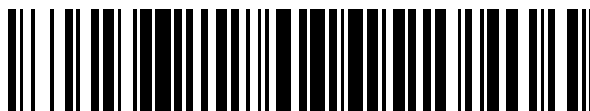


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 900**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34 (2006.01)

A61Q 7/02 (2006.01)

A61Q 13/00 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2015 PCT/FR2015/050283**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15118272**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2015 E 15707703 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3102178**

54 Título: **Nueva utilización de compuestos de perfumería contra el rebrote de pelo**

30 Prioridad:

06.02.2014 FR 1450922

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.08.2020

73 Titular/es:

**ROBERTET S.A. (100.0%)
37, Avenue Sidi Brahim
06130 Grasse, FR**

72 Inventor/es:

PEGARD, ANTHONY

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 780 900 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

Nueva utilización de compuestos de perfumería contra el rebrote de pelo

5 La presente invención tiene por objeto la utilización cosmética no terapéutica de una combinación sinérgica, de una composición cosmética o de una formulación cosmética para disminuir el rebrote del pelo en los mamíferos, preferentemente tras la depilación.

10 En el ser humano, se busca suprimir o reducir el rebrote del pelo en diferentes partes del cuerpo por razones esencialmente estéticas.

Se han utilizado diversos procedimientos para eliminar el pelo no deseado, incluidos el afeitado, la electrólisis, las cremas o lociones depilatorias, la depilación con cera, la depilación y los antiandrógenos terapéuticos.

15 Estos procedimientos clásicos adolecen generalmente de inconvenientes que les están asociados. El afeitado, por ejemplo, puede provocar cortes y rasguños, y puede dejar la percepción de un aumento de la tasa de rebrote del pelo. La electrólisis, por otro lado, permite conservar la zona tratada sin pelo durante largos períodos de tiempo, pero puede ser costosa, dolorosa y a veces deja cicatrices. Las cremas depilatorias, aunque muy eficaces, no se recomiendan generalmente para una utilización frecuente debido a su potencial de irritación
20 elevado. La depilación con cera y la depilación pueden causar dolor, molestia y una mala eliminación del pelo de tamaño corto. Por último, los antiandrógenos -que se han utilizado para tratar el hirsutismo femenino- pueden tener unos efectos secundarios no deseados. La solicitud de patente JP2005-105287 describe una composición que comprende dos alcoholes sesquiterpénicos (nerolidol y farnesol), utilizada para suprimir el rebrote del pelo. La solicitud de patente JPH0881336 describe un extracto bruto de plantas, incluyendo la madera de sándalo,
25 para luchar contra el rebrote del pelo. La solicitud de patente JPH11106321 describe la utilización de un extracto de plantas, incluyendo el jengibre, para luchar contra el rebrote del pelo. De manera sorprendente, se ha descubierto que la combinación sinérgica de cuatro a siete alcoholes terpénicos y que comprende cuatro alcoholes sesquiterpénicos conduce a una acción sinérgica contra el rebrote del pelo en particular tras la depilación.

30 La invención tiene por objeto la utilización cosmética no terapéutica

- de una combinación sinérgica de cuatro a siete alcoholes terpénicos y que comprende los cuatro
35 alcoholes sesquiterpénicos siguientes: cedrenol, cedrol, nerolidol y bisabolol α , o
- de una composición cosmética que comprende por lo menos 0,5 ppm de cedrenol, por lo menos 2 ppm de cedrol, por lo menos 5 ppm de nerolidol y por lo menos 2,5 ppm de bisabolol α , con respecto al peso total de la composición, comprendiendo dicha composición por lo menos otro compuesto, seleccionado en particular de entre los compuestos olorosos, los antioxidantes y/o los disolventes orgánicos, o
40
- de una formulación cosmética que comprende una combinación sinérgica o una composición cosmética tales como las definidas anteriormente y que comprende además un excipiente farmacéutica y dermatológicamente aceptable

45 para disminuir el rebrote del pelo, preferentemente tras la depilación.

Los alcoholes terpénicos de la combinación sinérgica según la invención se seleccionan de entre los alcoholes monoterpénicos, sesquiterpénicos o diterpénicos; son unos compuestos que comprenden una unidad de isopreno y que se pueden clasificar en base al número de unidades isoprenoides que contienen. Los alcoholes
50 monoterpénicos están constituidos así por dos unidades de isopreno (C10), los alcoholes sesquiterpénicos por tres (C15) y los alcoholes diterpénicos por cuatro (C20). Los alcoholes terpénicos se definen en particular como una clase de compuestos orgánicos presentes en los extractos utilizados en perfumería, como los aceites esenciales, los concretos, los resinoides, los absolutos, los extractos de CO2 supercríticos o sintetizados por vía química y utilizados como ingredientes de perfumes, aromas o medicamentos.

55 Entre los alcoholes terpénicos utilizados puros o contenidos en unos extractos naturales, se encuentra el cedrenol, los cedroles, el geraniol, el nerolidol, los bisabololes, el citronelol, el nerol, el terpineol, el linalol, el mentol, el pulegol, el carveol, el pinocamfeol, el mircenol, el isopulegol, el farnesol, el lanceol, los santaloles, el vetiverol, el viridiflorol, el valerianol, los tumeroles, el pachulol, el occidol, el nootkatol, el jinkoh eremol, el hanamiol, el guaicol, el germacradienol, el fokienol, los eudesmoles, los cadinoles, o un isómero óptico o estérico de estas moléculas.
60

La combinación sinérgica según la invención puede comprender 5% de cedrenol, 20% de cedrol, 50% de nerolidol y 25% de bisabolol α , estando los porcentajes expresados en peso con respecto al peso total de la
65 combinación sinérgica.

En otra forma de realización, la combinación sinérgica según la invención comprende cedrenol, cedrol, nerolidol, bisabolol α , geraniol, nerol y citronelol.

5 De manera particular, la combinación sinérgica según la invención comprende 3,3% de cedrenol, 13,1% de cedrol, 32,8% de nerolidol, 16,4% de bisabolol α , 16,4% de geraniol, 16,4 % nerol y 1,6% citronelol.

10 Para la utilización cosmética no terapéutica tal como la descrita anteriormente, se puede utilizar asimismo una composición cosmética que comprende por lo menos 0,5 ppm de cedrenol, por lo menos 2 ppm de cedrol, por lo menos 5 ppm de nerolidol y por lo menos 2,5 ppm de bisabolol α , con respecto al peso total de la composición, comprendiendo dicha composición por lo menos otro compuesto, seleccionado en particular de entre los compuestos olorosos, los antioxidantes y/o los disolventes orgánicos.

15 Los compuestos olorosos son bien conocidos por el experto en la materia en el campo de la cosmetología. Estos compuestos están presentes en una variedad de clases químicas, pero generalmente son unos compuestos volátiles e insolubles en agua. Estos compuestos olorosos se encuentran en unos extractos vegetales tales como unos aceites esenciales, unos absolutos, unos resinoides, unos extractos de CO₂ o son unos productos de síntesis. Estos compuestos están presentes en la composición en una cantidad suficiente para proporcionar un olor agradable que puede ser percibido por un consumidor.

20 Los disolventes orgánicos susceptibles de ser utilizados también son bien conocidos por el experto en la materia. Se pueden citar a título de ejemplos el DPG (dipropilenglicol), el etanol, el miristato de isopropilo, el benzoil benzoato, el trietil citrato o el dietil ftalato.

25 El (los) antioxidante(s) susceptible(s) de ser utilizado(s) es (son) también bien conocido(s) por el experto en la materia; se pueden citar a título de ejemplos, el tocoferol, el hidroxitolueno butilado (BHT) o el ácido 3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirán-2-carboxílico (Trolox®).

30 En una forma de realización particular de la invención, la composición cosmética comprende 400 ppm al 100% de la combinación sinérgica, con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre 1% y 35%.

35 Según otra forma de realización de la invención, la composición cosmética comprende por lo menos 30,5% en peso de la combinación de alcoholes terpénicos que contienen en una forma de realización particular 3,3% de cedrenol, 13,1% de cedrol, 32,8% de nerolidol, 16,4% de bisabolol α , 16,4% de geraniol, 16,4% de nerol y 1,6% de citronelol.

40 Para la utilización cosmética no terapéutica como tal como la descrita anteriormente, se puede utilizar asimismo una formulación cosmética que comprende una combinación sinérgica o una composición cosmética tales como las descritas anteriormente y que comprenden además un excipiente farmacéutica y dermatológicamente aceptable.

Los excipientes farmacéutica, dermatológica o cosméticamente aceptables son bien conocidos por el experto en la materia.

45 La formulación cosmética según la presente invención puede ser, por ejemplo, un producto cosmético o dermatológico, en forma de una pomada, una loción, una espuma, una crema, un gel, un bálsamo, una solución, una emulsión de aceite en agua o agua en aceite, un ungüento, un aceite corporal, etc. La formulación cosmética también se puede presentar en forma de una preparación de afeitado o de una loción para después del afeitado.

50 La formulación cosmética según la presente invención también puede tener la forma de una loción o una solución en la que la composición según la invención está en forma encapsulada. La composición según la invención puede ser incorporada en unos vectores de tipo liposomas, glicoesferas, ciclodextrinas, en quilomicrones, macropartículas, micropartículas, nanopartículas, así como las macrocápsulas, microcápsulas y nanocápsulas y también estar absorbidos en unos polímeros orgánicos en polvo, los talcos, bentonitas y otros soportes minerales.

55 La formulación cosmética según la presente invención puede tener la forma de un gel que comprende unos excipientes apropiados tales como los ésteres de celulosa u otros agentes gelificantes, tales como el carbopol, el sepinov (poliacrilato), la goma guar, etc.

60 La formulación cosmética según la invención comprende entre 0,1% y 20% de la composición cosmética según la invención.

65 En otro aspecto de la invención, la formulación cosmética según la invención comprende entre 0,4 ppm y 10%, preferentemente entre 0,1% y 3%, y más preferentemente entre 0,1% y 1,5%, de la combinación según la invención, o entre 0,1% y 10% de la composición cosmética según la invención, preferentemente entre 0,1% y 3%, y más preferentemente entre 0,1% y 1,5%, estando los porcentajes expresados en peso con respecto al peso total de formulación cosmética

En una forma de realización particular de la invención, la formulación cosmética es así una leche que comprende 1% de una composición cosmética que comprende una combinación de alcoholes terpénicos según la invención y unos disolventes, por ejemplo el DPG, el etanol, el miristato de isopropilo, el benzoil benzoato, el trietil citrato o el dietil ftalato.

La formulación cosmética puede comprender eventualmente unos componentes que favorecen la penetración de los alcoholes terpénicos. Unos ejemplos de promotores de penetración comprenden la urea, el polioxietileno (por ejemplo, Brij-30 y laureth-4), 3-hidroxi-3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrieno, ácidos grasos cis (por ejemplo, el ácido oleico, el ácido palmitoleico), la acetona, el laurocapramo, el dimetilsulfóxido, la 2-pirrolidona, el alcohol oleico, el glicerol-3-estearato, el propan-2-ol, éster del ácido mirístico de isopropilo, el colesterol y el propilenglicol.

Se puede añadir un activador de penetración, por ejemplo, en unas concentraciones de 0,1% a 20%, preferentemente de 0,5% a 5% en peso.

La formulación cosmética según la presente invención puede contener también unos aditivos o unos adyuvantes habituales en cosmetología, como por ejemplo unos agentes antimicrobianos, pero también unos lípidos de extracción o de síntesis, unos polímeros gelificantes y viscosificantes, unos tensioactivos y unos emulsionantes, unos principios activos hidrosolubles o liposolubles, unos extractos de plantas, unos extractos tisulares, unos extractos marinos, unos activos de síntesis.

La formulación cosmética según la presente invención puede comprender también otros principios activos complementarios seleccionados por su acción, por ejemplo por el efecto adelgazante, el efecto anticelulítico, el efecto reafirmante, el efecto hidratante, el efecto antiedad, el efecto tensor, el efecto antiarrugas, la actividad quelante, la actividad complejante y secuestrante, el efecto antiojeras, el efecto antienrojecimiento, la actividad emoliente, la actividad depilatoria, la actividad que participa en el mantenimiento del óvalo de la cara, la nutrición celular, la respiración celular, la actividad anti-rebote o la tonicidad cutánea.

Cuando la formulación cosmética según la presente invención contiene unos principios activos complementarios, estos están presentes generalmente en una concentración suficientemente elevada para que puedan ejercer su actividad.

Las formulaciones cosméticas según la presente invención se utilizan preferentemente diariamente y se aplican una o varias veces al día.

De manera particular y según uno de los aspectos de la invención, la utilización cosmética no terapéutica corresponde a la utilización de una formulación cosmética que comprende entre 0,1% y 10% de la combinación sinérgica según la invención, preferentemente entre 0,1 y 3% y preferentemente 1%, estando los porcentajes expresados con respecto al peso total de la formulación cosmética.

La invención tiene asimismo por objeto un procedimiento para reducir el rebrote del pelo que comprende la selección de una zona de la piel en la que se busca la reducción del rebrote del pelo, y la aplicación sobre dicha zona de una formulación cosmética o de una composición cosmética tal como la descrita anteriormente en cantidad suficiente para reducir el rebrote del pelo.

La zona de la piel puede estar situada en particular en la cara, las piernas, el pubis, el torso, los brazos o las axilas.

Esta utilización puede ser repetida hasta la obtención de un resultado aceptable por el usuario.

Las formulaciones según la presente invención son muy bien toleradas, no presentan ninguna toxicidad y su aplicación sobre la piel, durante períodos de tiempo prolongados, no implica ningún efecto sistémico.

La presente invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: Estudio de la cantidad de VEGF producida por las células en presencia de alcohol terpénico.

Principio de la prueba

La prueba se basa en el estudio del efecto del producto probado en unas células de la papila dérmica de los folículos humanos (HFDPC).

Este estudio permite evaluar la cantidad de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF α). Esta citocina es conocida sobre todo por su actividad angiogénica. Aumenta la permeabilidad vascular y por ello, la irrigación del tejido, con como consecuencia, el crecimiento del pelo (Yano *et al.*, "Control of hair growth and follicle size by VEGF mediated angiogenesis", J. Clin. Invest., 2001, 107, p. 409-417)

El VEGF permite, mediante el aumento de la irrigación sanguínea del tejido capilar, una mejor nutrición de la base del folículo. Las observaciones que relacionan el VEGF con el crecimiento del pelo son numerosas.

5 Protocolo

Las células se cultivan en unas placas de 12 pocillos. El experimento se repite tres veces. Una serie de tres pocillos no tratados sirve de control (DPG 1%). Se aplican diferentes concentraciones del producto de prueba sobre las células de confluencia y se dejan incubar durante 24 horas.

La cantidad de VEGF producida por las células al cabo del tiempo de incubación se dosifica mediante el kit ELISA (Human VEGF ELISA Development Kit, Promokine) en el medio de cultivo.

El anticuerpo de captura se diluye con tampón PBS a una concentración de 0,5 µg/ml. Inmediatamente, se añaden 100 µl de este anticuerpo en cada pocillo de la placa ELISA. La placa se sella y luego se incuba toda la noche a temperatura ambiente.

Se lava a continuación la placa cuatro veces con tampón de lavado, y después se añaden 300 µl de tampón de bloqueo. La placa se incuba durante una hora.

Se realizan unas diluciones del estándar de 2 ng/ml a cero con el fin de realizar la curva patrón de VEGF.

En los otros pocillos, se depositan 100 µl de muestras por pocillo, por triplicado. La placa se incuba dos horas a temperatura ambiente.

Después de cuatro lavados, se añaden 100 µl de anticuerpo de detección a 1 µg/ml en cada pocillo y se incuban durante dos horas.

La etapa siguiente consiste en poner el conjugado Avidina-HRP.

Tras la incubación de treinta minutos y lavados, se añaden 100 µl por pocillo de sustrato ABTS, y se mide la aparición del color con la ayuda de un lector de microplacas ELISA, a una longitud de onda de 405 nm.

Resultados

Los resultados de la prueba se presentan en la figura 1.

Se probaron diferentes alcoholes terpénicos solos a diferentes concentraciones (Cedrenol, Cedrol, Nerolidol y Bisabolol), también se probó una combinación ("cocktail"). El "cocktail" consiste en una combinación de nerolidol, bisabolol, cedrol y cedrenol, se ha diluido la combinación de manera que el "cocktail" comprenda en concentración final 5 ppm de nerolidol, 2,5 ppm de α-bisabolol, 2 ppm de cedrol y 0,5 ppm de cedrenol.

El valor representado en ordenadas corresponde a la relación entre la cantidad de VEGF secretada por las células tratadas y la cantidad secretada por las células "de control" (DPG 1%).

Los resultados presentados atestiguan el efecto sinérgico del "cocktail" sobre la cantidad de VEGF secretada por las células tratadas y por consiguiente sobre el rebrote del pelo.

Ejemplo 2

Para confirmar estos resultados obtenidos *in vitro*, se ha realizado una prueba *in vivo* en un panel de 20 personas. Compara el efecto de una leche que contiene la composición según la invención con la de una leche que no la contiene. Los voluntarios probaron el efecto anti-rebote de una leche (formulación cosmética) que comprende el 1% de una composición que comprende una combinación de alcoholes terpénicos (estudio clínico realizado en veinte voluntarios, en doble ciego aleatorizado).

La prueba se realizó en 20 voluntarios durante un período de 63 días.

Los productos probados son los siguientes:

- un placebo (625 Placebo), una leche que comprende: una fase acuosa (agua: 77,5%, glicerina (*código de glicerina AMI*) 3%), una fase grasa (Estearato de glicerilo (*cutina GMS V-AMI*): 2%, alcohol cetearílico y glucósido cetearilo (*montanov 68E-Seppic*) 3%, triglicérido caprílico/cáprico (*myritol 318-AMI*): 3%, octildodecanol (*eutanol G-AMI*): 5%, polisorbato 80 (*eumulgin SMO 20-AMI*): 1%), conservantes (fenoxietanol-etilhexilglicerina (*euxyl PE9010-Schulke*): 1%), espesantes (poliacrilamida e isoparafina C13-14 y laureth-7 (sepigel 305-Seppic): 1,5%);

- una formulación cosmética (anotada asimismo "749" en las tablas): la misma leche que el placebo que contiene 1% de una composición cosmética que contiene 30,5% de la combinación de alcoholes terpénicos siguiente: 3,3% de cedrenol, 13,2% de cedrol, 33% de nerolidol, 16% de bisabolol, 16,5% de geraniol, 16% de nerol y 2% de citranelol.

Desarrollo del ensayo

Esquema del ensayo

El D-21 (21 días antes del inicio de las pruebas efectivas)

Los voluntarios llegaron al laboratorio sin haber aplicado ningún producto en las piernas desde la víspera por la noche.

Leyeron, firmaron y fecharon la hoja de información (instrucciones sobre la utilización del producto y restricciones relativas al estudio) y el formulario de consentimiento por duplicado. Estos documentos también están firmados y fechados por la persona encargada de la recogida del consentimiento. Los voluntarios reciben una copia.

El técnico responsable del ensayo verifica los criterios de inclusión y de no inclusión.

Una esteticista procede a la depilación con cera de las medias piernas en el laboratorio.

Se distribuye una hoja de seguimiento diario a los voluntarios.

Los voluntarios volvieron a sus casas con las consignas:

- de no depilarse, ni afeitarse las piernas hasta su próxima cita,
- y de no aplicar sobre las piernas ningún producto de cuidado hasta la próxima cita.

El D0 (día que marca el inicio de las pruebas)

Los voluntarios llegaron al laboratorio sin haber aplicado ningún producto de cuidado a nivel de las piernas desde el día D-21 y su última depilación data de la última visita al laboratorio (hace 21 días) y entregaron su hoja de seguimiento diario al técnico responsable del estudio.

Se define una zona de estudio a nivel de cada pierna (una zona tratada y una zona no tratada) y se procede a la adquisición de imágenes con el videomicroscopio Hirox® de cada una de las zonas.

Una esteticista procede a la depilación con cera de las medias piernas en el laboratorio.

Se distribuye una hoja de seguimiento diario y los productos estudiados.

Los voluntarios volvieron a sus casas con las consignas:

- de no depilarse, ni afeitarse las piernas hasta su próxima cita,
- y de aplicar sobre las piernas los productos estudiados (según la aleatorización prevista) dos veces al día (mañana y tarde).

Los D21 y D42 (respectivamente 21 y 42 días tras el inicio de las pruebas)

Los voluntarios llegaron al laboratorio sin haber aplicado ningún producto de cuidado en las piernas la mañana del estudio y su última depilación data de la última visita al laboratorio (hace 21 días) y entregaron su hoja de seguimiento diario al técnico responsable del estudio.

Una esteticista procede a la depilación con cera de las medias piernas en el laboratorio.

Los voluntarios volvieron a sus casas con las consignas:

- de no depilarse, ni afeitarse las piernas hasta su próxima cita,
- y de aplicar sobre las piernas los productos estudiados (según la aleatorización planificada) dos veces al día (mañana y tarde).

El D63 (23 días tras el inicio de las pruebas)

Los voluntarios llegaron al laboratorio sin haber aplicado ningún producto de cuidado a nivel de las piernas la mañana del estudio y su última depilación data de la última visita al laboratorio (hace 21 días).

Los voluntarios entregaron su hoja de seguimiento diario al técnico responsable del estudio, así como los productos sobrantes.

Se identifican las zonas que se definieron el D-21 con la ayuda del calco de reposicionamiento y se procede a la adquisición de imágenes con el videomicroscopio Hirox® de cada una de las zonas.

Los voluntarios completaron el cuestionario de evaluación subjetiva.

Principio del estudio:

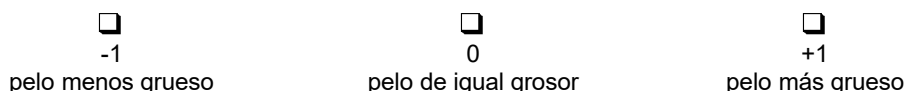
Las zonas estudiadas se visualizaron con la ayuda de un videomicroscopio. Se trata de un microscopio móvil de fibra óptica con objetivo variable, provisto de un objetivo X10, acoplado a un sistema informático de adquisición de imágenes.

Se coloca el objetivo directamente delante de la zona estudiada, sin contacto. Se observa la imagen de 16 millones de colores en una pantalla informática.

La adquisición de la imagen realizada permite cubrir una zona de aproximadamente 14 cm². El tratamiento de esta imagen se realiza mediante el programa Photoshop®.

Para cada estudio, se efectúa una calibración con la ayuda de una imagen patrón (papel milimetrado) que se utilizará para determinar la superficie exacta estudiada.

Los parámetros evaluados son la densidad pilosa (número total de pelos por cm²), la velocidad de crecimiento del pelo (en mm por día) y la variación del grosor del pelo (entre el D63 y el D0) mediante la puntuación según la escala siguiente:



Análisis de los datos

Datos analizados

Los parámetros analizados son:

- la densidad pilosa (nb/cm²).
- la velocidad de crecimiento (en mm/día).
- la variación del grosor del pelo (por puntuación).

Fórmulas de cálculo

Las variaciones brutas (Δ) y en porcentajes sobre las medias ($\Delta\%$) de los diferentes parámetros estudiados se calcularon según las fórmulas siguientes:

$$\Delta ZT = (ZT_{ti} - ZT_{t0}) \text{ y } \Delta ZNT = (ZNT_{ti} - ZNT_{t0})$$

$$\Delta \% = \frac{(ZT_{ti} - ZT_{t0}) - (ZNT_{ti} - ZNT_{t0})}{ZT_{t0} + (ZNT_{ti} - ZNT_{t0})} \times 100$$

con :

- ZT: valor obtenido en la zona tratada,
- ZNT: valor obtenido en la zona no tratada,
- t0: antes de la aplicación,
- ti: en los diferentes tiempos de mediciones tras la aplicación.

Nota:

El porcentaje de variación ($\Delta\%$) expresa en porcentaje la variación de la zona tratada ($ZT_{ti}-ZT_{t0}$) comparada con la variación de la zona no tratada ($ZNT_{ti}-ZNT_{t0}$) :

$$(ZT_{ti} - ZT_{t0}) - (ZNT_{ti} - ZNT_{t0})$$

5 Estas variaciones se ponderan con el valor inicial ZT_{t0} (antes de la aplicación) corregido por la deriva posible, entre $t0$ y ti , independiente del tratamiento. Esta deriva se evalúa sobre la variación de la zona no tratada ($ZNT_{ti} - ZNT_{t0}$):

$$ZT_{t0} + (ZNT_{ti} - ZNT_{t0})$$

10 Esta expresión ($\Delta\%$) da así la variación en porcentaje de cada zona tratada con respecto a las condiciones iniciales (ZT_{t0}) teniendo en cuenta al mismo tiempo las fluctuaciones (independientes del tratamiento) en la zona no tratada.

15 Los valores medidos se recogen en las tablas de valores brutos. Estas tablas presentan asimismo las estadísticas descriptivas: medias, medianas, mínima, máxima, desviaciones estándar sobre la media (SEM) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

20 Asimismo, las variaciones brutas, las variaciones en porcentaje, las estadísticas descriptivas y los resultados estadísticos (p) se presentan en las tablas de variaciones.

20 Método estadístico

25 El análisis estadístico permite determinar la significatividad de las variaciones bajo el efecto del producto probado.

La comparación se refiere a los valores obtenidos en la zona tratada y en la zona no tratada en los diferentes tiempos de evaluación, en comparación con antes de la aplicación.

30 La prueba utilizada es la prueba t de Student sobre datos emparejados. Las condiciones de aplicación son el carácter aleatorio y sencillo de las muestras y la normalidad de la población de las diferencias.

35 El principio de la prueba consiste en plantear una hipótesis nula ($H0$) de ausencia de diferencia entre el efecto medio sobre la (o las) zona(s) tratada(s) y no tratada ($d=0$) y una hipótesis alternativa $H1$ (la presente hipótesis de investigación) de una diferencia entre las zonas ($d \neq 0$).

Se determina a continuación cuál es la probabilidad p de observar una diferencia entre los tiempos por lo menos tan grande como la que se ha observado si la hipótesis nula es cierta.

40 - Si $p \leq 5\%$, se rechaza la hipótesis nula. Se acepta entonces la hipótesis alternativa $H1$ de una diferencia significativa entre las zonas.

- Si $p > 5\%$, se acepta la hipótesis nula. Los datos no han permitido poner en evidencia una diferencia significativa entre las zonas.

45 Resultados

Efecto anti-rebrote de pelo

50 Los resultados individuales se presentan en las tablas siguientes.

Los parámetros estudiados son:

- densidad pilosa (nb/zona).
- 55 - velocidad de crecimiento del pelo (mm/día)
- grosor del pelo (puntuación)

60 Una disminución de por lo menos uno de estos parámetros caracteriza el efecto del producto sobre la ralentización del crecimiento del pelo.

Se presenta a continuación un resumen de los resultados.

Evaluación de la densidad pilosa

Variación de la densidad pilosa (número de pelos/zona)						
Producto	Cinética	Δ Media $\pm$ SEM	$\Delta\%$	Prueba de Student-t		% de voluntarios que presentan una disminución del número
				p	Significatividad	
625	Δ D63-D0	-2,5 $\pm$ 3,3	8%b	0,455	Sí	55%
749	Δ D63-D0	-6,5 $\pm$ 2,1	-19%	0,007	Sí	75%
Comparación de los productos	Δ D63-D0	4,0 $\pm$ 2,9	15%	0,192	No	

En las condiciones de este estudio:

- el producto "625 Placebo" indujo una reducción no significativa ($p = 0,455$) de la densidad pilosa de -8% como media. Se observó una disminución en el 55% de los voluntarios,
- la formulación cosmética que comprende la combinación sinérgica de la invención (el producto "749") indujo una disminución significativa ($p=0,007$) de la densidad pilosa de -19% como media. Se observó una disminución en el 75% de los voluntarios.

Evaluación de la velocidad de crecimiento del pelo

Variación de la velocidad de crecimiento del pelo (mm/día)						
Producto	Cinética	Δ Media $\pm$ SEM	$\Delta\%$	p	Significatividad	% de voluntarios que presentan una disminución de la velocidad de crecimiento del pelo
Producto 625	Δ D63-D0	-0,007 $\pm$ 0,008	-7,0%	0,37474	No	45%
Producto 749	Δ D63-D0	-0,010 $\pm$ 0,009	-8,6%	0,27344	No	50%
Comparación de los productos	Δ D63-D0	0,002 $\pm$ 0,008	2,4%	0,77338	No	

En las condiciones de este estudio, los productos "625 Placebo" y la formulación cosmética que comprende la combinación sinérgica de la invención ("749") no indujeron ninguna disminución significativa de la velocidad de crecimiento del pelo.

Evaluación del grosor del pelo

Variación del grosor del pelo (puntuaciones)					
Producto	Cinética	Δ Media $\pm$ SEM	Prueba de Wilcoxon		% de voluntarios que presentan una disminución del grosor del pelo
			p	Significatividad	
625	Δ D63-D0	-0,2 $\pm$ 0,2	0,388	No	40%
749	Δ D63-D0	0,1 $\pm$ 0,1	0,727	No	15%

Leyenda:

- 1: Pelo menos grueso
- 0: Pelo de grosor idéntico
- +1: Pelo más grueso

En las condiciones de este estudio, los productos "625: Placebo" y la formulación cosmética que comprende la combinación sinérgica de la invención ("749") no indujeron ninguna disminución significativa del grosor del pelo.

REIVINDICACIONES

1. Utilización cosmética no terapéutica

- 5 - de una combinación sinérgica de cuatro a siete alcoholes terpénicos y que comprende los cuatro alcoholes sesquiterpénicos siguientes: cedrenol, cedrol, nerolidol y bisabolol α , o
- 10 - de una composición cosmética que comprende por lo menos 0,5 ppm de cedrenol, por lo menos 2 ppm de cedrol, por lo menos 5 ppm de nerolidol y por lo menos 2,5 ppm de bisabolol α , con respecto al peso total de la composición, comprendiendo dicha composición por lo menos otro compuesto, seleccionado en particular de entre los compuestos olorosos, los antioxidantes y/o los disolventes orgánicos, o
- 15 - de una formulación cosmética que comprende una combinación sinérgica o una composición cosmética tales como las definidas anteriormente y que comprende además un excipiente farmacéutica y dermatológicamente aceptable

para reducir el rebrote del pelo, preferentemente tras la depilación.

- 20 2. Utilización cosmética no terapéutica según la reivindicación 1, en la que la combinación sinérgica está caracterizada por que los alcoholes terpénicos se seleccionan de entre el geraniol, los bisabololes, el citronelol, el nerol, el terpineol, el linalol, el mentol, el pulegol, el carveol, el pinocamfeol, el mircenol, el isopulegol, el farnesol, el lanceol, los santaloles, el vetiverol, el viridiflorol, el valerianol, los tumeroles, el pachulol, el occidol, el nootkatol, el jinkoh eremol, el hanamiol, el guaicol, el germacradienol, el fokienol, los eudesmoles, los cadinoles, o un isómero óptico o estérico de estas moléculas.

- 25 3. Utilización cosmética no terapéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que la combinación sinérgica comprende 5% de cedrenol, 20% de cedrol, 50% de nerolidol y 25% de bisabolol α , estando los porcentajes expresados en peso con respecto al peso total de la combinación sinérgica.

- 30 4. Utilización cosmética no terapéutica según una de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la combinación sinérgica comprende cedrenol, cedrol, nerolidol, bisabolol α , geraniol, nerol y citronelol.

- 35 5. Utilización cosmética no terapéutica según la reivindicación 4, en la que la combinación sinérgica comprende 3,3% de cedrenol, 13,1% de cedrol, 32,8% de nerolidol, 16,4% de bisabolol α , 16,4% de geraniol, 16,4% de nerol y 1,6% de citronelol.

- 40 6. Utilización cosmética no terapéutica según la reivindicación 1, en la que la formulación cosmética comprende entre 0,4 ppm y 10%, preferentemente entre 0,1% y 3%, y más preferentemente entre 0,1% y 1,5%, de la combinación sinérgica según una de las reivindicaciones 1 a 5, o entre 0,1% y 10% de la composición cosmética según la reivindicación 1, preferentemente entre 0,1% y 3%, y más preferentemente entre 0,1% y 1,5%, estando los porcentajes expresados en peso con respecto al peso total de la formulación cosmética.

- 45 7. Utilización cosmética no terapéutica según la reivindicación 1 o 6, en la que la formulación cosmética se presenta en forma de una loción, un gel, una crema, una pomada, un bálsamo o una espuma.

- 50 8. Utilización cosmética no terapéutica según la reivindicación 1, 6 o 7, en la que la formulación cosmética comprende además por lo menos un principio activo susceptible de conferir a la formulación cosmética unas propiedades adelgazantes, anticelulíticas, reafirmantes, hidratantes, antiedad, tensoras, antiarrugas, quelantes, complejantes y secuestrantes, antiojeras, antienrojecimiento, emolientes, desenredante capilar, anticaspa, depilatorias, que participan en el mantenimiento del óvalo de la cara, de nutrición celular, de respiración celular, anti-rebote o de tonicidad cutánea.

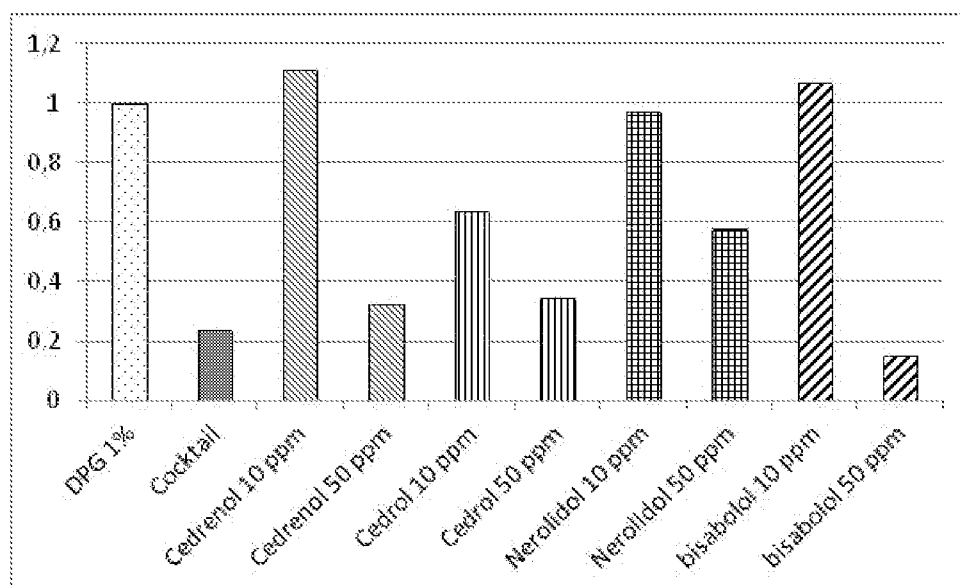


FIGURA 1