

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 529**

51 Int. Cl.:

A61L 27/38 (2006.01)

C12N 5/071 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2013 PCT/NL2013/050891**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14092571**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2013 E 13818480 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2941278**

54 Título: **Procedimiento para la multiplicación del cabello in vivo**

30 Prioridad:

12.12.2012 NL 2009971

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

18.12.2020

73 Titular/es:

PROSTEM INTERNATIONAL B.V. (100.0%)

**61, Wilhelminasingel
6221 BG Maastricht, NL**

72 Inventor/es:

GHO, CONRADUS GHOSAL

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 799 529 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

Procedimiento para la multiplicación del cabello *in vivo*

Campo de la invención

5 La presente invención pertenece al campo de los procedimientos cosméticos y estéticos, específicamente en el campo de la tecnología de multiplicación de cabello. La presente invención se refiere particularmente a procedimientos cosméticos mejorados para la multiplicación *in vivo* del cabello que pueden ser utilizados para superar la calvicie. El procedimiento cosmético de la presente invención es particularmente adecuado para el trasplante de cabello en las zonas receptoras de un sujeto que experimente calvicie o falta de cabello, opcionalmente debido a la *alopecia androgénica*, lesiones por quemaduras, quimioterapia para el cáncer u otros factores genéticos o ambientales o cicatrices.

Antecedentes de la invención

15 La calvicie es la falta parcial o total de cabello en ciertas áreas del cuerpo, sobre todo en la cabeza. El grado y el patrón de calvicie puede variar mucho entre los individuos. La causa más común de la pérdida y adelgazamiento del cabello en los seres humanos es la *calvicie de patrón masculino* también conocida como *alopecia androgénica*. También existen formas variantes de *alopecia androgénica* tanto en hombres como en mujeres. La *alopecia androgénica* y sus variantes no son condiciones que pongan en peligro la vida, pero a menudo causan estrés mental. La *alopecia androgénica* también se da en animales como en chimpancés y orangutanes. En los seres humanos, esta condición se caracteriza por la pérdida de cabello en un patrón bien definido, comenzando por encima de ambas sienes. El cabello también se adelgaza en la coronilla de la cabeza, causando finalmente que esta zona se quede parcial o completamente calva, dejando sólo un borde de cabello alrededor de los lados y la parte posterior de la cabeza. La calvicie se produce con mayor frecuencia en los hombres y es especialmente más frecuente con la edad avanzada. La calvicie se observa con menos frecuencia en las mujeres. Aunque la clásica *calvicie de patrón masculino* o la *alopecia androgénica rara vez* se produce en las mujeres, en las mujeres se observan otras variantes de esta afección en las que el cabello se vuelve más fino alrededor de todo el cuero cabelludo, pero sin que la línea de implantación del cabello retroceda.

25 En general, la calvicie se considera indeseable desde el punto de vista cosmético y estético tanto para hombres como para mujeres. Por lo tanto, se han dedicado considerables esfuerzos a combatir la calvicie, incluyendo, por ejemplo, terapias dirigidas a reducir los niveles de estrés (cortisol), terapia hormonal (por ejemplo, los inhibidores de la 5 α -reductasa), terapia inmunosupresora y procedimientos cosméticos, como los procedimientos de trasplante de cabello.

30 Los primeros procedimientos de trasplante de cabello consistían en extraer los pelos de una región donante cubierta de cabello y trasplantar los pelos donados en una zona calva. Una de las zonas donantes que se suelen elegir para este procedimiento es la parte posterior de la cabeza, ya que los cabellos que crecen en esta región suelen ser insensibles a la *alopecia androgénica* y sus variantes o a otras formas de calvicie. Durante esos procedimientos, se recoge el cabello donante junto con una parte relativamente grande de la piel que rodea el pelo donante, y luego se trasplanta en una zona receptora adecuada. Aunque los cabellos trasplantados se asientan relativamente bien en la zona del trasplante y con el tiempo se hacen permanentes con un ciclo de crecimiento normal, ese procedimiento dista mucho de ser óptimo. Concretamente, una de las principales desventajas de este procedimiento es que no sólo los cabellos extraídos de la región donante no volverán a crecer nunca más, sino que además los resultados estéticos obtenidos después del trasplante de cabello son decepcionantes por la falta de un aspecto realista. Ello se debe al tamaño relativamente grande del injerto (tapones capilares) que requiere un gran tamaño de punción para recibir el injerto, y a la escasa densidad de cabello por implante capilar. Además, los problemas relacionados con la baja densidad capilar lograda por este procedimiento son difíciles de contrarrestar, ya que sólo se puede realizar una cantidad limitada de trasplante de cabello (tapones capilares) durante un procedimiento quirúrgico determinado. En resumen, esa técnica de trasplante de cabello ofrece posibilidades muy limitadas y no es "amigable para el paciente".

45 También se han desarrollado diferentes técnicas de trasplante de cabello en un esfuerzo por mejorar los temas tratados anteriormente, e incluyen procedimientos para la reproducción *in vitro* de cabello o la clonación de cabello. Tales procedimientos explotan las características del folículo piloso. Las estructuras esenciales de crecimiento del cabello son los folículos pilosos, que contienen las células madre foliculares responsables del crecimiento de un nuevo cabello. Los folículos pilosos también producen células de los folículos pilosos o queratinocitos. Durante su viaje a la superficie de la piel, el citoplasma de las células de los folículos pilosos sufre un gran número de procesos complejos, que finalmente conducen a la producción del material duro y elástico conocido como cabello. El ciclo de crecimiento del cabello puede subdividirse en tres fases: la fase anágena ("fase de crecimiento"), la fase catágena ("fase de transición") y la fase telógena ("fase de muerte"). El folículo piloso desempeña un papel único en la naturaleza cíclica de la formación y el crecimiento del cabello, ya que es la única parte del organismo que tiene la capacidad de regenerarse completamente (es decir, producir un nuevo cabello) después de su eliminación del cuerpo. Este conocimiento ha sido probado *in vitro* donde se ha demostrado que las células del folículo piloso del cabello humano arrancado pueden ser cultivadas fuera del cuerpo. También se sabe que es posible utilizar esas células cultivadas para formar una epidermis diferenciada o una epidermis completamente desarrollada, tanto *in vitro* como *in vivo*. Las

células del folículo piloso cultivadas de ratones pueden estimular el crecimiento del cabello cuando dichas células se implantan en animales de prueba.

5 En la solicitud de patente europea 0236 014 se ha divulgado un procedimiento de trasplante de cabello que aprovecha este concepto, en el que las células del folículo epidérmico del tipo de cabello deseado se eliminan de la piel del cuero cabelludo de un sujeto donante. Las células del folículo epidérmico se cultivan entonces en un medio de cultivo, que contiene preferentemente factores de crecimiento. En una etapa posterior, se hace una abertura en la epidermis del cuero cabelludo del paciente y, a través de dicha abertura, las células del folículo epidérmico cultivadas se introducen/inyectan en la dermis próxima a la epidermis. Aunque se trata de una mejora con respecto al procedimiento de trasplante de cabello más crudo que se ha examinado anteriormente, la desventaja de este procedimiento es que se trata de un procedimiento muy invasivo y que las células del folículo epidérmico no pueden colocarse fácilmente de manera dirigida (es decir, para lograr una dirección de crecimiento específica) en el cuero cabelludo u otras zonas faciales. Además, la probabilidad de que las células del folículo epidérmico inyectado se regeneren en la región receptora es bastante baja y, por consiguiente, se requiere una gran cantidad de células del folículo epidérmico para aumentar la probabilidad de supervivencia. Esto representa un importante factor limitante, ya que esas células no se obtienen fácilmente y son difíciles de cultivar *in vitro*.

10 En la solicitud de patente europea 0 971 679 se ha descrito otro procedimiento de trasplante de cabello que se basa en el concepto de multiplicación de cabello. En este procedimiento, el pelo donante en la fase anágena es eliminado de un área donante de tal manera que el crecimiento de un nuevo pelo (para reemplazar el pelo arrancado), se habilita en el área donante. Este procedimiento puede utilizarse para producir un nuevo cabello a partir de las células madre del folículo piloso obtenidas del cabello cosechado. Sin embargo, para que esta técnica tenga éxito, las células madre del folículo piloso deben cultivarse durante largos períodos (que van de 1 hora a 40 días, en un medio de cultivo de queratinocitos sin suero) antes de que el cabello donante pueda implantarse en la zona receptora y producir un nuevo cabello. Por lo tanto, una de las principales desventajas de este procedimiento es el largo tiempo necesario para el cultivo de las células madre del folículo piloso, lo que causa molestias al sujeto receptor, que debe regresar a la clínica con frecuencia para finalizar el procedimiento. Esto es costoso, lleva mucho tiempo y no es "amigable para el paciente". En la solicitud de patente europea de 1957092 se ha descrito un perfeccionamiento de este procedimiento. Aunque el tiempo necesario para el cultivo de las células madre de los folículos pilosos se redujo considerablemente, los resultados estéticos obtenidos siguen siendo sub-óptimos, ya que sólo se puede lograr una baja densidad de cabello por unidad de trasplante de cabello, es decir, sólo se puede producir un nuevo pelo a partir del pelo donante implantado (ganancia 1 a 2).

20 El documento WO2007/061291 divulga un procedimiento para la reproducción del cabello mediante la eliminación de cabello en la fase anágena de tal manera que las células madre del cabello que son responsables del crecimiento del cabello siguen adheridas al pelo eliminado, poniéndolo en contacto con componentes de la matriz extracelular o sustitutos de los mismos e implantando el pelo en el cuero cabelludo.

35 El documento WO2017/109223 divulga procedimientos de producción de folículos pilosos *in vitro*, composiciones para producir folículos pilosos *in vitro*, folículos pilosos producidos *in vitro*, procedimientos para proporcionar un eje de pelo producido *in vitro* en un sitio interfolicular o intrafolicular, procedimientos para tratar la pérdida de cabello proporcionando un eje de pelo producido *in vitro* en un sitio interfolicular o intrafolicular y ensayos para estudiar el efecto de los agentes de prueba en la biología del cabello.

40 El documento WO2005/077285 divulga un instrumento de recolección de cabello para ser usado en la recolección de cabello para ser trasplantado.

45 Sin embargo, todavía hay una gran necesidad de mejorar los procedimientos de trasplante de cabello que se basan en el concepto de la multiplicación del cabello pero donde los resultados estéticos obtenidos son más realistas y de aspecto más natural. Esto puede lograrse aumentando la densidad capilar por unidad de trasplante de cabello en la zona receptora. Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado de multiplicación capilar *in vivo*, en particular para aumentar la densidad capilar por unidad de trasplante capilar.

Sumario de la invención

La invención es como se describe en las reivindicaciones.

Divulgación adicional

50 Se divulga un procedimiento cosmético para la multiplicación del cabello *in vivo*, que comprende los pasos de:

- a) proporcionar al menos una parte de un folículo piloso en la fase anágena, es decir, al menos una parte de un folículo piloso que comprenda al menos una célula madre folicular; y
- b) hacer al menos una incisión a lo largo del eje longitudinal de dicha al menos una parte del folículo piloso; y
- c) poner en contacto dicha al menos una parte del folículo piloso del paso b) con un medio al menos durante 1 segundo.

55

Se divulga un procedimiento cosmético para la multiplicación *in vivo del cabello* en un sujeto, que comprende los pasos de:

- 5 a1) opcionalmente, administrar a dicho sujeto una composición que comprenda al menos un compuesto anti-apoptótico y al menos un compuesto antioxidante; y
- b1) retirar de dicho sujeto al menos una parte de un folículo piloso en fase anágena, comprendiendo dicha al menos una parte de un folículo piloso al menos una célula madre folicular de cabello; y
- c1) hacer al menos una incisión a lo largo del eje longitudinal de dicha al menos una parte del folículo piloso; y
- 10 (d1) poner en contacto dicha al menos una parte del folículo piloso del paso (c) con un medio al menos durante 1 segundo; y
- e1) implantar dicha al menos una parte de un folículo piloso del paso d) en una zona receptora de dicho sujeto; y
- 15 f1) opcionalmente, administrar a dicho sujeto una composición que comprenda al menos un compuesto anti-apoptótico y al menos un compuesto anti-oxidante.

Los procedimientos cosméticos de la invención comprenden, después de los pasos (a) y/o (b1) y antes de los pasos (b) y/o (c1), el paso de: seccionar longitudinalmente al menos una parte de un folículo piloso para producir al menos dos de dicha al menos una parte de un folículo piloso, cada uno de las dos de dicha al menos una parte de un folículo piloso que comprenda al menos una célula madre folicular de cabello.

- 20 Dicho compuesto anti-apoptótico de los pasos (a1) y (f1) puede ser un compuesto de vanadio fisiológicamente aceptable, preferiblemente Bis (maltolato) oxovanadio.

Dicho compuesto antioxidante de los pasos (a1) y (f1) puede ser monohidroxietyl-rutósido.

La composición del escalón (a1) puede administrarse diariamente durante al menos 14 días antes del escalón (b1).

La composición del paso (f1) puede administrarse diariamente durante 14 días después del paso (d1).

- 25 Dicha al menos una parte de un folículo piloso en la fase anágena de los pasos a) y/o b1) puede haberse obtenido arrancando el pelo de una zona donante de un sujeto.

Dicho medio de los pasos c) y/o d1) puede seleccionarse de un medio que comprenda plasma rico en plaquetas, plasma pobre en plaquetas, un compuesto activador, un compuesto antioxidante y un compuesto antiapoptótico; y un medio que comprenda la matriz extracelular.

- 30 Dicho compuesto activador puede ser trombina.

Dicho compuesto antioxidante puede ser quercetina, y/o vitamina C, y/o vitamina E.

Los compuestos anti-apoptóticos pueden ser seleccionados del grupo de: compuestos de vanadio fisiológicamente aceptables y factor de crecimiento de insulina.

Dicho compuesto de vanadio fisiológicamente aceptable puede ser preferentemente Bis (maltolato) oxovanadio.

- 35 Dicho medio de los pasos c) y/o d1) puede tener la forma de un gel o de una pasta semilíquida.

Dicha al menos una parte de un folículo piloso y/o sección longitudinal de al menos una parte de un folículo piloso en la fase anágena de los pasos (a) y/o (b1) puede derivarse de un sujeto, y el medio de los pasos (c) y/o (d1) puede comprender plasma rico en plaquetas, y/o plasma pobre en plaquetas y/o suero derivado de dicho sujeto.

- 40 Dicho cabello donante puede obtenerse de una o más áreas donantes insensibles a *la alopecia androgénica*, y en las que dichas áreas donantes se localizan preferentemente en la parte baja de la cabeza.

Al menos una parte del folículo piloso puede permanecer en el sujeto donante, y en el que dicha al menos una parte del folículo piloso es capaz de regenerar un pelo.

La al menos una parte del folículo piloso obtenida en los pasos (c) y/o (d1), al menos una parte del folículo piloso y/o sección longitudinal, puede ser adecuada para ser implantada en la piel.

- 45 Se puede implantar en las capas superiores de la piel, es decir, en la epidermis y la dermis, al menos una parte del folículo piloso y/o sección longitudinal de al menos una parte del folículo piloso obtenido en los pasos (c) y/o (d1), por

ejemplo, a una distancia mínima de 0,1 mm pero máxima de 4 mm de la superficie externa de la piel. La persona capacitada podrá determinar fácilmente la profundidad de implantación correcta en función del lugar de implantación.

5 La al menos una parte del folículo piloso y/o la sección longitudinal de al menos una parte del folículo piloso obtenida en los pasos (c) y/o (d1), puede ser adecuada para realizar el trasplante de cabello en zonas de la cabeza como el cuero cabelludo, las cejas, la barba y el bigote.

10 La al menos una parte del folículo piloso y/o sección longitudinal de al menos una parte del folículo piloso obtenido en los pasos (c) y/o (d1) puede ser adecuado para realizar un trasplante de cabello para cubrir una cicatriz, o para realizar un trasplante de cabello en un sujeto que experimente pérdida de cabello debido a *la alopecia androgénica* o variantes de ésta u otras formas de calvicie causadas por factores genéticos o ambientales, o para realizar un trasplante de cabello en un sujeto que experimente pérdida de cabello debido a una lesión por quemadura, o para realizar un trasplante de cabello en un sujeto que experimente pérdida de cabello debido a la quimioterapia del cáncer.

Descripción detallada

Definición general

15 El término "folículo piloso" se refiere a un órgano de la piel de mamíferos que produce cabello. Más concretamente, el folículo piloso está compuesto por la papila dérmica (DP), la vaina dérmica (DS), la vaina de la raíz externa (ORS), la vaina de la raíz interna (IRS) y el tallo del cabello. La ORS contiene "células madre foliculares del cabello", que son las células que dan lugar a la producción de un nuevo cabello durante la fase anágena del ciclo del cabello. Tanto la parte superior como la inferior del folículo piloso están compuestas por células madre foliculares capaces de generar un nuevo cabello. Se denominan "células madre de la región de bulbo" y "células madre de matriz", respectivamente.

20 El término "al menos una parte de un folículo piloso", tal como se utiliza aquí, se refiere a una parte de un solo folículo piloso o a todo un folículo piloso. La al menos una parte de un folículo piloso comprende al menos una célula madre del folículo piloso, pero preferiblemente más de una. Las células madre foliculares del cabello pueden ser células madre de bulbo o células madre de matriz, o ambas. Preferentemente, las células madre foliculares capilares comprenden al menos células madre de bulbo o derivados de las mismas. Preferentemente la al menos una parte de un folículo piloso comprende al menos una parte de un cabello para facilitar el crecimiento de un cabello en una dirección deseada. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "al menos una parte de un folículo capilar" también puede referirse a una sección longitudinal de al menos una parte de un folículo piloso.

30 Los términos "fase anágena", "fase catágena" y "fase telógena" representan las tres fases del ciclo de crecimiento natural del cabello, que comprenden la fase de crecimiento, la fase de transición (también denominada fase de involución o regresión) y la fase de la muerte (también denominada fase de reposo o inactividad), respectivamente.

La expresión "multiplicación de los cabellos" se refiere a una situación en la que la presencia de múltiples matrices y papilas pilosas divididas, da lugar a la formación de múltiples ejes pilosos dentro de los folículos individuales.

35 El término "*Alopecia Androgénica*" se refiere a una condición citada como la causa más común de la pérdida y adelgazamiento del cabello en los seres humanos. Se ha propuesto que una variedad de factores genéticos (y posiblemente ambientales) juegan un papel en la alopecia androgénica. Por ejemplo, se ha determinado que la sensibilidad genética de los folículos pilosos a la dihidrotestosterona (DHT) es un factor importante, ya que la DHT hace que los folículos pilosos se encojan o se miniaturicen, lo que a su vez acorta su vida útil e impide que produzcan cabello normalmente.

40 El término "cultivo tridimensional" se refiere a un procedimiento de cultivo de células en el que las células se implantan o se siembran en una estructura artificial capaz de soportar la formación tridimensional de tejidos. Estas estructuras, típicamente llamadas andamios, son críticas, tanto *ex vivo* como *in vivo*, para recapitular el medio *in vivo* y permitir que las células influyan en sus propios microambientes.

45 La expresión "componente de la matriz extracelular" es una expresión bien conocida por los expertos. Los sustitutos de éste también son conocidos en la técnica. Ejemplos no limitantes del componente de la matriz extracelular son el colágeno, la laminina, la elastina, la fibronectina y similares.

Procedimientos cosméticos

Se divulga un procedimiento cosmético para la multiplicación del cabello *in vivo*, que comprende los pasos de:

- a) Proporcionar al menos una parte de un folículo piloso en la fase anágena, es decir, al menos una parte de un folículo piloso que comprenda al menos una célula madre folicular; y
- 50 b) Haciendo al menos una incisión a lo largo del eje longitudinal de dicha parte del folículo piloso; y
- c) Poner en contacto dicha parte del folículo piloso del paso b) con un medio al menos durante 1 segundo.

Se divulga un procedimiento cosmético para la multiplicación *in vivo del cabello* en un sujeto, que comprende los pasos de:

- a1) opcionalmente, administrar a dicho sujeto una composición que comprenda al menos un compuesto anti-apoptótico y al menos un compuesto antioxidante; y
- 5 b1) retirar al menos una parte de un folículo piloso en fase anágena de dicho sujeto, comprendiendo dicha al menos una parte de un folículo piloso al menos una célula madre folicular de cabello; y
- c1) hacer al menos una incisión a lo largo del eje longitudinal de dicha al menos una parte del folículo piloso; y
- 10 (d1) poner en contacto dicha al menos una parte del folículo piloso del paso (c1) con un medio al menos durante 1 segundo; y
- (e1) implantar dicha al menos una parte de un folículo piloso del paso (d1) en una zona receptora de dicho sujeto; y
- f1) opcionalmente, administrar a dicho sujeto una composición que comprenda al menos un compuesto anti-apoptótico y al menos un compuesto anti-oxidante.

15 En el procedimiento cosmético de la invención, el folículo piloso se secciona longitudinalmente para producir al menos dos de dicha al menos una parte del folículo piloso, comprendiendo cada una de las dos de dicha al menos una parte del folículo piloso al menos una célula madre del folículo piloso. Este paso se realiza después de los pasos (a) y/o (b1) y antes de los pasos (b) y/o (c1). En la técnica se conocen procedimientos para seccionar longitudinalmente la parte de un folículo piloso en al menos dos de dichas partes. Por ejemplo, se puede utilizar una hoja de afeitar fina y afilada. Para otras técnicas que pueden emplearse, véase, por ejemplo, Kempson y otros (J Forensic Sci, julio de 2002, Vol. 20 47, No. 4:1-4).

En general, el presente inventor comprobó que los procedimientos cosméticos descritos en el presente documento se asocian con una multiplicación del cabello *in vivo* significativamente mejorada en relación con lo que se ha logrado anteriormente con los procedimientos de multiplicación del cabello existentes. Específicamente, se encontró inesperadamente que cuando se incide a lo largo de su eje longitudinal, antes de la implantación, al menos una parte del folículo piloso y/o se secciona longitudinalmente al menos una parte seccionada longitudinalmente del folículo piloso, el implante se asienta bien y se pueden generar hasta 10 nuevos cabellos a partir de la única (opcionalmente seccionada longitudinalmente) al menos una parte del folículo piloso.

Además, los procedimientos pueden ofrecer otras grandes ventajas sobre los procedimientos de multiplicación de 30 cabello existentes, incluyendo una mayor densidad de cabello por unidad de trasplante, así como mejores resultados estéticos, es decir, el logro de resultados de aspecto más realista y natural. Esto es posible porque los procedimientos de la presente invención no sólo proporcionan una mayor densidad capilar por implante capilar en la zona receptora (por ejemplo, el cuero cabelludo) sino que también permiten el recrecimiento natural del cabello arrancado en la zona donante, lo que garantiza que no se produzca una pérdida de densidad capilar en la región donante de un sujeto. Además, dado que las perforaciones (es decir, las punciones realizadas por la aguja de extracción e implantación) hechas para extraer e implantar los cabellos donantes son muy pequeñas (tamaño de los poros <1 mm), tanto la 35 ubicación de la extracción como la del implante no se distinguen de las zonas circundantes (no procesadas). Como resultado, los injertos de cabello pueden colocarse mucho más juntos, de manera que imiten la disposición natural del cabello, a fin de evitar efectos indeseables (de aspecto no natural) como los "efectos de agrupamiento".

40 En los pasos a) y/o b1) de los procedimientos, el suministro de al menos una parte de un folículo piloso en la fase anágena puede realizarse por cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, arrancando uno o más pelos donantes de un sujeto donante, como el cuero cabelludo de un sujeto donante, y luego seleccionando uno o más cabellos donantes en la fase anágena. La selección de un cabello donante en la fase anágena puede ser realizada por un experto en la materia. Es bien sabido que un cabello en la fase anágena presenta características morfológicas e histológicas específicas que lo distinguen de un cabello en otra fase del ciclo de crecimiento, como la fase catágena o la fase telógena. Por ejemplo, un cabello donante en la fase anágena muestra un bulbo pigmentado debido a la presencia de pigmentos de melamina, mientras que un cabello en la fase catágena o telógena muestra una cantidad muy escasa de pigmentos o ningún pigmento, respectivamente. Otra diferencia es la presencia de vainas de raíz, que son abundantes en un cabello en la fase anágena pero que están prácticamente ausentes en un cabello en la fase 50 catágena o telógena.

El cabello puede ser arrancado con cualquier procedimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, el cabello puede arrancarse con los dedos o puede utilizarse un instrumento de extracción (por ejemplo, pinzas). El cabello donante puede extraerse utilizando un instrumento de extracción como una aguja de extracción hueca, como se describe en el documento WO2005/077285.

55 La al menos una parte de un folículo piloso y/o la sección longitudinal de al menos una parte de un folículo piloso de los pasos (a) y/o (b1) pueden obtenerse de una o más zonas donantes de un sujeto. Una zona donante es

preferentemente insensible a *la alopecia androgénica*. Dicha zona donante puede, por ejemplo, estar situada en la parte baja de la cabeza. Es bien sabido que la parte baja de la cabeza suele ser insensible a la *alopecia androgénica* y a otras formas de calvicie.

5 Un pelo donante puede ser arrancado de una o más áreas donantes de un sujeto donante de tal manera que dicha al menos una parte de un folículo piloso, preferiblemente al menos la parte superior del mismo, permanece adherida al pelo arrancado. La (opcionalmente seccionada longitudinalmente) al menos una parte de un folículo piloso comprende al menos una célula madre folicular, preferentemente al menos una célula madre de bulbo. Preferentemente, la al menos una parte de un folículo piloso (opcionalmente seccionado longitudinalmente) comprende varias células madre foliculares pilosas. Por ejemplo, la (opcionalmente seccionado longitudinalmente) al menos una parte de un folículo piloso puede comprender al menos una parte del conjunto de células madre de la región de bulbo, preferiblemente al menos una parte del conjunto superior de células madre de la región de bulbo. En una realización, al menos una parte de un folículo piloso comprende al menos 2, 5, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 500, 1000 o más células madre foliculares pilosas.

15 En los pasos (b) y/o (c1) del procedimiento se hace al menos una incisión a lo largo del eje longitudinal de la al menos una parte del folículo piloso (opcionalmente seccionada longitudinalmente). En una realización, se hacen al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o incluso 10 incisiones a lo largo del eje longitudinal (opcionalmente seccionado longitudinalmente) de al menos una parte de un folículo piloso. Esto se logra utilizando un cuchillo afilado o una bisturí afilado o una cuchilla de afeitar afilada o cualquier instrumento cortante conocido en la técnica, muchos de los cuales están disponibles comercialmente. Se puede hacer una incisión superficial de la superficie exterior de la (opcionalmente seccionada longitudinalmente) al menos una parte del folículo piloso, de manera que no se transcriba la parte del folículo piloso al menos. Se puede hacer al menos una incisión en cualquier lugar de la superficie exterior de la (opcionalmente seccionada longitudinalmente) al menos una parte del folículo piloso. Deben evitarse las incisiones en el tallo del cabello *per se*, donde no hay material de folículo piloso. El ángulo de la incisión no es importante para el procedimiento cosmético de la invención, siempre que al menos una de las incisiones se realice a lo largo del eje longitudinal de la (opcionalmente seccionada longitudinalmente) al menos una parte del folículo piloso. Sorprendentemente, el inventor actual ha comprobado inesperadamente que el número de incisiones se correlaciona positivamente con el número de nuevos cabellos generados, es decir, a medida que se hacen más incisiones, se forman más cabellos nuevos a partir de la (opcionalmente seccionada longitudinalmente) al menos una parte del folículo piloso.

20 Antes de hacer dicho al menos una incisión a lo largo del eje longitudinal de la (opcionalmente seccionada longitudinalmente) al menos una parte del folículo piloso, dicha (opcionalmente seccionada longitudinalmente) al menos una parte del folículo piloso puede opcionalmente ponerse en contacto con una composición que comprende plasma activado, preferentemente autólogo, rico en plaquetas. La activación de dicho plasma rico en plaquetas se ha llevado a cabo preferentemente utilizando trombina.

30 Puede ser ventajoso administrar un tratamiento previo al sujeto donante antes de proporcionarle, por ejemplo, mediante el punteo, uno o más cabellos de dicho sujeto donante. Dicho pretratamiento puede ser administrado oralmente al sujeto donante en forma de una composición que comprenda al menos un compuesto anti-apoptótico y al menos un compuesto anti-oxidante. Específicamente, el presente inventor ha demostrado que el pretratamiento de un sujeto donante puede ser ventajoso para mejorar la condición de la al menos una parte del folículo piloso y/o la sección longitudinal de al menos una parte del folículo piloso, mejorando su calidad y promoviendo su crecimiento antes de su eliminación, por ejemplo, del cuero cabelludo del sujeto. El tratamiento previo de un sujeto donante con una composición que comprenda al menos un compuesto antiapoptótico y al menos un compuesto antioxidante también puede ser ventajoso para promover un proceso de curación más rápido al prevenir o reducir la apoptosis y el daño oxidativo. Además, el pretratamiento del sujeto donante con una composición que comprenda al menos un compuesto antiapoptótico y al menos un compuesto antioxidante también puede ser ventajoso para reducir al mínimo las posibilidades de que queden cicatrices después de extraer de dicho sujeto la al menos una parte de un folículo piloso en la fase anágena y/o la seccionada longitudinalmente al menos una parte de un folículo piloso en la fase anágena, procedimiento que puede crear pequeñas heridas (es decir, agujeros de punción creados por la aguja de punción) en las zonas donantes.

40 Los compuestos antiapoptóticos y antioxidantes son conocidos en la técnica y pueden obtenerse de proveedores comerciales. En una realización de la invención, el compuesto anti-apoptótico y el compuesto anti-oxidante de la composición de pretratamiento del paso (a1) pueden obtenerse de un proveedor comercial. En una realización preferente, la composición de pretratamiento contiene un compuesto anti-apoptótico como Bis(maltolato)-oxovanadio y un compuesto anti-oxidante como el mono-hidroxietil rutosido.

50 La composición del paso (a1) puede administrarse diariamente durante al menos 14 días antes del paso (b1). Preferentemente, dicha composición se ingiere por dicho sujeto una vez al día durante al menos 14 días antes del paso (b1). La composición puede ser en cualquier forma, preferentemente adecuada para la ingestión, como comprimido, cápsula, bebida y similares.

60 Cuando se utiliza bis(maltolato)oxovanadio, puede administrarse en una cantidad efectiva. Una cantidad efectiva de bis(maltolato)oxovanadio puede estar entre 0,003 mg y 3 g, como entre 0,03 y 300 mg, como entre 0,3 y 30 mg, como entre 1 y 10 mg, por ejemplo, unos 3 mg.

Cuando se utiliza el monohidroxi-etil-rutósido, puede administrarse en una cantidad efectiva. Una cantidad efectiva de monohidroxi-etil-rutósido puede ser de entre 5 mg y 50 g, por ejemplo, entre 50 y 5000 mg, por ejemplo, entre 100 y 1000 mg, por ejemplo, entre 250 y 750 mg, por ejemplo, unos 500 mg.

5 En los pasos (c) o (d1) del procedimiento, se pone en contacto con un medio al menos durante un segundo la al menos una parte de un folículo piloso de los pasos (b) o (c1) y/o una sección longitudinal de al menos una parte de un folículo piloso de los pasos (b) o (c1). Por ejemplo, se puede sumergir en dicho medio la al menos una parte de un folículo piloso y/o una parte longitudinal seccionada de la al menos una parte de un folículo piloso. Según el procedimiento, no es necesario cultivar la al menos una parte del folículo piloso y/o la parte longitudinal seccionada de la al menos una parte del folículo piloso de los pasos (b) o (c1). Una breve inmersión o contacto de al menos 1 segundo entre la
10 al menos una parte de un folículo piloso y/o la parte longitudinalmente seccionada de al menos una parte de un folículo piloso de los pasos (b) o (c1) con el medio de los pasos (c) o (d1) es suficiente para generar al menos uno o más cabellos nuevos de la parte de un folículo piloso y/o la parte longitudinalmente seccionada de al menos una parte de un folículo piloso de los pasos (b) o (c1). Sin embargo, la inmersión o el contacto más prolongado (> 2 segundos) entre la al menos una parte del folículo piloso y/o la sección longitudinal de al menos una parte del folículo piloso de los
15 pasos (b) o (c1) con el medio de los pasos (c) o (d1) es posible pero no necesario según el procedimiento. Sin embargo, es posible que al menos una parte de un folículo piloso de los pasos (b) o (c1) y/o una parte longitudinalmente seccionada de un folículo piloso de los pasos (b) o (c1) esté en contacto con un medio durante cualquier período de tiempo, el tiempo de contacto entre la al menos una parte del folículo piloso y/o una sección longitudinal de al menos una parte del folículo piloso y el medio puede ser inferior a 24 horas, como menos de 20, 16, 12, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1
20 hora, o menos de 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 minuto, o menos de 50, 50, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, o 2 segundos.

El medio utilizado puede ser cualquier medio conocido en la técnica para la propagación del cabello, como un medio que comprende componentes de la matriz extracelular o sustitutos de los mismos (véase, por ejemplo, WO2007/061291). Por ejemplo, en el procedimiento puede emplearse un medio disponible comercialmente que
25 comprenda un compuesto de matriz extracelular. Los protocolos y recetas para fabricar un medio que contenga componentes de matriz extracelular son también muy conocidos en la técnica.

Alternativamente, el medio puede comprender plasma rico en plaquetas, que se activa preferentemente, por ejemplo, usando trombina. El medio puede comprender además uno o más compuestos antioxidantes y/o uno o más compuestos anti-apoptóticos. La al menos una parte de un folículo piloso de los pasos (b) o (c1) y/o la al menos una
30 parte de un folículo piloso de los pasos (b) o (c1) seccionada longitudinalmente, puede colocarse entre una solución o hidrogel que comprenda plasma rico en plaquetas no activado y una solución o hidrogel que comprenda trombina activada. El plasma rico en plaquetas y/o la trombina activada pueden ser autólogos, es decir, se derivan del sujeto que se va a implantar con al menos una parte de un folículo piloso y/o una sección longitudinal de al menos una parte de un folículo piloso.

35 El medio puede ser en forma de gel, por ejemplo, un hidrogel o una pasta semilíquida.

El medio de los pasos c) o d1) puede comprender además al menos uno de los siguientes ingredientes seleccionados del grupo de: un compuesto antiapoptótico, un compuesto antioxidante y un compuesto potenciador de células madre. Cualquier compuesto anti-apoptótico, compuesto anti-oxidante y compuesto potenciador de células madre disponible en el mercado puede ser utilizado en los procedimientos cosméticos de la presente invención. Sin embargo, el
40 compuesto anti-apoptótico en el medio de los pasos (c) o (d1) puede ser un compuesto de vanadio fisiológicamente aceptable y/o un factor de crecimiento de insulina. El compuesto anti-apoptótico fisiológicamente aceptable puede ser Bis(maltolato)oxovanadio. El compuesto antioxidante en el medio de los pasos (c) o (d1) puede ser quercetina, y/o vitamina C, y/o vitamina E. El compuesto potenciador de células madre en el medio de los pasos (c) o (d1) puede ser ácido retinoide y/o eritropoyetina.

45 Se puede cultivar adicionalmente la al menos una parte de un folículo piloso y/o la al menos una parte seccionada longitudinalmente de un folículo piloso de los pasos (b) o (c1). Puede utilizarse cualquier procedimiento conocido en la técnica para cultivar la al menos una parte de un folículo piloso y/o la al menos una parte seccionada longitudinalmente de un folículo piloso, en particular las células madre de los folículos pilosos, como las células de la región de bulbo. El uso del sistema de cultivo celular tridimensional puede ser particularmente ventajoso para cultivar
50 y hacer crecer la al menos una parte de un folículo piloso (que contenga al menos una célula madre del folículo piloso) y/o al menos una parte seccionada longitudinalmente de un folículo piloso (que contenga al menos una célula madre del folículo piloso). Se sabe que los sistemas de cultivo celular tridimensional permiten que se produzcan diversos tipos de interacciones entre los diferentes tipos de células presentes en el cultivo de manera que imitan lo que ocurre en un entorno natural. Los procedimientos para realizar cultivos celulares tridimensionales también son bien conocidos
55 en la técnica.

No es necesario que la al menos una parte de un folículo piloso y/o la al menos una parte seccionada longitudinalmente de un folículo piloso de los pasos (b) o (c1), esté totalmente en contacto con, por ejemplo, el medio de los pasos (c) o (d1). El contacto selectivo, por ejemplo, inmersión, de sólo la parte de la al menos parte de un folículo piloso que contiene al menos una célula madre folicular pilosa y/o el contacto selectivo, por ejemplo, inmersión, de sólo la parte
60 de la sección longitudinal de la al menos una parte de un folículo piloso que contiene al menos una célula madre

folicular pilosa adjunta de los pasos (b) o (c1), es suficiente para generar o multiplicar al menos un nuevo cabello o más, *in vivo*, utilizando los procedimientos cosméticos.

En el paso (e1), se puede implantar en una o más zonas receptoras de un sujeto receptor la al menos una parte de un folículo piloso y/o al menos una parte seccionada longitudinalmente de un folículo piloso del paso (d1). El sujeto receptor puede ser el mismo que el sujeto donante. Se puede implantar la al menos una parte de un folículo piloso y/o al menos una parte seccionada longitudinalmente de un folículo piloso del paso (d1) en una o más zonas receptoras utilizando una aguja de implantación como una aguja de implantación hueca, como se describe en la solicitud de patente WO2005/077285. Se puede implantar en las capas superiores de la piel de un sujeto, es decir, en la epidermis y la dermis, la al menos una parte del folículo piloso y/o al menos una parte seccionada longitudinalmente del folículo piloso del paso (d1), por ejemplo, a una distancia mínima de 0,1 mm pero máxima de 4 mm de la superficie de la piel. Se puede implantar en la piel de la cabeza la al menos una parte de un folículo piloso y/o una parte seccionada longitudinalmente de un folículo piloso del paso (d1) en zonas como el cuero cabelludo, las cejas, la barba y el bigote.

En el paso (f1), puede ser ventajoso administrar un tratamiento posterior a los sujetos donantes y/o receptores después de extraer o implantar uno o más pelos de dicho sujeto donante o receptor, respectivamente. Dicho postratamiento puede administrarse por vía oral al sujeto donante y/o receptor en forma de una composición que comprenda al menos un compuesto antiapoptótico y al menos un compuesto antioxidante. Concretamente, el presente inventor ha demostrado que el postratamiento de un sujeto donante puede ser ventajoso para mejorar el crecimiento y la condición del nuevo cabello, que sustituye al cabello arrancado en la región donante. De manera análoga, el presente inventor ha demostrado que el tratamiento posterior de un sujeto receptor puede ser ventajoso para mejorar el estado de la al menos una parte del folículo piloso y/o la sección longitudinal de al menos una parte del folículo piloso obtenida en los pasos c) o d1), al mejorar su calidad y promover su crecimiento después de su implantación en una zona receptora en un sujeto receptor. El postratamiento de una persona donante y/o receptora con una composición que comprenda al menos un compuesto antiapoptótico y al menos un compuesto antioxidante también puede ser ventajoso para promover un proceso de curación más rápido al prevenir o reducir la apoptosis y el daño oxidativo. Además, el postratamiento del sujeto donante y/o receptor con una composición que comprenda al menos un compuesto antiapoptótico y al menos un compuesto antioxidante también puede ser ventajoso para reducir al mínimo las posibilidades de que queden cicatrices después de extraer o implantar la al menos una parte de un folículo piloso en la fase anágena y/o al menos una parte seccionada longitudinalmente de un folículo piloso en la fase anágena de dicho sujeto donante o receptor, respectivamente.

Los compuestos antiapoptóticos y los compuestos antioxidantes son conocidos en la técnica y pueden obtenerse de los proveedores comerciales. El compuesto anti-apoptótico y el compuesto anti-oxidante de la composición de pretratamiento del paso (f1) pueden obtenerse de un proveedor comercial. La composición de pretratamiento puede contener un compuesto anti-apoptótico como el Bis (maltolato) oxovanadio y un compuesto antioxidante como el monohidroxietil rutosido.

La composición del paso (f1) puede administrarse diariamente durante al menos 14 días después del paso (f1). Preferentemente, dicha composición se ingiere por dicho sujeto una vez al día durante al menos 14 días después del paso (f1). La composición puede ser en cualquier forma, preferentemente adecuada para la ingestión, como comprimido, cápsula, bebida y similares.

Cuando se utiliza bis(maltolato)oxovanadio, puede administrarse en una cantidad efectiva. Una cantidad efectiva de bis(maltolato)oxovanadio puede estar entre 0,003 mg y 3 g, como entre 0,03 y 300 mg, como entre 0,3 y 30 mg, como entre 1 y 10 mg, por ejemplo, unos 3 mg.

Cuando se utiliza el monohidroxietil-rutósido, puede administrarse en una cantidad efectiva. Una cantidad efectiva de monohidroxietil-rutósido puede ser de entre 5 mg y 50 g, por ejemplo, entre 50 y 5000 mg, por ejemplo, entre 100 y 1000 mg, por ejemplo, entre 250 y 750 mg, por ejemplo, unos 500 mg.

En es también un objetivo proporcionar procedimientos cosméticos mejorados para la multiplicación de cabello *in vivo* que no son perjudiciales para el área donante.

Se divulgan los procedimientos cosméticos para la multiplicación del cabello *in vivo*, en los que al menos una parte del folículo piloso que contiene al menos una célula madre folicular permanece en una o más de las zonas foliculares donantes tras su eliminación mediante la extracción, y en los que dicha al menos una célula madre folicular es capaz de regenerar un nuevo cabello en una o más zonas foliculares donantes tras eliminar o extraer la al menos una parte del folículo piloso. Por lo tanto, el procedimiento no es perjudicial o desventajoso para la zona donante, ya que el cabello puede volver a crecer normalmente en la zona donante después de la extracción o punteo. Los procedimientos para extraer al menos una parte del folículo piloso de manera que una pequeña porción del folículo piloso que contenga al menos una célula madre folicular permanezca en la dermis al ser arrancada son conocidos en la técnica y han sido descritos, por ejemplo, en las solicitudes de patente WO2005/077285 y WO2007/061291.

Usos adecuados de los procedimientos cosméticos

5 Los procedimientos y la composición cosméticos pueden ser adecuados para realizar un trasplante de cabello, por ejemplo, para cubrir una cicatriz, o en un sujeto que experimente pérdida de cabello debido a *la alopecia androgénica* o sus variantes u otras formas de calvicie causadas por factores genéticos o ambientales, o en un sujeto que experimente pérdida de cabello debido a una lesión por quemaduras, o en un sujeto que experimente pérdida de cabello debido a la quimioterapia contra el cáncer.

Ejemplo 1. Multiplicación inducida del cabello a partir de las células madre foliculares del cabello

Material

10 La sangre entera de un sujeto se recogió en un anticoagulante de citrato (ACD-A) en una proporción de 7:1 (siete partes de sangre entera por una parte de anticoagulante de citrato). La sangre entera fue mezclada suavemente con el anticoagulante citrato.

15 El plasma rico en plaquetas autólogo (PRP) fue preparado de la sangre entera usando procedimientos rutinarios. De forma similar, el plasma pobre en plaquetas se preparó a partir de la sangre entera. El suero de trombina autóloga se produjo a partir del plasma pobre en plaquetas usando el sistema activAT (Cytomedix Inc., Gaithersburg, USA). Se añadieron 10 ml de medio conservante concentrado, tal como se proporciona en el kit activAT, a 10 ml de suero de trombina autóloga para obtener 20 ml de trombina activada enriquecida. Posteriormente, se añadieron 5 ml de trombina activada enriquecida a 5 ml de PRP autólogo para obtener 10 ml de PRP autólogo activado.

20 Un total de 10 cabellos fueron arrancados de un área donante de un sujeto. Los cabellos arrancados fueron almacenados en PRP activado autólogo. Posteriormente, los cabellos arrancados fueron cortados 4 veces a lo largo del eje longitudinal. Los cabellos cortados se cubrieron e impregnaron con hidrogel autólogo de PRP y trombina activada enriquecida, lo que dio como resultado cabellos cortados cubiertos con PRP activado autólogo. Los 10 cabellos se implantaron posteriormente en una zona receptora de dicho sujeto. Se comprobó que se formaron de 3 a 5 nuevos cabellos por cada cabello implantado arrancado e incisado. También se encontró que en el área donante de la que se arrancaron los cabellos, crecieron nuevos cabellos.

25 En un experimento paralelo, se repitió el mismo procedimiento experimental, excepto que los 10 cabellos arrancados fueron cortados 7 veces a lo largo de su eje longitudinal. Los 10 cabellos fueron posteriormente implantados en una zona receptora de dicho sujeto. Se comprobó que se generaron unos 7-10 nuevos cabellos por cada cabello implantado, arrancado e incisado. También se encontró que en el área donante de la cual los cabellos fueron arrancados, crecieron nuevos cabellos.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento cosmético para la multiplicación del cabello *in vivo*, que comprende los pasos de:
 - (a) proporcionar al menos una parte de un folículo piloso en la fase anágena, comprendiendo dicha al menos una parte de un folículo piloso al menos una célula madre folicular de cabello;
 - 5 (b) seccionar longitudinalmente la al menos una parte de un folículo piloso, para producir al menos dos de dicha al menos una parte de un folículo piloso, comprendiendo cada una de las al menos dos de dicha al menos una parte de un folículo piloso al menos una célula madre folicular de cabello;
 - (c) hacer al menos una incisión a lo largo del eje longitudinal de las al menos dos de dichas al menos una parte de un folículo piloso; y
 - 10 (d) poner en contacto dicha al menos una parte de un folículo piloso del paso (c) con un medio durante al menos 1 segundo.
2. Procedimiento cosmético según la reivindicación 1, en el que el paso (b) se realiza después del paso (a), más preferentemente después del paso (a) y antes del paso (c).
3. Procedimiento cosmético para la multiplicación *in vivo* del cabello en un sujeto, que comprende los pasos de:
 - 15 (a1) opcionalmente, administrar a dicho sujeto una composición que comprenda al menos un compuesto anti-apoptótico y al menos un compuesto antioxidante; y
 - (b1) retirar de dicho sujeto al menos una parte de un folículo piloso en fase anágena, comprendiendo dicha al menos una parte de un folículo piloso que comprenda al menos una célula madre folicular de cabello; y
 - 20 (c1) seccionar longitudinalmente la al menos una parte de un folículo piloso, para producir al menos dos de dicha al menos una parte de un folículo piloso, comprendiendo cada una de las al menos dos de dicha al menos una parte de un folículo piloso al menos una célula madre folicular de cabello;
 - (d1) hacer al menos una incisión a lo largo del eje longitudinal de dicha al menos una parte del folículo piloso; y
 - 25 (e1) poner en contacto dicha una parte de un folículo piloso del paso (d1) con un medio durante al menos 1 segundo; y
 - (f1) implantar dicha al menos una parte de un folículo piloso del paso (e1) en una zona receptora de dicho sujeto; y
 - (g1) opcionalmente, administrar a dicho sujeto una composición que comprenda al menos un compuesto anti-apoptótico y al menos un compuesto anti-oxidante.
- 30 4. Procedimiento cosmético según la reivindicación 3, en el que el compuesto anti-apoptótico del paso (a1) y del paso (g1) es un compuesto de vanadio fisiológicamente aceptable, preferentemente Bis (maltolato) oxovanadio.
5. Procedimiento cosmético según una cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, en el que el compuesto antioxidante del paso (a1) y del paso (g1) es monohidroxitil-rutósido.
- 35 6. Procedimiento cosmético según una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en el que el paso (c1) se realiza después del paso (b1), más preferentemente después del paso (b1) y antes del paso (d1).
7. Procedimiento cosmético según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la al menos una parte de un folículo piloso en fase anágena se ha obtenido arrancando el cabello de una zona donante de un sujeto.
8. Procedimiento cosmético de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medio se selecciona de un medio que comprende plasma rico en plaquetas, plasma pobre en plaquetas, un compuesto activador, un compuesto antioxidante y un compuesto antiapoptótico; y un medio que comprende la matriz extracelular.
- 40 9. Procedimiento cosmético según la reivindicación 8, en el que el compuesto activador es trombina.
10. Procedimiento cosmético según una cualquiera de las reivindicaciones 8-9, en el que el compuesto antioxidante es quercetina, y/o la vitamina C, y/o la vitamina E.
- 45 11. Procedimiento cosmético según una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en el que los compuestos anti-apoptóticos se seleccionan del grupo de: compuestos de vanadio fisiológicamente aceptables y factor de crecimiento de la insulina.

12. Procedimiento cosmético según la reivindicación 11, en el que el compuesto de vanadio fisiológicamente aceptable es Bis (maltolato) oxovanadio.
- 5 13. Procedimiento cosmético según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos una parte de un folículo piloso en fase anágena se deriva de un sujeto, y el medio comprende plasma rico en plaquetas, y/o plasma pobre en plaquetas y/o suero derivado de dicho sujeto.
14. Procedimiento cosmético según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se implanta en las capas superiores de la piel al menos una parte del folículo piloso obtenido en el paso (d) de la reivindicación 1 y/o en el paso (e1) de la reivindicación 3, a una distancia de al menos 0,1 mm pero no más de 4 mm de la superficie externa de la piel.
- 10 15. Procedimiento cosmético según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos una parte del folículo piloso obtenido en el paso (d) de la reivindicación 1 y/o en el paso (e1) de la reivindicación 3, es adecuada para realizar un trasplante de cabello para cubrir una cicatriz, o para realizar un trasplante de cabello en un sujeto que experimente pérdida de cabello debido a alopecia androgénica o sus variantes u otras formas de calvicie causadas por factores genéticos o ambientales, o para realizar un trasplante de cabello en un sujeto que experimente pérdida de cabello debido a una lesión por quemaduras, o para realizar un trasplante de cabello en un sujeto que experimente pérdida de cabello debido a la quimioterapia del cáncer.
- 15