/QT00011697/ Hs\_CA9-1-SG Quantitect Assay Primer; EGNL3/QT00025900/ Hs\_EGNL3-1-SG Quantitect Assay Primer; RPL13A/QT00089915/ Hs\_RPL13A-1-SG Quantitect Assay Primer y la sonda fluorescente de marca SYBR Green vendida por la compañía especificada anteriormente.

La PCR se realizó en tres fases:

- 45 - fase de desnaturalización durante 10 minutos a 95 °C,
- fase de amplificación que consiste en 45 ciclos que comprenden:
  - 50 una etapa de desnaturalización durante 30 segundos a 95 °C
  - una etapa de hibridación durante 30 segundos a 60 °C, y
  - una etapa de alargamiento a 72 °C durante 30 segundos,
- fase de fusión para garantizar la calidad de las hibridaciones.

55 La incorporación de SYBR Green en el ADN amplificado se midió continuamente durante los ciclos de amplificación. Estas mediciones permiten obtener curvas de intensidad de fluorescencia en función de los ciclos de PCR y, por lo tanto, evaluar la expresión relativa de cada marcador a partir de los umbrales de ciclo (Ct), correspondientes al número de ciclos necesarios para detectar adecuadamente un nivel de fluorescencia. Para cada marcador y para cada condición, el valor de la expresión relativa (RE) se normalizó en relación con la expresión del gen de referencia RPL13.

60 La expresión de cada gen se normaliza por la del «gen de referencia estable» (o «gen de mantenimiento» RPL13A, gen ribosómico). Los resultados («cambio de plegamiento» (Fc)) se expresan en relación con el control.

Los genes utilizados son sensibles a la hipoxia (vía de señalización alfa HIF-1) y se recopilan en la Tabla 1 a continuación.

5

Tabla 1

Nombre	Abreviatura	Número de incorporación	Función
Anhidrasa carbónica IX	CA9	NM_001216	Regulación del pH intracelular
BCL2/adenovirus E1B 19 kDa-proteína interactuante	BNIP3	NM_004052	Control de la apoptosis celular
Prolil hidroxilasa	EGLN3 (o Egg-laying nine homolog 3, o PHD3)	NM_022073	Hidroxilación de colágeno y HIF-1alpha
Proteína ribosómica L13	RPL13	NM_000977	Gen de referencia

Se usaron tres genes sensibles a la hipoxia (BNIP3, EGLN3 y CA9) en los ejemplos siguientes. Se realizaron tres pruebas según el protocolo descrito anteriormente para cada gen y para cada compuesto o combinación. Los resultados se expresan en función de la expresión del gen de referencia RPL13 (control) (1,00) y se indican en las tablas a continuación, la media y la desviación estándar se indican entre paréntesis.

10

Ejemplo 1 (comparativo): Efecto de Stemoxydine solo o combinado con vitamina C en la expresión de una selección de genes en relación con los efectos descritos de la hipoxia.

15

Tabla 2

Gen	Vitamina C 100 µm	Vitamina C 10 µm	Stemoxydine 300 µm	Control
BNIP3	0,98/1,32/1,07 (1,12 ± 0,18)	1,02/1,13/0,89 (1,01 ± 0,12)	1,51/1,65/2,13 (1,76 ± 0,32)	1 ± 0
EGLN3	1,05/1,51/1,16 (1,24 ± 0,24)	0,92/1,41/0,89 (1,07 ± 0,29)	2,15/2,09/3,56 (2,60 ± 0,83)	1 ± 0
CA9	1,43/1,51/0,74 (1,22 ± 0,42)	1,19/1,43/0,43 (1,02 ± 0,52)	3,87/3,86/5,86 (4,53 ± 1,15)	1 ± 0

Gen	Vitamina C 100 µm + Stemoxydine 300 µm	Vitamina C 10 µm + Stemoxydine 300 µm
BNIP3	1,72/1,98/2,3 (2 ± 0,23)	1,63/1,9/2 (1,84 ± 0,19)
EGLN3	3,01/3,35/4,33 (3,56 ± 0,68)	2,15/2,64/2,43 (2,40 ± 0,24)
CA9	6,39/6,74/8,13 (7,09 ± 0,92)	5,33/4,8/4,93 (5,02 ± 0,28)

Ejemplo 2 (invención): Efecto de Stemoxydine solo o combinado con resveratrol en la expresión de una selección de genes en relación con los efectos descritos de la hipoxia.

5

Tabla 3

Genes	Resveratrol 1 µm	Resveratrol 0,3 µm	Stemoxydine 300 µm	Control
BNIP3	1,10/2,35/2,57 (2,01 ± 0,79)	1,05/1,53/1,21 (1,26 ± 0,24)	1,51/1,65/2,13 (1,76 ± 0,32)	1 ± 0
EGLN3	1,62/4,65/4,69 (3,65 ± 1,76)	1,31/2,36/2,10 (1,92 ± 0,55)	2,15/2,09/3,56 (2,60 ± 0,83)	1 ± 0
CA9	2,34/1,97/1,75 (2,02 ± 0,33)	1,82/1,75/1,31 (1,63 ± 0,28)	3,87/3,86/5,86 (4,53 ± 1,15)	1 ± 0

Genes	Resveratrol 1 µm + Stemoxydine 300 µm	Resveratrol 0,3 µm + Stemoxydine 300 µm
BNIP3	2,28/4,68/7,23 (4,73 ± 2,48)	1,9/2,21/3,39 (2,5 ± 0,79)
EGLN3	5,04/13,13/13,18 (10,45 ± 4,69)	4,68/5,46/11,53 (7,22 ± 3,75)
CA9	8,99/10,87/10,38 (10,08 ± 0,98)	9,98/7,96/11 (9,65 ± 1,55)

Los resultados muestran un efecto sinérgico en la expresión de los genes BNIP3, EGLN3 y CA9 cuando Stemoxydine se combina con el resveratrol. Además, estos efectos son mayores que los de la combinación de Stemoxydine + 10 vitamina C.

Ejemplo 3 (invención): Efecto de Stemoxydine solo o combinado con baicalina en la expresión de una selección de genes en relación con los efectos descritos de la hipoxia.

15

Tabla 4

Gen	Baicalina 30 µm	Baicalina 3 µm	Stemoxydine 300 µm	Control
BNIP3	1,14/1,41/1,15 (1,23 ± 0,15)	0,99/1,27/1,06 (1,11 ± 0,15)	1,51/1,65/2,13 (1,76 ± 0,32)	1 ± 0
EGLN3	1,70/2,47/2,03 (2,07 ± 0,39)	1,00/1,33/1,25 (1,19 ± 0,17)	2,15/2,09/3,56 (2,60 ± 0,83)	1 ± 0
CA9	1,06/1,07/0,6 (0,91 ± 0,27)	1,27/1,18/0,74 (1,06 ± 0,28)	3,87/3,86/5,86 (4,53 ± 1,15)	1 ± 0

Gen	Baicalina 30 µm + Stemoxydine 300 µm	Baicalina 3 µm + Stemoxydine 300 µm
BNIP3	2,10/2,19/2,07 (2,12 ± 0,06)	2,10/1,99/2,77 (2,29 ± 0,42)
EGLN3	5,94/8,65/5,87 (6,82 ± 1,59)	4,61/3,88/6,21 (4,90 ± 1,19)

## ES 2 762 912 T3

CA9	8,25/7,95/7,71 (7,97 ± 0,27)	8,89/6,75/9,23 (8,29 ± 1,34)
-----	---------------------------------	---------------------------------

Los resultados muestran un efecto sinérgico en la expresión de los genes BNIP3, EGLN3 y CA9 cuando Stemoxydine se combina con la baicalina. Además, estos efectos son mayores que los de la combinación de Stemoxydine + vitamina C.

5

Ejemplo 4 (invención): Efecto de Stemoxydine solo o combinado con palmitato de ascorbilo en la expresión de una selección de genes en relación con los efectos descritos de la hipoxia.

Tabla 5

10

Gen	Palmitato de ascorbilo 30 µm	Palmitato de ascorbilo 10 µm	Stemoxydine 300 µm	Control
BNIP3	1,04/1,6/0,81 (1,15 ± 0,41)	1,01/1,35/0,95 (1,10 ± 0,22)	1,51/1,65/2,13 (1,76 ± 0,32)	1 ± 0
EGLN3	1,02/2,04/0,43 (1,16 ± 0,81)	1,4/1,78/0,87 (1,35 ± 0,46)	2,15/2,09/3,56 (2,60 ± 0,83)	1 ± 0
CA9	1,09/1,73/0,14 (0,99 ± 0,80)	1,65/2,00/1,25 (1,63 ± 0,38)	3,87/3,86/5,86 (4,53 ± 1,15)	1 ± 0

Gen	Palmitato de ascorbilo 30 µm + Stemoxydine 300 µm	Palmitato de ascorbilo 10 µm + Stemoxydine 300 µm
BNIP3	2,21/2,51/2,34 (2,35 ± 0,15)	2,42/2,25/2,50 (2,39 ± 0,13)
EGLN3	4,05/3,93/3,50 (3,83 ± 0,29)	5,42/3,77/4,82 (4,67 ± 0,84)
CA9	8,23/8,21/6,56 (7,67 ± 0,96)	9,42/8,36/11,14 (9,64 ± 1,40)

Los resultados muestran un efecto sinérgico en la expresión de los genes BNIP3, EGLN3 y CA9 cuando Stemoxydine se combina con palmitato de ascorbilo. Estos efectos son mayores en todos los aspectos que los de la combinación de Stemoxydine + vitamina C.

15

Ejemplo 5 (invención): Efecto de Stemoxydine solo o combinado con ectoína en la expresión de una selección de genes en relación con los efectos descritos de la hipoxia.

20

Tabla 6

Gen	Ectoína 300 µm	Ectoína 100 µm	Stemoxydine 300 µm	Control
BNIP3	1,40/1,79/1,66 (1,62 ± 0,2)	1,31/1,77/1,77 (1,62 ± 0,27)	1,51/1,65/2,13 (1,76 ± 0,32)	1 ± 0
EGLN3	2,07/2,82/2,97 (2,62 ± 0,48)	2,48/2,76/3,46 (2,90 ± 0,50)	2,15/2,09/3,56 (2,60 ± 0,83)	1 ± 0
CA9	2,23/2,54/2,93 (2,57 ± 0,35)	2,73/2,55/3,74 (3,01 ± 0,64)	3,87/3,86/5,86 (4,53 ± 1,15)	1 ± 0

Gen	Ectoína 300 µm + Stemoxydine 300 µm	Ectoína 100 µm + Stemoxydine 300 µm
BNIP3	2,30/2,56/2,98 (2,61 ± 0,34)	2,20/2,37/2,65 (2,41 ± 0,23)
EGLN3	3,88/3,51/4,01 (3,80 ± 0,26)	5,03/3,56/4,18 (4,25 ± 0,74)
CA9	6,86/5,86/7,27 (6,66 ± 0,73)	8,38/5,87/7,56 (7,27 ± 1,28)

Los resultados muestran un efecto sinérgico en la expresión de los genes BNIP3, EGLN3 y CA9 cuando Stemoxydine se combina con ectoína.

5

Las composiciones de la invención pueden usarse, por ejemplo, como una loción aplicada a una tasa de 1 ml de loción sobre el cuero cabelludo, con una frecuencia de una a dos veces por día. Las composiciones que se describen a continuación también pueden espesarse usando un polímero espesante.

10 Ejemplo 6: ejemplo de loción

- 2,4-piridindicarboxilato de dietilo, de 0,5 g a 5 g
- Resveratrol 0,2 g
- Propilenglicol 10,0 g
- Alcohol isopropílico qs 100,0 g

Ejemplo 7: ejemplo de loción

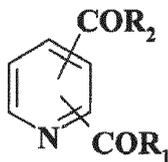
- 2,4-piridindicarboxilato de dietilo, de 0,5 g a 5 g
- Palmitato de ascorbilo 2g
- Propilenglicol 10,0 g
- Alcohol isopropílico qs 100,0 g

15

## REIVINDICACIONES

1. Una composición cosmética que comprende:

5 • uno o más derivados del ácido piridindicarboxílico de fórmula general (I) o una sal del mismo:



10 donde R1 y R2 representan, independientemente el uno del otro, OH, OR', -NH<sub>2</sub>, -NHR' o -NR'R'', y R' y R'' representan, independientemente el uno del otro, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> insaturado o saturado lineal o ramificado, o un grupo arilo, este grupo alquilo o arilo está opcionalmente sustituido con un grupo OH, alcoxi, aciloxi, amino o alquilamino, o R' y R» juntos representan un heterociclo, y

15 • uno o más antioxidantes elegidos entre baicalina, resveratrol, ectoína y palmitato de ascorbilo y mezclas de los mismos.

2. Composición cosmética según la reivindicación 1, **caracterizada porque** R1 y R2 representan, independientemente entre sí, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-O-COCH<sub>3</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH y -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>.

20 3. Composición cosmética según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada porque** -COR<sub>1</sub> y -COR<sub>2</sub> están, respectivamente, en las posiciones 2 y 3, o 2 y 4, del núcleo de piridina.

4. Composición cosmética según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la sal del derivado de fórmula (I) es una sal elegida de entre la sal doble de sodio o potasio, las sales de zinc (Zn<sup>2+</sup>), calcio (Ca<sup>2+</sup>), cobre (Cu<sup>2+</sup>), (Fe<sup>2+</sup>), estroncio (Sr<sup>2+</sup>), magnesio (Mg<sup>2+</sup>) o manganeso (Mn<sup>2+</sup>), las sales de trietanolamina, monoetanolamina, dietanolamina, hexadecilamina, N,N,N',N'-tetraquis(2-hidroxiopropil)etilendiamina y tris(hidroximetil)aminometano, hidróxidos, carbonatos y cloruros.

30 5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el derivado de ácido piridindicarboxílico se elige de entre:

- ácido 2,4-piridindicarboxílico o la sal de zinc o sodio del mismo,
- ácido 2,3-piridindicarboxílico o la sal de zinc o sodio del mismo,
- 35 - 2,4-piridindicarboxilato de dimetilo,
- 2,3-piridindicarboxilato de dimetilo,
- 2,4-piridindicarboxilato de dietilo,
- 2,3-piridindicarboxilato de dietilo,
- 2,4-piridindicarboxilato de diisopropilo,
- 40 - 2,4-bis(n-propilamido)piridina,
- di(acetiloximetil) 2,4-piridindicarboxilato,
- 2,5-piridindicarboxilato de dietilo,
- 2,5-piridindicarboxilato de dimetilo,
- 2,4-bis(2-hidroxietilamido)piridina, y
- 45 - 2,4-bis(3-hidroxiopropilamido)piridina.

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el derivado está en forma de éster.

50 7. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el derivado es el 2,4-piridindicarboxilato de dietilo.

8. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** el(los) derivado(s) o una sal del mismo están presentes en una cantidad que varía del 0,1 % al 10 % en peso, preferiblemente del 0,1 % al 55 8 % en peso y mejor aún del 0,5 % a 5% en peso, en relación con el peso total de la composición.

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** los antioxidantes están presentes en una cantidad que varía del 0,1 % al 15 % en peso, preferiblemente del 0,5 % al 10 % en peso y aún mejor del 0,7 % al 6 % en peso, en relación con el peso total de la composición.
- 5 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el procedimiento para tratar fibras humanas y/o el cuero cabelludo.
11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el procedimiento para inducir y/o estimular el crecimiento de fibras de queratina humana tales como el cabello y las pestañas y/o para frenar su pérdida.
- 10 12. Composición según la reivindicación 11, para su uso en el procedimiento para tratar la alopecia androgénica.