República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0606328-4 B1

(22) Data do Depósito: 21/03/2006

(45) Data de Concessão: 27/10/2020

(54) Título: USO DE UM GLICOSÍDEO FENILPROPANÓIDE PROVENIENTE DE UMA PLANTA DE AJUGA REPTANS, USO DE UM HOMOGENATO DE CÉLULAS INTEIRAS DE AJUGA REPTANS, USO DE UM EXTRATO PURIFICADO DE AJUGA REPTANS E USO DE FENILPROPANÓIDES PROVENIENTES DE UMA PLANTA AJUGA REPTANS

(51) Int.Cl.: A61K 8/97; A61Q 7/00.

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2005 IT MI2005A 000498.

(73) Titular(es): GIULIANI S.P.A..

(72) Inventor(es): GIAMMARIA GIULIANI; ANNA BENEDUSI; SALVATORE BELLINVIA.

(86) Pedido PCT: PCT EP2006002745 de 21/03/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/100101 de 28/09/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/06/2007

(57) Resumo: USOS DE UM EXTRATO VEGETAL, DE UM GLICOSÍDEO FENILPROPANÓIDE, DE UM HOMOGENATO DE AJUGA REPTANS, E DE FENILPROPANÓIDE. PROVENIENTES DE AJUGA REPTANS, MÉTODO PARA A EXTRAÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS VEGETAIS DE UMA PLANTA DE AJUGA REPTANS, HOMOGENATO DE CÉLULAS INTEIRAS DE AJUGA REPTANS, EXTRATO DE AJUGA REPTANS PURIFICADO, E, FENILPROPANÓIDES. A presente intenção refere-se a preparações à base de extratos vegetais de Ajuga reptans para favorecer o crescimento de cabelos e estimular o bulbo capilar. As preparações da invenção estão em formulações adequadas para administração oral ou para aplicação local e são especificamente adequadas para a prevenção e tratamento de alopecia androgênica em indivíduos do sexo masculino e do sexo masculino.

“Uso de um glicosídeo fenilpropanóide proveniente de uma planta de *Ajuga reptans*, Uso de um homogenato de células inteiras de *Ajuga reptans*, Uso de um extrato purificado de *Ajuga reptans* e Uso de fenilpropanóides provenientes de uma planta *Ajuga reptans*”

[0001] A presente invenção refere-se a uma composição à base de extratos vegetais de *Ajuga reptans* para estimular o crescimento dos cabelos.

[0002] Em particular, a presente invenção refere-se a preparações à base de extratos vegetais de *Ajuga reptans* para a prevenção e o tratamento de alopecia androgenética.

[0003] É sabido que o cabelo e os pelos são filamentos queratinizados de uma derivação epidérmica característica de todos os mamíferos inclusive dos seres humanos.

[0004] A vida e o crescimento de cabelo e de pelos em mamíferos são regulados pelo ciclo de proliferação de queratinócitos presentes na matriz do bulbo, ao passo que a pigmentação dos cabelos deriva da presença de melanócitos entre as células da matriz. Embora o crescimento dos cabelos seja relativamente rápido nos mamíferos, desde 0,1 até 0,4 mm por dia em seres humanos, não é ilimitado. Com a exceção de poucos casos específicos em que pode continuar durante vários anos, a sua duração é geralmente curta, tipicamente de 2 a 5 meses.

[0005] Na fase ativa de crescimento (Anágena), as células da matriz em proliferação rápida produzem novo material pilífero. A fase de Anágena é por sua vez dividida em seis etapas em relação à maturidade do bulbo, da papila e do crescimento do cabelo. A fase de crescimento mais longa é Anágena VI. Em media, 86 % dos cabelos no couro cabeludo humano está em Anágena durante um período de tempo avaliado de 4 a 8 anos.

[0006] Isto é seguido por um período de tempo de regressão da matriz que perde o contato direto com a papila dérmica interrompendo o fluxo de nutrição e o oxigênio necessário para a fase do crescimento dos cabelos (Catágena). Nesta fase tanto o bulbo dos cabelos como a papila dérmica permanecem ligados por meio de uma lamina basal e migram lentamente em direção da pele. Aproximadamente 1 % dos

cabelos no couro cabeludo está em fase Catágena durante um período de tempo de aproximadamente 20 semanas. Na fase terminal do ciclo dos cabelos (Telógena) o bulbo do cabelo adquire uma forma de bastão e se destaca da papila que “regride”. A papila e o bulbo continuam a se mover em direção à superfície da pele quase tanto quanto o enxerto do músculo eretor do cabelo. O fio de cabelo pode permanecer nesta condição durante um período de tempo mais ou menos longo, porém pode ser facilmente puxado e cair. Antes da queda um novo bulbilho do folículo de cabelo é diferenciado, o que dá origem a um novo ciclo. Aproximadamente 13 % dos cabelos em um couro cabeludo humano estão na fase Telógena durante aproximadamente 3 - 4 meses.

[0007] O tipo de cabelo produzido pelo folículo pode variar e depende dos sinais do tipo hormonal presente na derme subjacente, em particular hormônios esteróides que provêm das gônadas e em alguns casos das cápsulas adrenais, tal como testosterona. Este hormônio ou seu metabólito mais ativo, a 5α dihidrotestosterona, durante a puberdade, provoca o aparecimento de características sexuais secundárias tal como o crescimento de cabelos na região do púbis, das axilas e, em indivíduos do sexo masculino, de barba com a transformação de penugem a cabelo definitivo. Foi descoberto recentemente que, por alopecia androgenética ou calvície, o cabelo definitivo é transformado em penugem de cabelo.

[0008] É bem sabido que a calvície ou a alopecia androgenética é o tipo de calvície pelo qual é afetada a grande parte das pessoas que sofrem de perda de cabelos. Esta afecção consiste de uma miniaturização progressiva e alisamento dos folículos dos cabelos. Há uma predisposição genética à alopecia androgenética. Mais provavelmente são transmitidas as enzimas de interesse na conversão e coleta de hormônios androgênicos, isto é: as duas formas iso-enzimáticas da 5α-redutase (tipo 1 e tipo 2), P 450 aromatase e o receptor citossólico de andrógenos.

[0009] Em homens com uma predisposição à alopecia androgenética, a perda de cabelos pode começar em qualquer momento depois da puberdade, quando for necessário que os níveis de andrógeno sérico estão crescendo, conseqüentemente para expressão de uma calvície androgenética tanto de testosterona como de 5α-

redutase que seja capaz de converter a testosterona à dihidrotestosterona. Em homens a DHT parece ser mais importante para alopecia androgenética, enquanto que para as mulheres, a DHEA (desidroepiandrosterona), produzida pelas glândulas adrenais até uma extensão de 95 % e a androstenodiona produzida 50 % pelo ovário e 30 % pelas glândulas adrenais. Estes hormônios têm uma atividade androgênica bastante fraca, em um nível periférico, no entanto, há uma maior quantidade convertida a hormônios com uma atividade androgênica.

[0010] A DHT é prejudicial para os folículos do couro cabeludo geneticamente predispostos. É este hormônio que transforma penugem de cabelo em cabelo definitivo nos adolescentes. Também foi verificado que outras transformações deste hormônio provocam seborréia. A enzima 5α-redutase é abundante no couro cabeludo para favorecer o acúmulo de DHT. Sob a ação de DHT, os folículos capilares se tornam cada vez menores e os cabelos gerados são também menores e parecem muito menos numerosos. A produção de pigmento diminui, dando a impressão de falta de cabelo, até mesmo se este estiver presente em uma forma mais fina e menos pigmentada. A fase de crescimento (Anágena) também é abreviada e conseqüentemente o cabelo é menos comprido.

[0011] Uma reação autoimune do folículo complica a situação, iniciada e complicada pela DHT em que os sistema imunológico identifica o folículo danificado pela DHT como um corpo estranho e tenta eliminá-lo. Algumas formas de alopecia são caracterizadas pela presença de infiltrados inflamatórios nas regiões dérmicas perifoliculares. Um estudo realizado nos bulbos de cabelos obtido em indivíduos do sexo masculino afetados por alopecia androgenética apresentou, nas zonas de transição entre as áreas com e sem cabelo, a presença de desgranulação mastocitária e de infiltração leucocitária inicialmente presente na área protuberante, uma área de residência presumida de células estaminais do sistema capilar, com extensão subseqüente para a região peribulbar. O resultado final do processo flogístico é uma transformação fibrótica e cicatricial do folículo com perda das células estaminais e conseqüentemente da capacidade de recrescimento dos cabelos. Depois de alguns anos, os folículos não mais produzem cabelo terminal, porém o cabelo denominado

"penugem", isto é, similar ao dos bebês recém-nascidos, não pigmentado pela cor natural do cabelo e extremamente pequeno, quase invisível.

[0012] O que parece importante não é a quantidade da testosterona presente no sangue, porém as concentrações, a um nível pilum-sebáceo, das enzimas necessárias para converter os andrógenos mais fracos a andrógenos mais fortes e também a concentração do andrógeno receptor.

[0013] O Tipo 1 da 5α-redutase é o tipo cutâneo e está principalmente localizado nas glândulas sebáceas, no fígado, em segundo lugar nos queratócitos da pele e no folículo, na papila dérmica, nas glândulas sudoríparas. O Tipo 2 da 5α-redutase está localizado no epidídimo, nas vesículas seminais, na próstata e na cútis dos genitais do feto, na bainha epitelial dos folículos capilares, nos fibroblastos da pele dos genitais.

[0014] Os inibidores conhecidos do tipo 1 são: o ácido azeláico e seus derivados; os inibidores do tipo 2 são: finasterida e Ru5884, enquanto que os inibidores de ambos são: duasterida, cobre e Revivogen (uma mistura de substâncias naturais entre as quais os picnogenol).

[0015] Outros inibidores descritos na literatura são: progesterona, zinco, ácido gama linoleico, betasitosterol, urtiga, chá verde, palmito serrilhado e alguns polifenóis.

[0016] Algumas destas substâncias vegetais, tal como betasitosterol, produzem a sua ação por interação com 5α-redutase substituindo a testosterona, como outros inibidores competitivos tais como finasterida e duasterida.

[0017] As preparações baseadas em princípios ativos de uma origem sintética são correntemente usadas no tratamento e na prevenção da perda de cabelos, tal como, por exemplo, minoxidil ou finasterida cujo consume freqüentemente causa a formação efeitos colaterais, que também pode ser bastante significativo.

[0018] Alternativamente, as preparações de uma origem vegetal estão no mercado, cujo consumo embora estando isento de efeitos colaterais, não permite que sejam obtidos resultados interessantes, de um ponto de vista estético.

[0019] A presente invenção, portanto, da necessidade de descobrir preparações para estimular o trofismo fisiológico dos bulbos capilares cuja administração não

apresente as desvantagens das preparações da técnica conhecida.

[0020] O Requerente descobriu uma erva selecionada da qual é possível extrair princípios vegetais que podem ser aplicados para prevenir e retardar a queda de cabelos através de uma ação protetora sobre alguns dos componentes do bulbo capilar.

[0021] Este vegetal selecionado consiste de *Ajuga reptans*, uma espécie que pertence à família Labiatae, típica das áreas de gramíneas da Europa, da Ásia Ocidental e da África.

[0022] *Ajuga reptans* é bem conhecido como uma planta oficinal desde a Antiguidade, principalmente por seu uso como um agente anti-reumático, tônico, adstringente e como um agente narcótico leve ou anti-hemorrágico e cicatrizante.

[0023] O efeito anti-hemorrágico foi demonstrado experimentalmente (Breschi e outros, 1992) e atribuído a um efeito vasoconstritor mediado por α-adrenorreceptores vasais. Também são conhecidas as atividades antipirética, antibacteriana (Cantrell CL, 1999), anti-helmíntica (Kuria e outros, 2002) e hipoglicemizante (Hilaly JE, Lyoussi B. 2002).

[0024] Como a Ajuga também é conhecida por suas propriedades “repelentes a insetos” ela atraiu um certo interesse no campo da agricultura biológica.

[0025] Um dos objetivos gerais da presente invenção consiste em fornecer composições baseadas em extratos vegetais provenientes de uma erva selecionada que fossem ativas para fornecer uma ação estimulante para o crescimento de cabelos.

[0026] Um outro objetivo da presente invenção consiste em fornecer composições baseadas em extratos vegetais ou em princípios ativos capazes de prevenir ou de tratar a alopecia androgenética e o deflúvio telogênico.

[0027] Um outro objetivo da presente invenção consiste em fornecer princípios ativos de uma natureza vegetal que, quando consumidos oralmente ou aplicados localmente, fornecem uma ação estimulante sobre o bulbo capilar sem provocar efeitos colaterais significativos nos sujeitos tratados.

[0028] Em vista dos objetivos especificados acima e de acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, o uso de um extrato de *Ajuga reptans* é considerado,

para a produção de uma composição ou preparação para estimular o crescimento de cabelos, como especificado na reivindicação 1 anexa.

[0029] Outras características e aspectos da invenção são indicados nas reivindicações subseqüentes.

[0030] De acordo com uma modalidade da invenção é fornecido o uso de um extrato de *Ajuga reptans* para a produção de uma composição ou preparação para a prevenção ou o tratamento de alopecia androgenética e deflúvio telogênico.

[0031] *Ajuga reptans* é um vegetal que produz uma grande quantidade de compostos que podem ser atribuídos a vários grupos químicos. Entre estes estão Iridóides, estruturas de monoterpeno glicosilado que formam os princípios amargos, tal como arpagide e 8-O-acetil-arpagide. Além dos iridóides, na espécie Ajuga, antocianos e dois compostos que pertencem ao grupo de Flavonóides, Naringine neoesperidoside e Apigenine neoesperidoside.

[0032] Nas folhas de *Ajuga reptans* também foram caracterizados compostos que pertencem ao grupo de ecdisonas, triterpenos pentacíclicos com uma estrutura de esteróide, em particular beta-ecdisona e Ajuga-lactona, às quais foi atribuída uma atividade antialimentação em relação aos insetos. Outros compostos com uma atividade biológica análoga são derivados de Clerodane, em particular 14,15-dihidroajugareptansina, 3α-hidroxiajugavensina B, 3β hidroxiajugamarina F4 e ajugareptansina.

[0033] *Ajuga reptans* também é caracterizada por sua capacidade de produzir Fenilpropanóides Glicosilados, substâncias hidrossolúveis que pertencem a um grupo muito amplo de metabólitos secundários comumente chamados glicosídeos de feniletanol. Estes são compostos naturais solúveis em água e amplamente distribuídos nos órgãos de plantas superiores.

[0034] De um ponto de vista estrutural, eles são caracterizados pela presença de um derivado do ácido cinâmico e de um derivado de feniletanol, ligados à mesma molécula de beta-glicopiranose, um com uma ligação éster e o outro com uma ligação de glicosídeo. Outras moléculas de sacarídeo, tais como ramnose, xilose e apiose, estão freqüentemente ligadas à glicose que age como uma ponte entre as duas

estruturas aromáticas.

[0035] Os fenilpropanóides também são classificados como glicosídeos fenilpropanóides devido à presença na molécula de uma estrutura C_6-C_3 tal como ácido cafeico, ferúlico ou cinâmico ou como feniletanóides para a presença contemporânea de um derivado de feniletanol ou de um produto análogo. Como a parte do feniletanol, entretanto, biossinteticamente deriva de uma estrutura fenilpropanóica, é correntemente preferível definir estas estruturas como fenilpropanóides, porém os vários termos deviam ser considerados como sendo sinônimos.

[0036] Os ácidos ligados ao açúcar (cinâmico, cafeico, ferúlico, metilcumárico etc.) estão quase sempre na forma trans e raramente na forma cis; os açúcares apiose, arabinose, galactose e glicose sempre têm uma ligação β-D glicosídica, enquanto que a ramnose e a xilose uma ligação de α-D glicosídica.

[0037] Na base do número e do tipo de açúcares ligados, os glicosídeos fenilpropanóides são divididos em monossacarídeos, dissacarídeos e trissacarídeos. Os monossacarídeos têm uma molécula de glicopiranose entre a cadeia de feniletanol e o ácido ligado com uma ligação de éster; os glicosídeos dissacarídeos derivam dos mono dissacarídeos e são classificados de acordo com a ligação de açúcar à glicose.

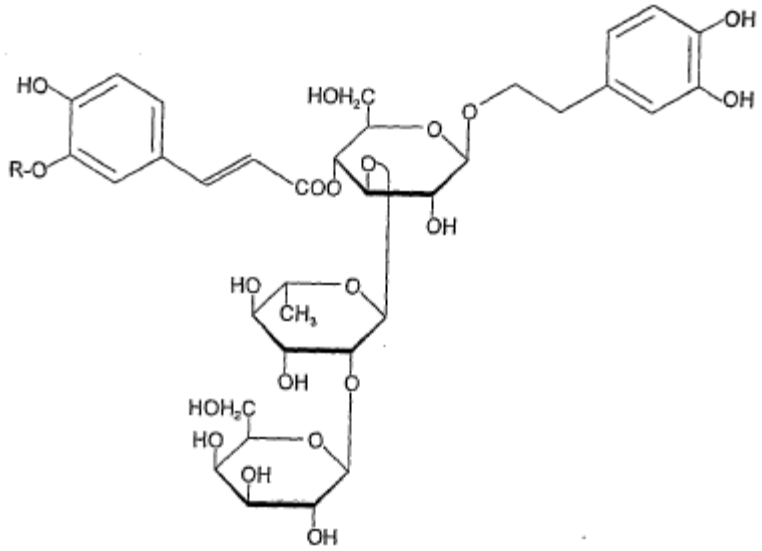
[0038] O grupo mais amplamente representado na natureza, entretanto, continua sendo o dos trissacarídeos, que contêm a ramnose como a segunda unidade de glicídica, à qual uma terceira é ligada, geralmente glicose, xilose, apiose, galactose, lixose ou ramnose. Os ácidos aromáticos mais freqüentemente usados ligados a C-4 da glicose são os ácidos cafeico, ferúlico, cinâmico.

[0039] Os autores descobriram que a atividade de prevenção e/ou de tratamento de perda e/ou de progresso da escassez de cabelos e a estimulação do bulbo capilar refere-se principalmente à presença de glicosídeos fenilpropanóides.

[0040] Tipicamente, a sua estrutura química é caracterizada pela presença de um derivado de ácido cinâmico e um derivado de 2,4-dihidróxi-feniletanol, ambos ligados a uma mesma molécula de D-glicopiranose, por meio de uma ligação de éster de uma ligação glicosídica, respectivamente. Outras moléculas de sacarídeos tais como

glicose, ramnose, xilose e apiose, podem ser ligadas individualmente e em posições diferentes em seqüência com a molécula de glicose que age como uma ponte entre as duas estruturas aromáticas.

[0041] De acordo com um aspecto da presente invenção, o uso de glicosídeos fenilpropanóides é fornecido para a produção de uma composição ou de uma preparação para prevenir ou tratar a perda de cabelo ou estimular o crescimento dos cabelos. Os glicosídeos fenilpropanóides preferidos são o Fenilpropanóide A e o Fenilpropanóide B que têm a fórmula a seguir:



R = H: Fenilpropanóide A

$C_{35}H_{46}O_{20}$

p.m.= 786.738

R = CH_3: Fenilpropanóide B

$C_{36}H_{48}O_{20}$

p.m.= 800.765

[0042] O fenilpropanóide A definido como Teupolioside β-(3,4-dihidroxifenil) etil-O-α-L-ramnopiranosil (1''-3')-O-P D-galactopiranosil (1'''-2'')-β-D-(4'-O-cafeoil)-glicopiranosídeo, é particularmente preferido.

[0043] Os glicosídeos fenilpropanóides podem ser vantajosamente obtidos partindo de um extrato de *Ajuga reptans*.

[0044] De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um processo para a preparação de um homogenato ou de um extrato de vegetal de uma planta de *Ajuga reptans* compreende a cultura do vegetal de linhagens de célula provenientes de um explante de tecido da dita planta.

[0045] De acordo com uma modalidade, para se obter um extrato de *Ajuga reptans*, o tecido do calo é deixado crescer para evitar a sua diferenciação. São obtidas culturas que não readquirem ou reproduzem a morfologia típica da planta, porém que mantêm a potencialidade de produzir metabólitos secundários típicos. Pela variação da composição do meio de cultura, é possível selecionar linhagens de célula com diferentes características bioquímicas e metabólicas. A preservação das características embriônicas ocorre principalmente pela ação de substâncias hormonais tais como, por exemplo, auxina e citocinas, também denominadas “fatores de crescimento”, produzidas na natureza pelas próprias plantas e capazes de manter a atividade meristemática em vida. As culturas também tipicamente requerem um meio de cultura adequado que leva em conta a necessidade metabólica das células, a perda da capacidade de fotossíntese e as condições adequadas do ambiente. A fase de geração e de seleção das linhagens de célula vegetal também dependem do número de explantes efetuados como, apesar do procedimento de esterilização, a maior parte dos explantes, desde 70 % até 80 %, estão poluídos e convenientemente descartados. Depois de um período de tempo adequado, tipicamente igual a aproximadamente 21 dias de preservação no escuro a uma temperatura na faixa de desde 20 até 35 °C, de preferência de 28 °C, a produção de tecido caloso não diferenciado pode ser observada por alguns fragmentos de explante. Para se obter a multiplicação do calo, o tecido é transferido para uma superfície mais vasta com um novo meio e, tipicamente, depois de mais uns 7 - 20 dias, de preferência depois de 14 dias, as partes do calo que tinham se desenvolvido são transferidas (subcultivadas) sobre meio novo.

[0046] Uma vez obtidas linhagens de crescimento rápido, porém ainda extremamente variável do ponto de vista tanto da morfologia como da produtividade, é possível selecionar diferentes linhagens de célula porém com características uniformes com o tempo.

[0047] Para a produção de quantidades razoáveis de metabólitos, é necessário então transferir as linhagens selecionadas para meio líquido, isto é, processar com culturas em suspensão contidas em frascos de laboratório ou em culturas em

suspensão.

[0048] As linhagens selecionadas por suas características proliferativas e metabólicas podem portanto ser cultivadas em suspensão em frascos e em biorreatores, garantindo a produção de quantidades adequadas para o estudo experimental dos produtos.

[0049] Para a produção quantitativa em uma escala industrial de princípios ativos de vegetal individualizado, foi desenvolvida uma técnica que considera a preparação de biorreatores de grande volume em que as culturas de linhagens de célula estão suspensas em meio líquido e dada a possibilidade de produção de grandes quantidades de biomassa.

[0050] Uma esquematização of do processo de extração de acordo com uma modalidade da presente invenção está ilustrada na figura 1 anexa.

[0051] Com referência à figura 1, um esquema de fluxo encontra-se ilustrado de uma modalidade de extração compreende as fases preliminares de explante de tecido vegetal adequado, que consiste de preferência tecido de calo 1, esterilização e cultura 2 das células vegetais de tecido de calo explantado, seleção em meio sólido 3, aumento da biomassa no líquido 4, inseminação em um biorreator 5, homogeneização da suspensão de células 6, filtração da suspensão e cromatografia do filtrado 7, produção do extrato bruto 8, purificação do princípio fundamental do vegetal 9.

[0052] Esse processo de extração permite a preparação de produtos diferenciados com características específicas de pureza e capacidade de titulação.

[0053] Em particular, o dito processo permite a identificação de:

I) o homogenato de *Ajuga rapbans* ou o homogenato das células inteiras que mantém os princípios tróficos e os nutrientes da célula vegetal intacta;

II) o extrato purificado em Fenilpropanóide ou uma mistura caracterizada de fenilpropanóides com um título mais alto do que 60 %;

III) Fenilpropanóides puros que correspondem essencialmente ao Fenilpropanóide A com um título mais alto do que 90 %.

[0054] De acordo com uma primeira modalidade, o homogenato de Ajuga raptans

é obtido partindo de culturas de células de *Ajuga reptans* cultivadas de acordo com o processo descrito acima. O homogenato total obtido das células inteiras compreende uma composição rica em nutrientes simples e complexos, princípios ingredientes característicos, fatores tróficos e água. O homogenato de *Ajuga reptans* é tipicamente à base de diferentes espécies ativas, compreende polissacarídeos, proteínas, lipídeos e água. Os princípios ativos que caracterizam principalmente o perfil de atividade do homogenato de *Ajuga reptans* principalmente compreendem antioxidantes não enzimáticos tais como fenilpropanóides, mas também glicoproteínas e a fração de polissacarídeo e água.

[0055] A presença de fenilpropanóides exerce efeitos antiinflamatórios e inibição da enzima 5α-redutase sobre a pele.

[0056] Quando os fenilpropanóides estão presentes em associação com os outros princípios ativos mencionados acima, também é verificado um forte efeito de hidratação, acompanhado por uma atividade do tipo trófico, capaz de ativar as propriedades reparadoras da pele. Como a pele é um órgão que é particularmente sensível ao estresse oxidativo induzido por agentes endógenos e exógenos, o homogenato, rico em substâncias com uma atividade antioxidante, exerce uma atividade antiinflamatória considerável. As glicoproteínas presentes no homogenato são capazes de coordenar um vasto número de moléculas de água por suas partes glicosiladas e esta capacidade depende estritamente do papel representado na fase proliferativa da própria célula vegetal; há de fato uma melhoria na elasticidade das paredes da célula, favorecendo a distensão e o crescimento da célula e isto pode ter implicações funcionais também no nível cutâneo acima em todas as situações em que for útil estimular os processos de reparação do tecido. Em virtude de sua natureza química e do papel biológico, os polissacarídeos presentes no homogenato são capazes de coordenar a água, imitando o efeito do ácido hialurônico, do dermatansulfato e do condroitinsulfato caracteristicamente contido na pele animal. A fração de polissacarídeos também contém glucanos aos quais são atribuídas propriedades imunoestimulantes.

[0057] De acordo com uma modalidade, o extrato purificado no fenilpropanóide é

produzido por uma linhagem de célula progressivamente selecionado de *Ajuga reptans*. As células provenientes da cultura de célula são moídas mecanicamente e filtradas.

[0058] O filtrado é convenientemente extraído pelos fenilpropanóides sobre resina de afinidade e eluído com uma solução de hidro-alcoólica.

[0059] De acordo com uma modalidade preferida, os glicosídeos de fenilpropanóides são extraídos de tecidos de *Ajuga reptans*.

[0060] Foi verificado que o homogenato ou o extrato vegetal proveniente de *Ajuga reptans* exerce um efeito sinérgico de regulação do trofisfmo de algumas estruturas epiteliais, com especial referência às glândulas sebáceas e aos folículos capilares. Em particular, a administração do extrato ou do homogenato na forma de uma composição determina uma redução na secreção de sebo com efeitos benéficos sobre a acne e a seborréia e uma regulação do crescimento fisiológico dos cabelos e dos pelos, com um resultado favorável sobre a alopecia androgenética, o deflúvio telogênico, a hipertricose e o hirsutismo.

[0061] O extrato ou o homogenato proveniente de *Ajuga reptans* usado dentro do âmbito da invenção pode ser tipicamente alcoólico, hidro-alcoólico, glicérico, acetônico, o uso de hidro-alcoólico ou acetônico sendo preferido.

[0062] Foi de fato observado que com a extração, é possível se obter um produto final rico em fenilpropanóides e em substâncias vegetais ativas na inibição seletiva da enzima 5α-redutase, altamente expressa no nível dos folículos.

[0063] A composição da invenção pode ser usada seja em aplicações tópicas ou sistêmicas e foi provado que era eficaz na prevenção e no tratamento de afecções causadas por produção excessiva de sebo tais como acne, seborréia, furunculose e afecções causadas pela atividade da 5α-redutase, tais como alopecia androgenética, deflúvio telogênico, progresso de escassez de cabelos e também a hipertricose e o hirsutismo.

[0064] A composição da invenção é particularmente adequada no tratamento de alopecia androgenética.

[0065] As composições para aplicação tópica da invenção podem estar em forma

líquida tais como loções e soluções e também em forma sólida, tais como géis, cremes, ungüentos, pomadas, máscaras, emplastros transdermais com uma liberação prolongada.

[0066] As composições para aplicação local da invenção podem convenientemente compreender aditivos comumente usados em preparações cosméticas ou farmacêuticas para uso local, tais como conservantes, agentes bacterianos, estabilizadores, agentes emulsificantes, soluções tamponadoras, corantes e outros excipientes comumente usados em técnicas de preparação cosméticas / farmacêuticas.

[0067] No caso de uma formulação líquida, os princípios ativos sinérgicos da invenção podem ser convenientemente dissolvidos em um veículo cosmeticamente / farmaceuticamente aceitável tais como água, álcool, hidro-álcool, solução glicérica e outros tipos adequados para aplicação local.

[0068] Para fins de ilustração, as composições da invenção na forma líquida são preparadas por dissolução das frações extraídas de vegetal hidrossolúvel em água e as frações restantes em álcool, subseqüentemente juntando as diferentes frações sob agitação. A mistura resultante pode então ser tamponada para atingir uma faixa de pH convenientemente selecionada entre 5 e 7 de modo a ser compatível com o pH da pele e é então filtrada e embalada em recipientes adequados tais como pequenos frascos ou garrafinhas.

[0069] A composição para uso local da invenção é usada para aplicações, em uma quantidade eficaz, diretamente sobre a região afetada do corpo a ser tratada.

[0070] No tratamento de alopecia androgenética, por exemplo, uma loção baseada nos princípios ativos da invenção é aplicada diretamente sobre o couro cabeludo, uma ou duas vezes ao dia, convenientemente durante ciclos que duram 2-3 meses alternando-se com períodos de repouso.

[0071] Similarmente, uma composição na forma de um creme pode ser aplicada uma ou duas vezes ao dia sobre a face de um sujeito afetado por seborréia ou acne, por exemplo, até a eliminação da afecção.

[0072] No caso de uma formulação sólida ou semi-sólida, os princípios ativos

sinérgicos da invenção estão dispersos em veículos cosmeticamente / farmaceuticamente aceitáveis, comumente usados para aplicação local.

[0073] A aplicação da composição da invenção na forma de um creme leva a uma redução na secreção de sebo sobre a parte das glândulas sebáceas que é visível depois de alguns dias de tratamento como uma redução da oleosidade da superfície do corpo tratada.

[0074] As composições da invenção para uso oral podem ser aplicadas na forma de tabletes, cápsulas, soluções líquidas e nas formas para a liberação controlada dos princípios ativos.

[0075] A preparação para administração oral da invenção é obtida por meio das técnica de preparação normal de produtos dietéticos e/ou farmacêuticos, pela adição de um ou mais veículos aceitáveis aos princípios ativos sinérgicos. Os veículos fisiologicamente aceitáveis são portanto usados em uma mistura com conservantes, estabilizadores, excipientes, veículos e agentes aromatizantes adequados.

[0076] Na composição da invenção, os princípios ativos sinérgicos da invenção estão presentes em quantidades variáveis, tipicamente na faixa de desde 0,001 % em peso até 10 % em peso, mais preferivelmente desde 0,1 até 5 % em peso.

[0077] De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método de tratamento cosmético que compreende a aplicação de local, no nível do couro cabeludo ou da face de uma quantidade eficaz de uma composição descrita acima.

[0078] Os exemplos a seguir são fornecidos para finalidades puramente ilustrativas da presente invenção e não deviam, de maneira alguma, ser considerados como limitativos ao âmbito de proteção, como indicado nas reivindicações anexas.

EXEMPLO 1

[0079] Integrador na forma de tablete adequado para redução de danos provenientes de estresse por oxidação devido a raios solares no nível das estruturas de queratina:

[0080] Cada tablete contém:

Pantotenato de cálcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg

Ajuga reptans	5 mg
Beta caroteno	7,2 mg
Ubidecarenona	10,0 mg
Zinco (como aminoácido quelado)	7,5 mg
Cobre (como aminoácido quelado)	1,20 mg
Ácido fólico	0,30 mg
Celulose microcristalina	17,0 mg
Fosfato bibásico de cálcio bihidratado . .	62,0 mg
Hidroxipropimetilcelulose	80,0 mg
Estearato de magnésio	7,90 mg
Dióxido de silício	1,70 mg

EXEMPLO 2

[0081] Integrador dietético na forma de tablete sobre Ajuga, Boehmeria nivea e um doador de enxofre (metionina):

[0082] Cada tablete contém:

Metionina	300 mg
Pantotenato de cálcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg
Ajuga reptans	5 mg
Zinco (como aminoácido quelado)	7,5 mg
Cobre (como aminoácido quelado)	1,20 mg
Manganês (como aminoácido quelado)	2,25 mg
Vitamina B6	3,0 mg
Ácido fólico	0,30 mg
Celulose microcristalina	17,0 mg
Fosfato bibásico de cálcio bihidratado	62,0 mg
Hidroxipropimetilcelulose	80,0 mg
Estearato de magnésio	7,90 mg
Dióxido de silício	1,70 mg

EXEMPLO 3

[0083] Integrador na forma de tablete à base de Fenilpropanóides de *Ajuga reptans*, com uma atividade anti-envelhecimento.

[0084] Cada tablete contém:

Pantotenato de cálcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg
Fenilpropanóide A+B	2,5 mg
Zinco (como aminoácido quelado)	7 5 mg
Cobre (como aminoácido quelado)	1,20 mg
Ácido fólico	0,30 mg
Celulose microcristalina	17,0 mg
Fosfato bibásico de cálcio bihidratado	62,0 mg
Hidroxipropimetilcelulose	80,0 mg
Estearato de magnésio	7,90 mg
Dióxido de silício	1,70 mg

EXEMPLO 4

[0085] Integrador particularmente adequado para alopecia androgenética e deflúvio telogênico em mulheres próximo ou durante a menopausa:

[0086] Cada tablete contém:

Pantotenato de cálcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg
Isoflavonas de soja (genisteína e daidzeína)	40 mg
Boehmeria nipononivea	100 mg
Ajuga	2,5 mg
Resveratrol	0,05 mg
Zinco (como aminoácido quelado)	7,5 mg
Cobre (como aminoácido quelado)	1,20 mg
Ácido fólico	0,30 mg

Celulose microcristalina	17,0 mg
Fosfato bibásico de cálcio bihidratado	62,0 mg
Hidroxipropimetilcelulose	80,0 mg
Estearato de magnésio	7.90 mg
Dióxido de silício	1,70 mg

EXEMPLO 5

[0087] Integrador na forma de tablete adequado para a prevenção de alopecia androgenética masculina e feminina:

[0088] Cada tablete contém:

Pantotenato de cálcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg
Boehmeria nipononivea	200 mg
Ajuga reptans	5 mg
Quercetina	0,90 mg
Taurina	200 mg
Zinco (como aminoácido quelado)	7,5 mg
Cobre (como aminoácido quelado)	1,20 mg
Celulose microcristalina	90,0 mg
Fosfato bibásico de cálcio bihidratado	80,0 mg
Hidroxipropimetilcelulose	52,5 mg
Estearato de magnésio	7,90 mg
Dióxido de silício	1,70 mg

EXEMPLO 6

[0089] Creme dermatológico para reduzir os danos aos cabelos e aos capilares por exposição a raios UV

[0090] A composição compreende:

Pantotenato de cálcio	9 mg
d-Biotina	0,150 mg
Ajuga reptans	20,0 mg

Macrogol cetoestearil éter	5,0 g
Miristato de isopropila	4,0 g
Propileno glicol	3,0 g
Glicerina	3,0 g
Vaselina Branca	11,0 g
Álcool cetoestearílico	9,0 g
Paraoxibenzoato de metila	0,2 g
Paraoxibenzoato de propila	0,02 g
EDTA tetrassódica	0,1 g
Água	complemento até 100 g

EXEMPLO 7

[0091] Loção útil para deflúvio telogênico masculino e feminino para uso tópico:

Pantotenato de cálcio	30,0 mg
d-Biotina	0,30 mg
Ajuga reptans	5,0 mg
Beta glucano	0,50 mg
Fitotocotrienóis	20 mg
Extrato de semente de toranja	30 mg
EDTA Dissódico	3,0 mg
PEG-40 Óleo de mamona hidrogenado	30 mg
Perfume	6,0 mg
Ácido cítrico	1,5 mg
Álcool desnaturado do Tipo C	1,5 g
Água	complemento até 10 g

EXEMPLO 8

[0092] Composição para uso tópico à base de Ajuga particularmente adequada para ação antiinflamatória nos casos de Acne e seborréia:

Pantotenato de cálcio	30,0 mg

d-Biotina	0,30 mg
Ajuga reptans	5,0 mg
Cetearet-22, Palmeth-2	5,0 g
Triglicerídio caprílico/cáprico	5,0 g
Vaselina Branca	2,0 g
Miristato de octildodecila	3,0 g
Álcool cetilestearílico	2,0 g
Perfume	0,20 g
Tocoferol conc.	0,05 g
2-fenoxietanol e parabens	0,6 g
Ciclometicona	0,05 g
Propileno glicol	3 45 g
Glicerina	3,2 g
Polímero cruzado de Acrilatos de Alquila ,	0,60 g
EDTA tetrassódica	0,10 g
Amino metilpropanol	0,45 g
Água	complemento até 100 g

EXEMPLO 9

[0093] Composição para aplicação local na forma de uma máscara extemporânea útil em casos de hipertricose.

Ajuga reptans	20,0 mg
Boehmeria nipononivea	8 g
Tricloridrato de espermidina	2,0 mg
Pantotenato de cálcio	30,0 mg.
d-Biotina	0,30 mg
Alginato de Isagel FM	complemento até 100 g

EXEMPLO 10

[0094] Gel solar para uso tópico à base de *Ajuga reptans*:

Ajuga	20,0 mg
Pantotenato de cálcio	30,0 mg
Álcool desnaturado	20,0 g
EDTA dissódico	0,05 g
Glicerina	2,0 g
Betaína	0,5 g
Aristoflex	1,2 g
Parsol MCX	5,0 g
Parsol 1789	3,0 g
Eusolex	3,0 g
Butyrospermum parkii	2,0
Trimetilsililamodimeticone	0,5
Rosmarinum officinalis	0,1 g
Caroteno conc.	0,01 g
Ciclopentaxiloxano	3,00 g
Água	complemento até 100 g

EXEMPLO 11

[0095] Creme dermatológico

[0096] 100 g de creme contêm:

Ajuga reptans	0,1 g
PEG 400	20,0 g
PEG 1500	15,0 g
PEG 4000	45,0 g
Álcool cetoestearílico	2,0 g
2-Fenoxietanol	0,90 g
Glicerina	4,0 g
Parafina líquida	2,0 g
Água Desmineralizada	complemento até 100 g

EXEMPLO 12

[0097] Loção hidro-alcoólica com *Ajuga reptans* e Taurina

[0098] Uma dose de 5 ml contém:

EDTA dissódico	3,0 mg
Taurina	100,0 mg
Ajuga reptans	5,0 mg
Álcool 95 %	750,0 mg
Água Desmineralizada	complemento até 5,0 ml

EXEMPLO 13

Loção hidro-alcoólica com *Ajuga reptans*

Uma dose de 5 ml contém:

EDTA dissódico	3,0 mg
Fenilpropanóide A+B	2 5 mg
Álcool 95%	750,0 mg
Água Desmineralizada	complemento até 5,0 ml

EXEMPLO 14

[0099] Gel fisiológico para uso tópico com *Ajuga reptans*.

[0100] 100 g of gel contêm:

Hidroxietilcelulose	0,5 g
Ajuga reptans	0,1 g
Cloreto de sódio	0,9 g
Propileno glicol	3,0 g
Imidazolidinil uréia	0,50 g
Metilcloroisotiazolinona	0,0009 g
Metilisotiazolinona	0,0003 g
EDTA dissódico	0,05 g
Água Desmineralizada. .	complemento até 100 g

EXEMPLO 15

[0101] Gel para ionoforese

[0102] 100 de gel contêm:

Hidroxietilcelulose	1,5 g
Aluga reptans	0,1 g
Cloreto de Potássio	4,5 g
Propileno glicol	1,0 g
Imidazolidinil uréia	0,40 g
Metilcloroisotiazolinona	0,0009 g
Metilisotiazolinona	0,0003 g
EDTA dissódico	0,05 g
Água Desmineralizada. .	complemento até 100 g

EXEMPLO 16

[0103] A percentagem da composição foi analisada do homogenato de *Ajuga reptans* obtido de culturas de célula de tecido do calo de *Ajuga reptans* cultivado em biorreatores em que as células estão suspensas em meio líquido para cultivos de célula vegetal.

Composição

Fração	Teor (% peso/peso)
	6,89
Complexos de fenil propanóide	0,15
Proteínas das quais Glicoproteínas	1,71 Não menos de 20%, igual a 0,34% do total
Lipídeos	0,76
Cinza	0,31
Água	90,19
pH	4,00

[0104] A água presente no homogenato está estritamente coordenada à glicosilação e às moléculas de polissacarídeo. A fração lipídica extraída do produto liofilizado tem uma composição interessante que está indicada na tabela a seguir e é principalmente caracterizada por beta-sitoesterol. A fração ácida consiste principalmente de ácido palmítico, ácido oléico e ácido linoleico.

Composição do Esterol	97,85 g/100g
Colesterol	4,05 g/100g
24-Metilenocolesterol	2,92 g/100g
Campesterol	1,52 g/100g
Campestanol	1,00 g/100g
Stigmasterol	0,68 g/100g
Delta-7-campesterol	17,41 g/100g
Beta-sitosterol	70,52 g/100g
Sitostanol	1,67 g/100g
Delta-5,24-Stigmastadienol	0,20 g/100g
Delta-7-Avenasterol	0,81 g/100g

Composição ácida	peso/peso
Ácido caprínico	1,29
Ácido láurico	0,34
Ácido mirístico	0,61
Ácido pentadecanóico	0,36
Ácido palmítico	21,68
Ácido palmitolêico	0,47
Ácido esteárico	4,38
Ácido oléico	42/8
Ácido linoleico	17,62
Ácido linolenico	1,98
Ácido behênico	0,41
Ácido lignocético	0,74

[0105] Determinação da umidade (70 °C) de uma amostra de homogenato de *Ajuga reptans* como tal e neutralizada com arginina a 10 %.

[0106] A determinação da umidade foi realizada em uma estufa (modelo Memmert TV 500) a uma temperatura de 70 °C. Aproximadamente 10 g de extrato de *Ajuga reptans* em um bécher de vidro calibrado foram pesados com uma balança analítica (Gibertini modelo E42). O bécher foi então hermeticamente fechado com filme de alumínio e subseqüentemente pesado. Foi então colocado em uma estufa durante 48 horas a uma temperatura de 70 °C. Depois do período de tempo pré-estabelecido, o bécher hermeticamente fechado com filme de alumínio foi pesado novamente.

Tipo de Extrato Umidade a 70 °C (%)

Extrato de *Ajuga reptans* como tal	70,24
Extrato de *Ajuga reptans*	64,45 neutralizado a pH 5,57

[0107] A neutralização do extrato de *Ajuga reptans* foi obtido pela adição progressiva de uma solução de Arginina (10% (peso/peso) até um valor de pH dentro da faixa de 5,50-5,60.

EXEMPLO 17

Formulação com homogenato de *Ajuga reptans*

[0108] Um produto à base de sistemas monofásicos tais como géis e sistemas bifásicos tais como emulsões pode ser facilmente produzido pois o extrato de *Ajuga reptans* extrato pode ser facilmente incluído em ambos os tipos de formulação, também até 25 % peso/peso. A formulação com o homogenato de *Ajuga reptans*, em nível de teste em laboratório, é, de fato, fácil de manipular e não requer expedientes mecânicos especiais, a não ser a altas concentrações (maiores do que 40 %).

Tolerabilidade dermatológica

[0109] O teste com emplastro efetuado em voluntários saudáveis confirmou que o produto não apresenta problemas em relação à tolerabilidade pela pele.

EXEMPLO 18

[0110] Foi realizado um estudo para determinar *in-vivo* a atividade inibidora da 5-α-redutase na parte de um extrato total que deriva de uma cultura de célula *Ajuga reptans*.

[0111] O estudo foi efetuado por determinação nos níveis hemáticos de DHT (5α-dihidrotestosterona) em ratos depois da administração do extrato que está sendo estudado. Estes níveis foram comparados tanto com os níveis basais como com aqueles obtidos depois da administração de Finasteride, que representa normalmente o inibidor mais ativo da enzima 5-α-redutase, responsável pela transformação de testosterona nas sua forma mais ativa, DHT.

Materiais e métodos

[0112] Para o estudo *in-vivo* da inibição da 5α-redutase, foram usados ratos adultos machos de Sprague-Dawley (Charles River, Itália) que têm um peso do corpo de 200 - 250 g.

[0113] Os animais foram alojados sob condições padronizadas: a uma temperatura de 22/23 °C, com 65 % de umidade relativa, expondo-se os mesmos a ciclos de iluminação de 12 horas de luz / 12 horas de escuridão.

[0114] Foi administrada aos ratos uma dieta padronizada na forma de pelotas (dieta padronizada, Charles River) com água ad libitum

[0115] A experimentação foi realizada de acordo com protocolos autorizados pelo Comitê para o Cuidado e Uso de Animais da Università degli Studi de Milão. Os testes foram realizados nos ratos, efetuados no plexo retro-orbital, imediatamente antes do tratamento farmacológico (t_0) e subseqüentemente a uma distância de 3, 6 e 8 horas depois da administração.

[0116] A administração das substâncias que estão sendo estudadas foi efetuada oralmente.

[0117] Em correspondência com cada teste nos animais tratados, os testes também foram efetuados nos animais não tratados para determinar o nível basal do analito. Tanto a testosterona como a DHT são, de fato, caracterizadas por uma flutuação circadiana significativa.

[0118] O plasma obtido proveniente do sangue integral tratado com EDTA depois da centrifugação foi preservado a -20 °C até dosagem.

[0119] As concentrações no plasma de DHT (dihidrotestosterona) foram determinadas com um kit comercial (DSL, Chematil, Angri, SA) depois de extração das amostras.

[0120] Todas as amostras de um conjunto experimental foram dosadas jun tas para reduzir a variabilidade inter-analítica.

Resultados

[0121] Os resultados estão indicados na tabela a seguir:

Tabela 1: Concentrações séricas de DHT (pg/ml) depois da administração in vivo em ratos

Basal			Finasterida 1 mg			Finasterida 5 mg			Ajuga 5 mg		
			3 horas	6 horas	8 horas	3 horas	6 horas	8 horas	3 horas	6 horas	8 horas
345,4	397,1	720,8	298,1	404,1	706,7	217,1	103,6	201,6	222,4	80,4	78,5

266,4	162,7	350,4	505,3	565,0	140,1	618,6	54,4	108,8	101,1	54,9	59,3
474,2	273,0	824,5	300,0	379,6	503,9	151,2	60,7	745,4	177,8	68,8	62,5
290,8	195,6	615,7	569,6	592,1	530,1	641,0	49,7	576,6	146,4	120,7	125,0
89,8	138,1	62,5	404,6	148,5	173,1	924,2	128,3	250,9	85,2	58,7	62,5
191,8	434,4	114,5	530,0	420,1	110,0	569,4	176,9	300,1	141,6	117,4	49,1
337,1	673,6	46,4					81,2				
88,6	345,0	905,3					205,2				
102,7	581,6	63,7									
62,5	867,6	164,9									
91,9	506,4	1165,9									
171,5	206,2	389,5									
124,0	152,0	100,5									
	n=	39	6	6	6	6	8	6	6	6	6
Média		335,7	434,6	418,2	360,6	520,2	107,5	363,9	145,7	83,5	72,8
Desvio padrão		44,4	48,3	64,9	102,6	118,0	20,6	99,8	20,5	11,8	11,1

[0122] A representação gráfica da tendência da concentração de DHT depois da administração está indicada na figura 2 anexa.

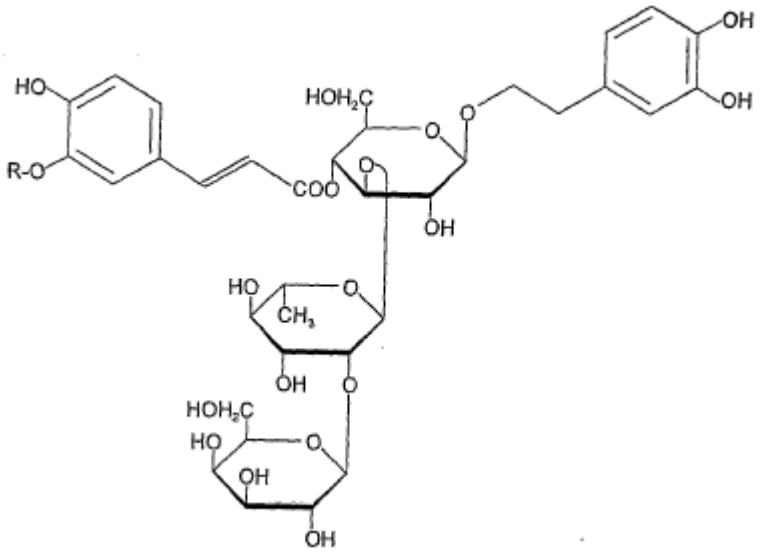
[0123] As reduções nas concentrações de DHT são estatisticamente significativas.

[0124] Como se pode observar pelos dados e pelo gráfico, a concentração de DHT já se encontra reduzida depois das primeiras três horas, para chegar, a 6 horas, aos mesmos níveis que aquele obtido com a administração de 5 mg de finasterida.

[0125] O Extrato total de *Ajuga reptans* portanto apresentou uma capacidade de inibição de 5α-redutase comparável àquela de finasterida, porém mais rápida e duradoura como com finasterida, 8 horas depois do tratamento, a DHT sobe retornando aos níveis basais.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um glicosídeo fenilpropanóide proveniente de uma planta de *Ajuga reptans*, caracterizado pelo fato de dito fenilpropanóide ser selecionado entre fenilpropanóide A, fenilpropanóide B e misturas dos mesmos, que tem a fórmula:



R = H: Fenilpropanóide A R = CH_3: Fenilpropanóide B

$C_{35}H_{46}O_{20}$ $C_{36}H_{48}O_{20}$

p.m.= 786.738 p.m.= 800.765

para a produção de uma composição para a prevenir ou tratar terapeuticamente queda de cabelos.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dito fenilpropanóide ser fenilpropanóide A.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para a produção de uma composição a prevenção ou para o tratamento terapêutico de alopecia androgenética e deflúvio telogênico.

4. Uso de um homogenato de células inteiras de *Ajuga reptans*, caracterizado pelo fato de que é obtido por um método compreendendo a cultura vegetal de linhagens de célula provenientes de um explante de tecido da dita planta, para a produção de uma composição com uma ação de inibição de 5α -redutase.

5. Uso de um extrato purificado de *Ajuga reptans*, caracterizado pelo fato de que compreende uma mistura de fenilpropanóides com um título igual a ou mais

alto do que 50 % em peso de glicosídeo, extraídos pelo método compreendendo a cultura vegetal de linhagens de célula provenientes de um explante de tecido da dita planta, para a produção de uma composição com uma ação de inibição de 5α - redutase.

6. Uso de fenilpropanóides provenientes de uma planta *Ajuga reptans*, caracterizado pelo fato de ser pelo método compreendendo uma cultura vegetal de linhagens de célula provenientes de um explante de tecido da dita planta, em que dito fenilpropanóides compreende fenilpropanóide A com um título igual a ou mais alto do que 90%, para a produção de uma composição com uma ação de inibição de 5α -redutase.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 - 6, caracterizado pelo fato de que a dita composição é para o tratamento de queda de cabelos ou de acne.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 – 7, caracterizado pelo fato de que dito tecido é tecido do calo de *Ajuga reptans*.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 – 8, caracterizado pelo fato de que compreende a transferência de linhagens de célula de *Ajuga reptans* sobre um meio líquido em um biorreator.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que depois do cultivo em um biorreator, as células são sujeitas a homogeneização e filtração para obter um extrato bruto.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 – 10, caracterizado pelo fato de que compreende a moagem e a filtração das células do vegetal cultivadas e extração dos fenilpropanóides do filtrado sobre uma resina por afinidade.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que compreende a eluição do filtrado com uma solução hidro-alcoólica.

Fig. 1

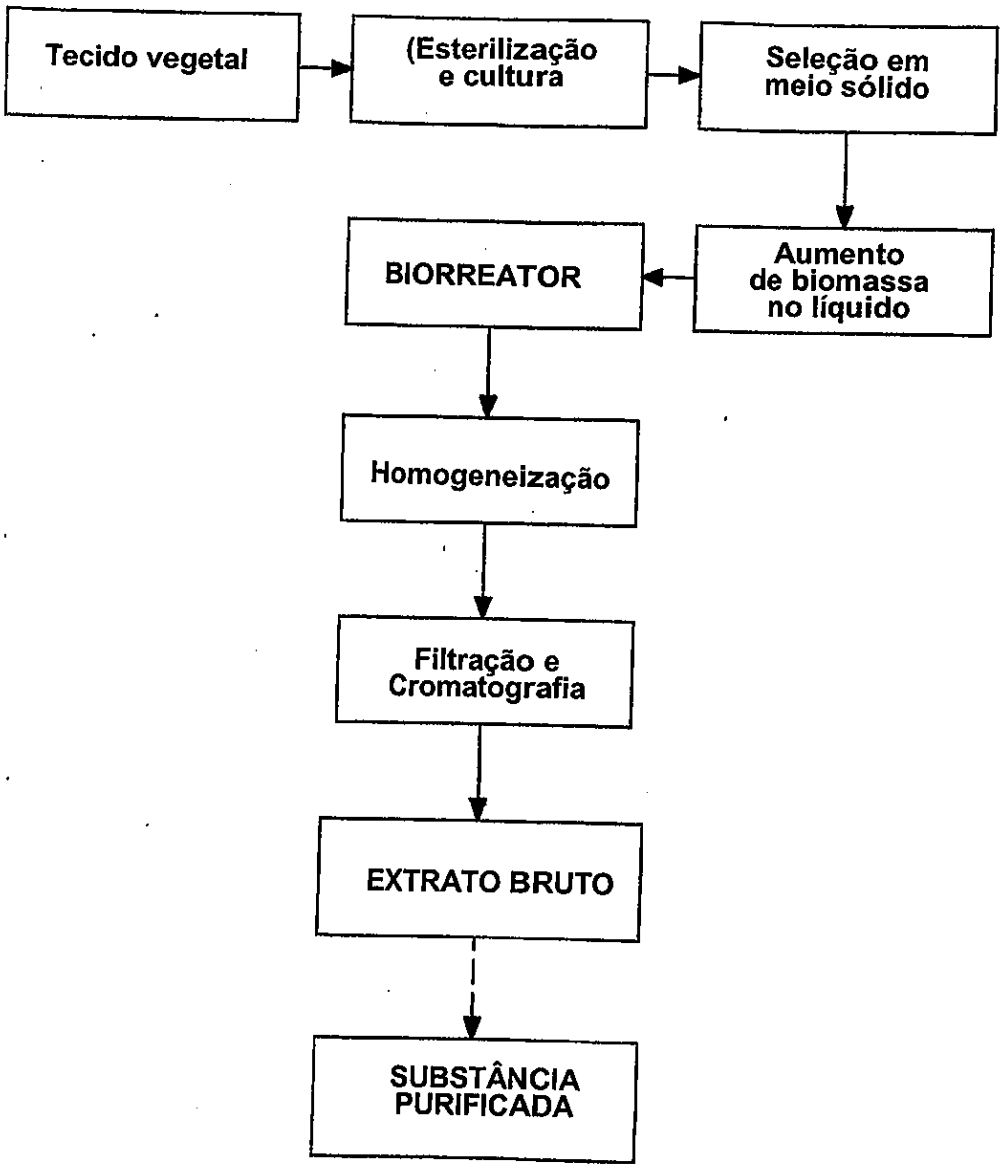
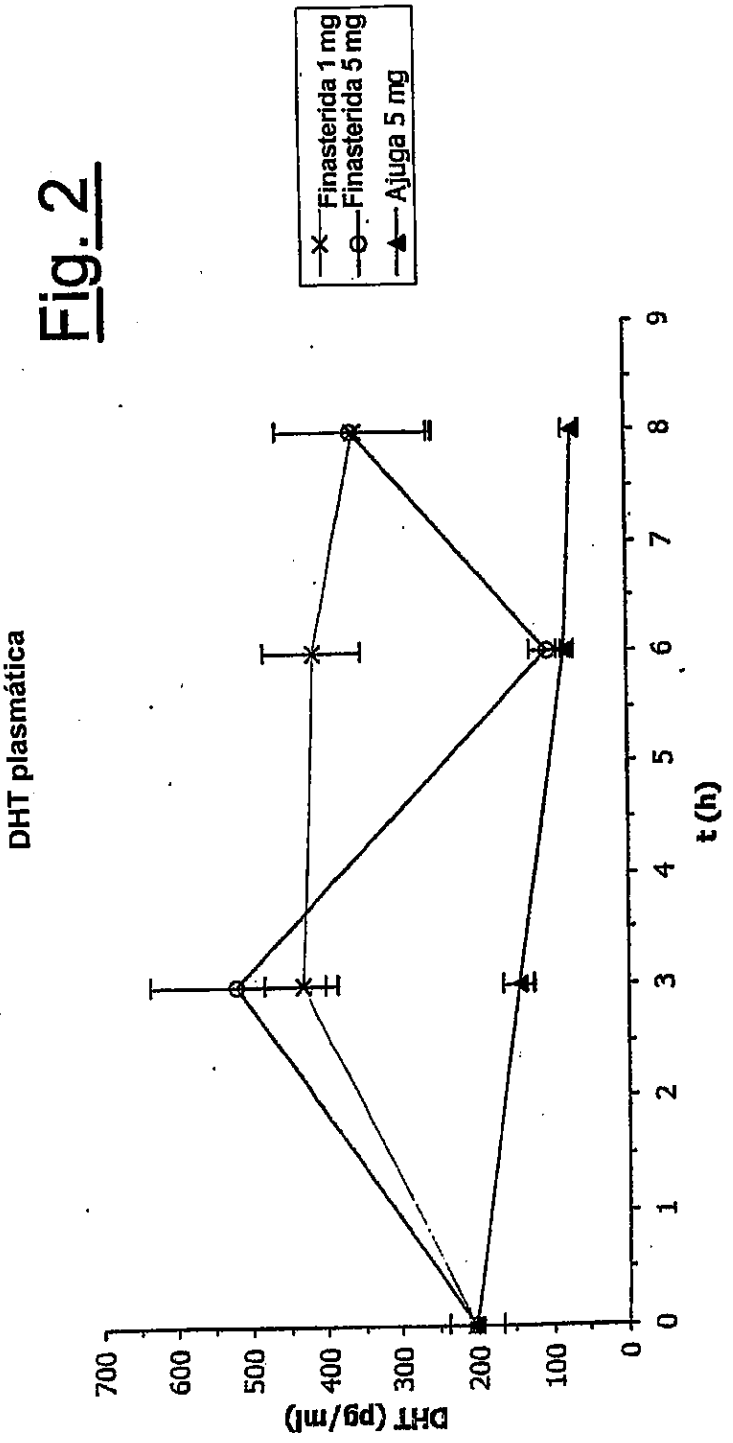

Tecido vegetal
(Esterilização e cultura
Seleção em meio sólido
Aumento de biomassa no líquido
BIORREATOR
Homogeneização
Filtração e Cromatografia
EXTRATO BRUTO
SUBSTÂNCIA PURIFICADA

Fig. 2


DHT plasmática
Finasterida 1 mg
Finasterida 5 mg
Ajuga 5 mg
DHT (pg/ml)
700
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
t (h)

RESUMO

“Uso de um glicosídeo fenilpropanóide proveniente de uma planta de *Ajuga reptans*, Uso de um homogenato de células inteiras de *Ajuga reptans*, Uso de um extrato purificado de *Ajuga reptans* e Uso de fenilpropanóides provenientes de uma planta *Ajuga reptans*”

A presente invenção refere-se a preparações à base de extratos vegetais de *Ajuga reptans* para favorecer o crescimento de cabelos e estimular o bulbo capilar. As preparações da invenção estão em formulações adequadas para administração oral ou para aplicação local e são especificamente adequadas para a prevenção e tratamento de alopecia androgênica em indivíduos do sexo masculino e do sexo masculino.