

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 883 424**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/352** (2006.01)

**A61K 31/575** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 47/14** (2007.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2018 PCT/IB2018/051651**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2018 WO18167657**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2018 E 18717420 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021 EP 3595650**

54 Título: **Composición para su uso en la reducción del crecimiento del vello**

30 Prioridad:

**13.03.2017 IT 201700027628**

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

**07.12.2021**

73 Titular/es:

**NEILOS S.R.L. (100.0%)**

**Via Bagnulo,95**

**80063 Piano di Sorrento (NA), IT**

72 Inventor/es:

**DI MAIO, UMBERTO**

74 Agente/Representante:

**BERTRÁN VALLS, Silvia**

ES 2 883 424 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

Composición para su uso en la reducción del crecimiento del vello

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o cosmética para reducir la tasa de crecimiento del vello y para la prevención y/o el tratamiento del hirsutismo.

10 **Descripción**

El folículo piloso es un órgano muy complejo, que consiste en diferentes poblaciones celulares y caracterizado por diferentes localizaciones y diferentes expresiones de componentes celulares. Por tanto, representa el único sistema de este tipo, muy dinámico y caracterizado por un ciclo de crecimiento que se prolonga durante toda la vida. El ciclo de crecimiento está bajo el control de diferentes hormonas y factores de crecimiento locales, que probablemente son producidos tanto por las células del folículo como por las células de la papila folicular.

El hirsutismo es un estado caracterizado por un crecimiento aumentado del vello corporal, debido a la sensibilidad aumentada de los folículos pilosos a los andrógenos o a un aumento de la síntesis de estas hormonas. Los andrógenos conducen a un aumento del tamaño del folículo piloso, del diámetro del tallo y de la duración de la fase anágena, así como a un aumento de la secreción de sebo de las glándulas sebáceas. Todos estos aspectos son a menudo persistentes en el hirsutismo. En la mayoría de los casos, el hirsutismo deriva de una causa benigna, que puede ser el síndrome de ovario poliquístico (SOP) o el hirsutismo idiopático, observado a pesar de los bajos niveles basales de andrógenos en la sangre. Otras causas más raras de hirsutismo son la hiperplasia suprarrenal congénita, el síndrome de Cushing y los tumores de las glándulas ováricas y suprarrenales, que pueden provocar un aumento de la producción de andrógenos.

El hirsutismo es un estado extremadamente angustioso para las mujeres que lo padecen y tiene un impacto muy negativo en la calidad de vida y el desarrollo psicosocial de las pacientes.

La prevalencia del hirsutismo puede depender del método usado para determinar su presencia y de la población afectada. La estrategia típica aplicada para el diagnóstico de este estado consiste en una evaluación del crecimiento del vello en 11 zonas del cuerpo y la asignación de una puntuación de 0 a 4, método introducido en la década de 1960 por Ferriman y Gallway (N. Sonino, G. A. Fava, E. Mani, P. Belluardo y M. Boscaro, "Quality of life of hirsute women", Postgrad. Med. J., vol. 69, n.º 809, págs. 186-9, 1993).

No se conoce la prevalencia total del hirsutismo, pero se estima que oscila desde el 5 hasta el 10% de las mujeres en edad fértil. La dificultad para determinar la incidencia y prevalencia exactas de este trastorno depende del hecho de que existe una gran variabilidad en la cantidad de vello en la población, debido a factores genéticos y ambientales. De hecho, algunas poblaciones pueden presentar una pequeña cantidad de vello corporal, mientras que otras (poblaciones mediterráneas, de Oriente Medio y del sudeste asiático) presentan normalmente una mayor cantidad de vello, siendo los niveles plasmáticos de andrógenos iguales.

La prevalencia del hirsutismo después de la menopausia es bastante elevada, notificando aproximadamente el 50% de las mujeres un aumento del crecimiento del vello facial.

En la mayoría de los casos, el hirsutismo es un signo de un trastorno hormonal, el hiperandrogenismo, que se caracteriza por un aumento de la síntesis de andrógenos. En algunos casos, sin embargo, el aumento del crecimiento del vello no está asociado a un aumento de los andrógenos, por ejemplo, en el caso del "hirsutismo idiopático".

La causa más común de un exceso de andrógenos es el síndrome de ovario poliquístico, pero otras causas muy importantes incluyen la hiperplasia suprarrenal, caracterizada por la falta de 21-hidroxilasa, el síndrome de acantosis pigmentaria, los tumores que producen andrógenos y la ingesta de andrógenos. En cualquier caso, existe una diferencia entre una concentración plasmática excesiva de andrógenos y el hirsutismo, ya que la proporcionalidad de ambos factores no siempre es lineal.

El vello se compone esencialmente de melanocitos queratinizados, que crecen a partir de las papilas dérmicas dentro de la vaina del folículo piloso. Hay aproximadamente 50 millones de folículos pilosos que están asociados generalmente a las glándulas sebáceas: el 20% de ellos están situados en el cuero cabelludo.

El ciclo de crecimiento del vello se caracteriza por 3 fases:

1. *Anágena*: la fase de crecimiento activo del vello. La longitud del vello depende de la duración de esta fase.

65 2. *Catágena*: etapa en la que el crecimiento del vello se detiene y el bulbo sufre una involución.

3. *Telógena*: en esta fase se observa la caída del cabello.

El crecimiento del vello está influenciado por diferentes hormonas. Las hormonas del crecimiento pueden conducir a un crecimiento generalizado del vello. Las hormonas tiroideas, por el contrario, tienen una correlación negativa con el crecimiento del vello: en caso de disfunción de estas hormonas, se observa la caída del cabello. Las hormonas estradiol y progesterona tienen una influencia mínima en el crecimiento del vello. Las hormonas andrógenas son las principales reguladoras del crecimiento del vello. Los andrógenos son capaces de aumentar la tasa de crecimiento y de transformar el vello de las zonas sensibles a los andrógenos en vello terminal.

La testosterona es la principal hormona androgénica circulante y se convierte en  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT) mediante la enzima  $5\alpha$ -reductasa. La testosterona y la DHT son capaces de estimular las papilas dérmicas para que formen vello terminal. Diferentes zonas de la piel pueden ser más o menos sensibles al efecto de los andrógenos, probablemente debido a las variaciones en el contenido de andrógenos y  $5\alpha$ -reductasa.

Existe la posibilidad de tratar el hirsutismo por medios farmacológicos, pero las terapias actualmente disponibles provocan efectos secundarios que pueden ser particularmente marcados y no tienen una eficacia demostrada.

Los tratamientos farmacológicos deben limitarse a las pacientes que no tienen intención de llevar a término un embarazo. Existen pocas pruebas experimentales sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos del hirsutismo. En la mayoría de los casos, los estudios clínicos se realizan en un número limitado de pacientes y con tratamientos de breve duración; además, los estudios clínicos a menudo no son ciegos y la evaluación de la eficacia no es objetiva.

Los principales enfoques terapéuticos son los siguientes:

1. Aplicación tópica de eflornitina.

La eflornitina es un principio activo que inhibe la enzima ornitina descarboxilasa, implicada en la biosíntesis de la putrescina, un factor capaz de regular el crecimiento y la diferenciación de las células del folículo piloso. Introducido inicialmente en la terapia para el tratamiento de la tripanosomiasis africana, fue aprobado posteriormente para el tratamiento tópico del hirsutismo, en forma de crema al 13,9%. Es un tratamiento bastante eficaz; sin embargo, no está exento de problemas. De hecho, sólo se aprobó para la reducción del vello facial y no es posible aplicarlo en otras zonas de la piel, debido a los efectos secundarios que podrían derivarse de una absorción sistémica excesiva. Además, se trata de un principio activo muy costoso.

2. Anticonceptivos orales. Los anticonceptivos orales suprimen la síntesis de andrógenos al inhibir la secreción de gonadotropina por la hipófisis y el aumento de la producción de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales), lo que reduce la concentración de testosterona libre en el plasma. Los anticonceptivos orales deben administrarse de manera crónica, pero en cualquier caso no todos los estudios clínicos realizados hasta la fecha han dado resultados uniformes en cuanto a su eficacia. Además, su uso puede asociarse a un aumento de la tensión arterial y de la producción de factores de coagulación de la sangre, con un aumento del riesgo cardiovascular.

3. Supresión de andrógenos. Los principales agentes son los antagonistas de los receptores de andrógenos, tales como la espironolactona, la flutamida y el acetato de ciproterona, y los inhibidores de la  $5\alpha$ -reductasa, tales como la finasterida. Todos estos fármacos son teratogénicos y deben usarse junto con un anticonceptivo seguro y adecuado.

4. Sensibilizadores a la insulina. Se ha demostrado que la pérdida de peso o el uso de metformina o tiazolidinedionas pueden reducir la producción de andrógenos y mejorar el estado de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Sin embargo, aún debe aclararse la capacidad de estas terapias para influir positivamente en el hirsutismo correlacionado con el SOP.

En la actualidad, no existe ningún tratamiento disponible para el hirsutismo, o para reducir la tasa de crecimiento del vello, que sea tolerable por la mayoría de los individuos y eficaz y que esté prácticamente libre de efectos secundarios o tenga efectos secundarios extremadamente reducidos en comparación con las terapias farmacológicas usadas hasta ahora. El documento WO 2009/052518 divulga una composición para la reducción del vello facial por hirsutismo en mujeres que comprende una combinación de dos agentes activos, siendo uno de ellos un inhibidor de la 5-alfa reductasa de tipo 1.

La presente invención proporciona una composición según las reivindicaciones a continuación.

La presente invención se refiere a una composición que comprende al menos un excipiente y/o un aditivo tecnológico farmacéuticamente aceptable y/o de calidad alimenticia y una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en al menos los siguientes componentes:

(a) al menos una isoflavona, preferiblemente genisteína, daidzeína, gliciteína y combinaciones de las mismas;

- (b) al menos un esteroles, preferiblemente  $\beta$ -sitosterol, cicloartenol, estigmasterol y combinaciones de los mismos; y
- (c) apigenina.

5 El objeto de la presente invención se refiere a la composición de la invención tal como se indicó anteriormente para su uso en el tratamiento curativo o preventivo del hirsutismo, en el que dicho tratamiento comprende la aplicación tópica de dicha composición.

10 El objeto de la presente invención se refiere además al uso no terapéutico de una composición tal como se describió anteriormente para reducir la tasa de crecimiento del vello.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica o cosmética o a un dispositivo médico que comprende la composición tal como se describió anteriormente.

15 A menos que se especifique lo contrario, el contenido de un componente o sustancia en una composición se refiere al porcentaje en peso de dicho componente o sustancia en relación con el peso total de la composición.

20 A menos que se especifique lo contrario, la indicación de que una composición "comprende" uno o más componentes o sustancias significa que pueden estar presentes otros componentes o sustancias además del o de los específicamente indicados.

La presente invención también hará referencia a las siguientes figuras:

25 Figura 1: documentación fotográfica del producto B en el tiempo T0, T1 y T3 en el voluntario n.º 2

Figura 2: documentación fotográfica del producto B en el tiempo T0, T1, T3 en el voluntario n.º 10

30 Figura 3: diagrama de los datos del estudio *in vivo* relativos a la tasa de recrecimiento del vello para el producto A (placebo) y el producto B (producto según la invención) en el tiempo T0, T1, T3;

Figura 4: diagrama de los datos del estudio *in vivo* relativos a la densidad del vello lanugo para el producto A (placebo) y el producto B (producto según la invención) en el tiempo T0, T1, T3;

35 Figura 5: diagrama de los datos del estudio *in vivo* relacionados con la densidad del vello terminal para el producto A (placebo) y el producto B (producto según la invención) en el tiempo T0, T1, T3;

Figura 6: diagrama de los datos del estudio *in vivo* relativos a la densidad total del vello para el producto A (placebo) y el producto B (producto según la invención) en el tiempo T0, T1, T3;

40 Figura 7: diagrama de los datos del estudio *in vivo* relacionados con la capacitancia eléctrica de la superficie de la piel (hidratación) para el producto A (placebo) y el producto B (producto según la invención) en el tiempo T0, T1, T3;

45 Las isoflavonas son compuestos químicos dotados de numerosas actividades farmacológicas, incluyendo la actividad como agonista de los receptores de estrógenos y las actividades antiinflamatorias y antioxidantes. Se sintetizan casi exclusivamente a partir de plantas pertenecientes a la familia Fabaceae (también conocida como Leguminosae), tales como *Glycine max*, *Phaseolus vulgaris* L., *Medicago sativa* L., *Vigna radiata* L., *Vigna unguiculata* L., *Pueraria lobata* L. y *Trifolium pratense* L.

50 *Glycine* es un género de plantas de la familia Fabaceae, originario de Asia. El subgénero *Soja* comprende dos especies botánicas, *Glycine soja* y *Glycine max*, ampliamente usadas en la alimentación humana y animal.

Esteroles de *Glycine soja* es el término INCI (nomenclatura europea para los componentes de un producto cosmético) con el que se identifican los fitoesteroles obtenidos de la soja (*Glycine soja*, *Fabaceae*).

55 Extracto de semilla de *Glycine soja* es el término INCI con el que se identifican los extractos obtenidos de la soja (*Glycine soja*, *Fabaceae*).

Los compuestos químicos característicos del extracto de soja son las isoflavonas y los fitoesteroles, cuya concentración varía según la parte de la planta usada para el extracto.

60 Las principales isoflavonas que contiene la soja son la genisteína, la daidzeína y la gliciteína. Los principales esteroides son el  $\beta$ -sitosterol, el cicloartenol y el estigmasterol. Estos compuestos están dotados de diferentes actividades farmacológicas: las isoflavonas actúan como agonistas de los receptores de estrógenos y han demostrado una actividad antiandrogénica *in vitro* e *in vivo*, mientras que los fitoesteroles tienen una actividad antiestrogénica y antiandrogénica. Estas actividades podrían ser útiles para limitar la tasa de crecimiento del vello que se produce en trastornos como el hirsutismo.

Las hormonas principalmente implicadas en la patogénesis del hirsutismo son la testosterona y la 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT).

5 La testosterona es el andrógeno más abundante presente en el plasma, donde sólo el 3% está en forma libre, mientras que el resto está unido a la albúmina y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). La testosterona se sintetiza en las células de Leydig, situadas en los testículos, como resultado de la hormona luteinizante (LH). La testosterona circulante se internaliza en las células, donde se convierte en dihidrotestosterona (DHT) como resultado de la acción de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa. La dihidrotestosterona es el ligando preferente del receptor de andrógenos y, como resultado de su unión con el receptor, el complejo se traslada al núcleo, donde induce la transcripción de varios genes, conocidos como genes regulados por el receptor de andrógenos (ARRG).

15 La 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona desempeña un papel importante en diferentes patologías, como la hiperplasia prostática benigna y el carcinoma prostático, pero también en el acné, el hirsutismo y la alopecia androgenética. La DHT tiene de 2 a 5 veces más afinidad por el receptor de andrógenos que la testosterona y tiene una potencia de acción 10 veces mayor. Esto sugiere que las dos hormonas esteroideas tienen un efecto diferente pero complementario.

La familia de las 5 $\alpha$ -reductasas se compone de 3 subfamilias y 5 isoenzimas en total:

20 1. 5 $\alpha$ -reductasa tipo 1 y 2;

2. 5 $\alpha$ -reductasa tipo 3;

25 3. Proteína GPSN2 (glicoproteína sináptica 2) y GPSN2L (de tipo glicoproteína sináptica 2).

Todas las enzimas tienen la capacidad de catalizar la reacción de reducción estereoespecífica de diversos compuestos químicos con estructura esteroidea: los sustratos preferentes de este tipo de enzimas son los esteroides 3-oxo (3-ceto),  $\Delta^{4,5}$ , C 19 (testosterona) y C 21 (progesterona).

30 Existen diferencias en la distribución tisular de las enzimas pertenecientes a la familia de la 5 $\alpha$ -reductasa, que cambian con la edad. Desde la pubertad hasta los 81 años aproximadamente, la isoforma 1 de la enzima se expresa predominantemente en la piel y el cuero cabelludo. Durante la vida adulta, las 3 isoformas (5 $\alpha$ R1-3) se expresan de manera ubicua, con algunas diferencias de expresión en los tejidos del hígado, la piel, la próstata, el epidídimo, los testículos y los tejidos ováricos y otros tejidos. A nivel epidérmico, la expresión de la isoforma 1 se encuentra sólo en las glándulas sebáceas, pero no en los folículos pilosos ni en otras zonas de la epidermis, mientras que la isoforma 2 está presente principalmente en el folículo piloso, pero no se encuentra en las papilas dérmicas ni en las glándulas sebáceas.

40 Las isoflavonas de soja tienen la capacidad de inhibir diferentes enzimas implicadas en la síntesis de andrógenos. En particular, se ha demostrado la capacidad de estos compuestos químicos para inhibir las enzimas 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ -HSD), 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 $\beta$ -HSD) y 5 $\alpha$ -reductasa. La inhibición de esta última enzima conduce a una reducción de los niveles de DHT, con la consiguiente reducción de los síntomas del hirsutismo.

45 En una realización preferida, en la composición según la invención la al menos una isoflavona (a) se extrae de una planta perteneciente a la familia *Fabaceae*, preferiblemente perteneciente a uno de los géneros *Glycine*, *Phaseolus*, *Medicago*, *Vigna*, *Pueraria* y/o *Trifolium*, más preferiblemente perteneciente a las especies *Glycine max* o *Glycine soja*. Dicha isoflavona (a) se extrae preferiblemente de los brotes o semillas o del aceite extraído de al menos una de dichas plantas.

50 En la composición según la invención, la isoflavona (a) es preferiblemente genisteína, daidzeína, gliciteína y combinaciones de las mismas.

55 Fitoesterol es un término que engloba los esteroides y estanoles de origen vegetal, dos clases de compuestos químicos caracterizados por una estructura similar a la del colesterol. Los fitoesteroides pueden extraerse de aceites vegetales tales como aceite de maíz (*Zea mays* L.), aceite de colza (*Brassica napus* L.), aceite de soja (*Glycine max* (L.) Merr.), aceite de girasol (*Helianthus annuus* L.) o aceite de oliva (*Olea europaea* L.). También están presentes en menor medida en los frutos secos, las semillas, las frutas y las verduras. Los esteroides más abundantes son el sitosterol, el campesterol y el estigmasterol: constituyen aproximadamente el 65%, el 30% y el 3%, respectivamente, del consumo de esteroides vegetales en la dieta.

65 Los fitoesteroides son los principales compuestos químicos que contiene el aceite de soja. Existen variaciones en la composición cualitativa y cuantitativa de los fitoesteroides presentes en las distintas partes de *Glycine max* (L.) Merr. En particular, el sitosterol es el principal compuesto esteróide de los brotes, mientras que en las semillas está presente una mayor cantidad de cicloartenol.

El  $\beta$ -sitosterol es uno de los fitoesteroles más abundantes presentes en el reino vegetal. Una de las actividades más importantes consiste en la inhibición de la enzima  $5\alpha$ -reductasa. En un estudio realizado en ratas sometidas a una gonadectomía, se observó un aumento del volumen prostático tras la administración transdérmica de testosterona. En cambio, la administración conjunta de sitosterol y testosterona redujo este fenómeno de manera dependiente de la dosis. En el mismo estudio se realizaron dos pruebas *in vitro* para determinar si la inhibición del aumento de volumen prostático estaba inducida por la inhibición de la enzima  $5\alpha$ -reductasa o por un efecto antagonista sobre el receptor de andrógenos. En el estudio se observó una buena actividad inhibitoria contra la  $5\alpha$ -reductasa, con una  $CI_{50}$  de 2,7  $\mu$ M. El mismo estudio demostró que el sitosterol tiene una baja afinidad por el receptor de andrógenos: esto demuestra que la actividad antiandrogénica depende de la inhibición de la síntesis de DHT.

En las composiciones según la invención, el esteroles (b) puede ser de origen natural (fitoesteroles) o de origen sintético.

Ejemplos no limitativos de esteroides (b) de origen natural son los esteroides obtenidos a partir de un extracto de soja (de semillas, brotes u otras partes de la soja), por ejemplo, extractos de *Glycine soja* o *Glycine max* o combinaciones de los mismos.

Ejemplos no limitativos de esteroides (b) de origen natural son el  $\beta$ -sitosterol, el cicloartenol, el estigmasterol.

En la composición según la invención, el esteroles (b) es preferiblemente  $\beta$ -sitosterol, cicloartenol y/o estigmasterol y sus combinaciones.

La apigenina (4',5,7-trihidroxiflavona) es un compuesto químico perteneciente a la clase de los flavonoides, específicamente a la subclase de las flavonas, muy extendida en la naturaleza, donde puede encontrarse en forma de aglicona y en forma de glucósido, tal como rhoifolina (o roifolina) e isovitexina.

Este compuesto se encuentra en abundancia en diversas especies vegetales, incluyendo la manzanilla (*Matricaria recutita* L., *Matricaria chamomilla* L., *Matricaria discoidea* L., *Chamaemelum nobile* (L.) All.), el perejil (*Petroselinum crispum*), el apio (*Apium graveolens* L., *Apium graveolens* L. var. *rapaceum*), el té (*Camellia sinensis* L.) y el pomelo (*Citrus x paradisi* Macfad.).

En la composición según la presente invención, la apigenina (c) se extrae preferiblemente de al menos una planta de los géneros *Matricaria*, *Chamaemelum*, *Apium*, *Petroselinum*, *Camellia* y/o *Citrus*.

La apigenina presenta diversas actividades farmacológicas y una de las más interesantes para los fines de la presente invención es su capacidad para inhibir la enzima ornitina descarboxilasa.

Hace tiempo que se sabe que las poliaminas son importantes factores de crecimiento celular, aunque su función aún no se ha aclarado del todo. Las concentraciones de poliaminas están estrictamente reguladas por la síntesis, el transporte y la degradación de las mismas. Su síntesis está regulada principalmente por las enzimas ornitina descarboxilasa (ODC1) y adenosilmetionina descarboxilasa, mientras que la degradación está regulada por la enzima espermidina/espermina N1-acetiltransferasa (SSAT).

La ornitina descarboxilasa es la enzima que cataliza el paso que limita la síntesis de las poliaminas y ha demostrado su importancia en el desarrollo de diferentes tejidos, tales como los del cerebro, los dientes, los testículos y el páncreas.

Su acción es crucial también en el crecimiento del vello, tal como demostró en 1983 Takigawa, que demostró que la inhibición de esta enzima por  $\alpha$ -difluorometilornitina conduce a la inhibición del crecimiento del vello. Otros numerosos estudios han demostrado una correlación entre la inhibición de esta enzima por la difluorometilornitina y una marcada reducción del crecimiento del vello. En un estudio, este compuesto provocó la aparición de alopecia y dermatitis en ratas y perros. En otros estudios se demostró que la sobreexpresión de esta enzima en los folículos pilosos está asociada a la caída del cabello, a la formación de pliegues cutáneos excesivos y a la formación de tumores. Estos estudios demuestran que los folículos pilosos pueden ser sensibles a los cambios en la concentración de esta enzima.

Los niveles de ornitina descarboxilasa aumentan durante la fase *anágena* del crecimiento del vello y se reducen drásticamente durante la fase *catágena*. La regulación por incremento de la SSAT o la ODC1 puede provocar la caída del cabello y la aparición de quistes cutáneos en las ratas.

Un estudio *in vivo* demostró la eficacia de la aplicación tópica de una disolución de apigenina en la inhibición de la ornitina descarboxilasa epidérmica en ratones. El estudio preveía la aplicación, en la piel del ratón, en un área de 4 cm<sup>2</sup>, de 0,2 ml de una disolución de apigenina en DMSO a diferentes concentraciones; la aplicación cutánea de la disolución de apigenina se siguió de la aplicación de 17 nmol de 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) en 0,2 ml de acetona para inducir la expresión y la actividad de la ornitina descarboxilasa. Seis horas después de la aplicación del TPA, los ratones se sacrificaron y se calculó la actividad de la ornitina descarboxilasa. El porcentaje máximo de inhibición de esta enzima se encontró a la concentración de 20  $\mu$ mol de apigenina en 0,2 ml.

Después de una prolongada actividad de investigación se encontró que los principios activos (a), (b) y (c) de la composición según la presente invención tienen un efecto sinérgico.

5 La presente invención permite obtener, simultáneamente:

- Un efecto antiandrogénico;
- Reducción de la proliferación de las células del folículo piloso.

10 El efecto final de la composición de la invención consiste en una reducción de la tasa de crecimiento del vello corporal, así como una reducción del diámetro del tallo y de la pigmentación del vello.

15 La composición de la invención reduce adicionalmente la densidad total del vello y, en particular, la densidad del vello terminal (vello con un diámetro >0,04 mm), es decir, el vello en la fase activa de recrecimiento, generando así condiciones de vello más fino y escaso.

20 Además, la composición de la invención se tolera bien y no tiene efectos secundarios relevantes. La composición de la invención deja la superficie de la piel suave e hidratada.

25 Cuando se usa con fines cosméticos, la composición de la invención muestra tener una buena aceptabilidad cosmética en cuanto a capacidad de esparsión, textura, ausencia de residuos después de su aplicación en la piel, aroma y color.

Finalmente, la composición de la invención es económica y fácil de producir.

30 Las isoflavonas y los esteroides son capaces de inhibir diversas enzimas que intervienen en la síntesis de las hormonas esteroideas: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD), 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β-HSD) y 5α-reductasa. En particular, la reducción de esta última enzima permite disminuir la concentración de dihidrotestosterona en el folículo piloso, lo que da como resultado una reducción de la activación de los receptores de andrógenos y, por consiguiente, a una menor tasa de crecimiento del vello.

35 Al actuar sobre la enzima ornitina descarboxilasa, la apigenina puede conducir a una reducción de la concentración de putrescina, un importante factor de crecimiento que regula la proliferación de las células del folículo piloso. La menor concentración de putrescina debería frenar la proliferación de las células del folículo, con la consiguiente reducción de la tasa de crecimiento del vello.

El efecto sinérgico de la composición de la presente invención se deriva del hecho de que los compuestos farmacológicamente activos interactúan en diferentes dianas moleculares.

40 En la presente invención, la acción sinérgica tiene lugar entre las isoflavonas, los esteroides y la apigenina. La sinergia se produce de manera óptima cuando las isoflavonas, preferiblemente extraídas de una planta perteneciente a la familia Fabaceae, preferiblemente de semillas, brotes o aceite extraído de *Glycine max* o *Glycine soja*, están presentes a una concentración comprendida desde el 0,05% hasta el 10%, los esteroides, de origen natural o sintético, están presentes a una concentración comprendida desde el 0,1% hasta el 20% y la apigenina, extraída preferiblemente de al menos una planta del género *Matricaria*, *Chamaemelum*, *Apium*, *Petroselinum*, *Camellia* y/o *Citrus* está presente a una concentración comprendida desde el 0,1% hasta el 20%.

45 En la composición según la presente invención, (a) está presente preferiblemente en una cantidad del 0,05% al 10%, más preferiblemente del 0,1 al 5%, incluso más preferiblemente desde el 0,5 hasta el 2%, y/o (b) está presente en una cantidad del 0,1 al 10%, más preferiblemente del 0,5 al 5%, incluso más preferiblemente del 1 al 3%, y/o (c) está presente en una cantidad del 0,1 al 10%, más preferiblemente del 0,5 al 10%, incluso más preferiblemente del 0,5 al 3%, en la que todas las cantidades se refieren al peso del componente en relación con el peso total de la composición.

50 La composición según la presente invención se presenta preferiblemente en forma de crema, pomada, gel, disolución, suspensión, emulsión, polvo, aerosol, gasa, parche u otras formas de administración adecuadas para el uso tópico.

55 La composición según la presente invención comprende preferiblemente al menos los siguientes componentes:

60 a)

Principio activo	Concentración en peso/peso total
Esterol o mezcla de esteroides	2-3% (preferiblemente 2,5%)
Apigenina	1,5-2,5% (preferiblemente 2%)

Isoflavonas	0,25-0,75% (preferiblemente 0,5%)
-------------	-----------------------------------

O, alternativamente,

b)

5

<i>Principio activo</i>	<i>Dosis diaria</i>
Esterol o mezcla de esteroides	2-3% (preferiblemente 2,5%)
Apigenina	1-2% (preferiblemente 1,5%)
Isoflavonas	0,25-0,75% (preferiblemente 0,5%)

c)

<i>Principio activo</i>	<i>Dosis diaria</i>
Esterol o mezcla de esteroides	2-3% (preferiblemente 2,5%)
Apigenina	0,1-1% (preferiblemente 0,5-0,8%)
Isoflavonas	0,25-0,75% (preferiblemente 0,6%)

10 Excipiente y/o aditivo tecnológico farmacéuticamente aceptable de calidad cosmética y/o de calidad alimenticia significa cualquier sustancia, o combinación de sustancias, auxiliar para la producción de una forma farmacéutica, cosmética, alimenticia o nutricional que se encuentre en el producto terminado y que no sea el principio activo, aunque pueda modificar la estabilidad, la liberación u otras características del mismo.

15 Ejemplos no limitativos de tales componentes, conocidos por el experto en la técnica de las formulaciones en los sectores farmacéutico, nutricional o alimentario, son los excipientes diluyentes, absorbentes, adsorbentes, lubricantes, deslizantes, colorantes, tensioactivos, antioxidantes, edulcorantes, aromatizantes, aglutinantes, disgregantes, plastificantes, potenciadores de la viscosidad, emulsionantes, humectantes, de humectación, conservantes y quelantes, y similares.

20 En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o cosmética o a un dispositivo médico que comprende la composición tal como se describió anteriormente.

25 En el contexto de la presente invención, el término "dispositivo sanitario" se usa con el significado que tiene según el Decreto Legislativo italiano n.º 46 de 24 de febrero de 1997, es decir, indica una sustancia u otro producto, ya sea usado solo o en combinación, destinado por el fabricante a usarse en seres humanos con el propósito de diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad, y que no logra su acción principal prevista en o sobre el cuerpo humano al que está destinado por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero que puede asistirse en su función mediante tales medios.

30 La composición de la presente invención debe entenderse como de uso humano o veterinario, es decir, como una preparación que va a aplicarse a animales con los usos y métodos conocidos por el experto en la técnica.

35 En el contexto de la presente invención, "tratamiento" significa una intervención que comprende la administración de una sustancia, o mezcla de sustancias, que tiene el objetivo de eliminar, reducir o prevenir una patología y los síntomas de la misma.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar algunas realizaciones de la invención, sin intención de limitar el alcance de la misma.

40

Composición 1:

COMPONENTES (nomenclatura INCI)	CONCENTRACIÓN
AGUA	65,00-75,00%
ADIPATO DE DIETILEXILO	1,00-5,00%
GLICERINA	1,00-5,00%
ISOHEXADECANO	1,00-5,00%
CARBONATO DE DICAPRILIO	1,50-3,50%

ES 2 883 424 T3

ESTEROLES DE GLYCINE SOJA	1,50-3,50%
PROPILENGLICOL	1,50-3,50%
CICLOPENTASILOXANO	1,00-3,00%
APIGENINA	1,00-2,00%
ALCOHOL CETÍLICO	0,78-1,78%
ESTEARATO DE GLICERILO	0,77-1,77%
FENOXIETANOL	0,10-1,90%
GLICÉRIDOS DE SOJA	0,10-1,90%
EXTRACTO DE SEMILLA DE GLYCINE SOJA	0,10-1,60%
BISABOOL	0,05-1,00%
DIMETICONA	0,05-1,00%
TOCOFEROL	0,05-1,00%
ESTEARATO DE PEG-75	0,05-1,00%
CARBÓMERO	0,05-1,00%
PERFUME (FRAGANCIA)	0,05-1,00%
MANTECA DE BUTYROSPERMUM PARKII INSAPONIFICABLE	0,01-0,60%
ACETATO DE TOCOFERILO	0,01-0,60%
CETIL ÉTER-20	0,01-0,50%
ESTEARIL ÉTER-20	0,01-0,50%
HIDRÓXIDO DE SODIO	0,01-0,50%
ETILHEXILGLICERINA	0,01-0,50%
ZUMO DE HOJA DE ALOE BARBADENSIS	0,01-0,50%
ESTEARIL ÉTER PPG-15	0,01-0,50%
EDTA TETRASÓDICO	0,001-0,500%
OLEATO DE GLICERILO	0,001-0,500%
BHT	0,001-0,500%
HEXILENGLICOL	0,001-0,500%
BHA	0,001-0,500%
EXOPOLISACÁRIDOS DE PSEUDOALTEROMONAS	0,001-0,500%
ÁCIDO CÍTRICO	0,001-0,500%
SALICILATO DE SODIO	0,001-0,500%
PALMITATO DE ASCORBILO	0,00001-0,05000%
SORBATO DE POTASIO	0,00001-0,05000%
BENZOATO DE SODIO	0,00001-0,05000%
SULFITO DE SODIO	0,00001-0,05000%

Composición 2

COMPONENTES (nomenclatura INCI)	CONCENTRACIÓN
AGUA	90,684129%
ESTEROLES DE GLYCINE SOJA	2,500000%
PROPILENGLICOL	2,275000%
APIGENINA	0,807500%
ACEITE DE RICINO HIDROGENADO PEG-40	0,800000%

EXTRACTO DE SEMILLA DE GLYCINE SOJA	0,612500%
ZUMO DE HOJA DE ALOE BARBADENSIS	0,518232%
ACEITE DE PRUNUS AMYGDALUS DULCIS	0,500000%
TOCOFEROL	0,500000%
BENZOATO DE SODIO	0,300520%
PERFUME (FRAGANCIA)	0,200000%
SORBATO DE POTASIO	0,150520%
EDTA TETRASÓDICO	0,100000%
ÁCIDO LÁCTICO	0,050000%
ÁCIDO CÍTRICO	0,001100%
SULFITO DE SODIO	0,000440%

## Composición 3

COMPONENTES (nomenclatura INCI)	CONCENTRACIÓN
AGUA	75,00-95,00%
GLICERINA	1,00-5,00%
ESTEROLES DE GLYCINE SOJA	1,00-5,00%
PROPILENGLICOL	1,00-5,00%
ESTEARIL ÉTER-20	1,00-5,00%
ZUMO DE HOJA DE ALOE BARBADENSIS	0,50-3,00%
EXTRACTO DE SEMILLA DE GLYCINE SOJA	0,10-2,00%
APIGENINA	0,10-2,00%
BENZOATO DE SODIO	0,10-2,00%
LAURATO DE GLICERILO	0,10-2,00%
BISABOLOL	0,10-2,00%
SORBATO DE POTASIO	0,01-1,00%
EDTA DISÓDICO	0,01-1,00%
PERFUME (FRAGANCIA)	0,01-1,00%
EXTRACTO DE SEMILLA DE MORINGA OLEIFERA	0,01-1,00%
ÁCIDO CÍTRICO	0,0001-0,0100%
SULFITO DE SODIO	0,0001-0,0100%

5 **Parte experimental**

Estudios llevados a cabo en la composición de la presente invención para reducir la tasa de crecimiento del vello y para la prevención y/o el tratamiento del hirsutismo.

- 10 Se evaluó el efecto de una composición de la presente invención y de los constituyentes individuales en la reducción de la tasa de crecimiento del vello (con el fin de observar el efecto sinérgico entre los componentes individuales).

1. TASA DE RECRECIMIENTO DEL VELLO: estudio *in vivo* en animales

- 15 Con el fin de poder evaluar el efecto sinérgico de la composición, se evaluó la tasa de crecimiento del vello en un modelo de ratón, tal como se describió anteriormente (J. Y. Lee, K. R. Im, T. K. Jung, M.-H. Lee, y K.-S. Yoon, "Medicinal Herbal Complex Extract with Potential for Hair Growth-Promoting Activity", J. Soc. Cosmet. Sci. Korea, vol. 38, n.º 4, págs. 277-287, 2012; K. Shin, T. Kim, J. Kyung, D. Kim, D. Park, E. Choi, "Effectiveness of the combinational treatment of Laminaria japonica and Cistanche tubulosa extracts in hair growth", Lab Anim Res, vol. 31, n.º 1, págs. 24-32, 2015).
- 20

Para el estudio se usaron ratones C57BL/6, que se alojaron en salas de temperatura controlada, con una temperatura de  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , una humedad relativa del 45-65% y con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas. Los animales tenían libre acceso al agua y a la comida, que consistía en una dieta convencional. Todos los experimentos se realizaron respetando el Decreto Legislativo n.º 116 del 27 de enero de 1992 y según las directrices del Consejo de la Unión Europea (86/609/CEE y 2010/63/UE).

La fase *anágena* del vello presente en la espalda de los ratones se indujo siguiendo uno de los procedimientos descritos en la bibliografía (S. Müller-Röver, B. Handjiski, C. Van Der Veen, S. Eichmüller, K. Foitzik, I. A. McKay, K. S. Stenn y R. Paus, "A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages", *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 117, n.º 1. págs. 3-15, julio de 2001). En resumen, después de haber adaptado a los ratones al nuevo entorno durante una semana, se indujo la fase *anágena* afeitando el vello de la espalda, para sincronizar la fase *anágena* en todos los animales. A partir del día siguiente al afeitado, las formulaciones se aplicaron sobre la piel de cada animal, 2 veces al día durante 28 días, usando un vehículo específico. La promoción del crecimiento del vello se evaluó mediante fotografías de las ratas y el examen histológico.

Para una comparación objetiva de la tasa de recrecimiento del vello, se tomaron fotografías de la espalda de las ratas y se calculó el porcentaje de superficie de crecimiento del vello mediante un software específico.

Se sacrificó un ratón de cada grupo a los 14, 21 y 28 días del inicio del tratamiento. La piel del lomo se cortó en una sección de  $5 \mu\text{m}$  de diámetro, se fijó en formol, se incrustó en parafina y se tiñó con hematoxilina/eosina para el examen histológico.

## 2. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE RETRASO DEL RECRECIMIENTO DEL VELLO: estudio *in vivo* en humanos

### A. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Se ha evaluado clínicamente la eficacia de retraso del crecimiento del vello de un cosmético después de la depilación según la invención usando investigaciones instrumentales no invasivas (producto B correspondiente a la composición 2 descrita anteriormente), aplicado dos veces al día (por la mañana y por la noche) en las piernas durante un periodo continuado de 3 meses, por mujeres voluntarias informadas y con consentimiento, con hipertrichosis en las piernas; el estudio incluía una evaluación de la actividad del producto examinado en comparación con una formulación "placebo" (producto A) (comparación intrasujeto).

Además, se evaluó el grado de aceptabilidad cosmética del producto en examen, expresado por los voluntarios, así como la opinión expresada por los sujetos al final del ensayo en cuanto a la eficacia y tolerabilidad del mismo.

### B. MÉTODO

Estudio clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, que preveía el uso de los productos estudiados dos veces al día, por la mañana y por la noche, durante un periodo continuado de 3 meses.

En particular, cada voluntario que cumplía los criterios de inclusión realizaba un tratamiento tópico con el producto estudiado (producto B) y con el placebo (producto A) en las piernas (un producto en la pierna derecha y el otro en la izquierda basándose en una lista de aleatorización previamente definida). El lado asignado para cada producto permaneció igual durante toda la duración del estudio.

Se realizaron tres exámenes en el transcurso del estudio: un examen de referencia (T0), un examen intermedio (T1: después de un mes de tratamiento) y un examen final a la finalización del ensayo (T3: después de 3 meses de tratamiento).

Se llevó a cabo una evaluación de la actividad del producto según la invención (B)/placebo (A) mediante:

- Un fototricograma (figura 1, 2), un análisis de imagen para determinar los parámetros proporcionados por el protocolo experimental (tasa de recrecimiento del vello, densidad total del vello, densidad del vello terminal y del vello lanugo) (figura 3-6).
- Medición de la capacitancia eléctrica de la superficie de la piel (hidratación) mediante un corneómetro CM825 (Courage - Khazaka, Colonia, Alemania) (figura 7).

Al final del estudio, los voluntarios proporcionaron una evaluación subjetiva de la eficacia y la tolerabilidad de los productos sometidos a prueba; además, el experimentador tuvo en cuenta su adherencia al tratamiento y cualquier acontecimiento que pudiera haber interferido o influido en el resultado del ensayo.

La recogida de imágenes digitalizadas para el fototricograma se llevó a cabo para cada periodo experimental (T0, T1 y T3) 7 días después de la depilación con bandas de tirar (depilación con cera en frío o en caliente) mediante un

videodermoscopio digital; el lugar seleccionado para el estudio fue una zona definida y muy localizada de la región tibial, de aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> de tamaño, cuya identificación se aseguró, para cada uno de los periodos mencionados, usando una máscara especial adaptada a la pierna de cada voluntario.

## 5 C. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La prueba se llevó a cabo en 24 mujeres voluntarias informadas y con consentimiento, de una edad comprendida entre los 21 y los 56 años (edad media = 38), con hipertrichosis en las piernas, que usan habitualmente bandas de tirar como sistema de depilación.

10

## D. RESULTADOS

Todos los resultados se notifican en las tablas 1-2 y en las figuras 1-7. Los datos se procesaron según métodos estadísticos descriptivos e inferenciales.

15

No se observó ningún acontecimiento importante que pudiera haber influido en los resultados de las pruebas.

Dos sujetos abandonaron durante la prueba; de hecho, los voluntarios 15 y 20 interrumpieron el estudio prematuramente debido a problemas personales. El análisis estadístico se llevó a cabo en datos relativos a los 22 sujetos que completaron el estudio según el procedimiento.

20

La actividad del producto estudiado se expresó en valores absolutos frente al valor de referencia y en comparación con el placebo; lo siguiente se tuvo en cuenta en particular:

25

- la comparación entre los diferentes periodos de evaluación frente al nivel de referencia (T1 y T3 frente a T0) para cada uno de los productos estudiados (producto A y B) mediante pruebas paramétricas (ANOVA con mediciones repetidas), cuando se confirmó la hipótesis de normalidad mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilks (valor umbral del 5%) o pruebas no paramétricas (prueba de Friedman) cuando se rechazó, se siguió la hipótesis de normalidad, en caso de resultado estadísticamente significativo, de la prueba de Holm-Sidak.

30

- la comparación entre los dos productos sometidos a prueba (producto A y B) mediante la prueba de la t de Student para datos emparejados (prueba de la t para datos emparejados) en el caso de que la distribución de los datos fuera normal ( $p < 0,05$  prueba de Shapiro-Wilk); en caso contrario ( $p < 0,05$  prueba de Shapiro-Wilk) el análisis de los datos se llevó a cabo mediante la prueba de Wilcoxon.

35

### D.1. Evaluación de la eficacia

#### D.1.1. Fototricograma

40

Los resultados obtenidos en relación con el producto de la invención (producto B) mostraron, ya en T1 y de manera más marcada en T3, una reducción estadística y clínicamente significativa (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon de Holm-Sidak T1 y T3 frente a T0) en la tasa de recrecimiento del vello frente al nivel de referencia correspondiente al 15,7% y al 26,6%, respectivamente. Estas reducciones fueron estadísticamente diferentes en comparación con el placebo (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon  $p < 0,01$  T1<sub>producto B</sub> frente a T1<sub>producto A</sub>;  $p < 0,001$  T3<sub>producto B</sub> frente a T3<sub>producto A</sub>); además, en el caso del placebo, no se observaron variaciones significativas en el parámetro considerado frente a T0 (figura 3).

45

Con respecto a los otros parámetros considerados (densidad total del vello, vello terminal y densidad del vello lanugo) en relación con el producto de la invención (producto B), cabe destacar un aumento significativo en T1 (+66,7%) (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon de Holm-Sidak T1 frente a T0) de la densidad del vello lanugo (vello con un diámetro de 0,04 mm) y una tendencia a la reducción (-11,4%) del vello terminal (vello con un diámetro  $> 0,04$  mm) (figura 5), lo que indica un proceso inicial de "miniaturización" del mismo estadísticamente diferente en comparación con el placebo (vello lanugo y vello terminal, prueba de los rangos de Wilcoxon/de la t para datos emparejados  $p < 0,05$  T1<sub>producto B</sub> frente a T1<sub>producto A</sub>).

55

En T3, este proceso de "debilitamiento" del vello terminal se traduce en una reducción más marcada de su densidad (-13,5%) y en una reducción clínicamente significativa de la densidad total del vello (-14,2%) (figura 5); al final del periodo de aplicación los vellos terminales eran, por tanto, menos numerosos y más escasos.

60

En el caso del placebo (producto A), en T3 no se observaron variaciones significativas en la densidad del vello terminal (-3,0%) ni en la densidad total del vello (-5,6%) frente a T0.

65

La tendencia observada a la reducción del vello lanugo mediante el producto de la invención (producto B, -16,7%) en T3, totalmente comparable a la reducción obtenida para el placebo (producto A, -16,0%), confirma que el vello en la

fase de recrecimiento activo es el más susceptible al tratamiento en estudio.

*D.1.2. Capacitancia eléctrica de la superficie de la piel (hidratación)*

5 Después de 3 meses de tratamiento (T3), se observó un aumento estadísticamente significativo de la capacitancia eléctrica de la superficie de la piel (hidratación) para el producto según la invención (producto B), igual a +11,9% frente al nivel de referencia (prueba de la t ajustada por Holm-Sidak  $p < 0,05$  T3 frente a T0) (figura 7).

10 Aunque no se observaron diferencias significativas entre los dos tratamientos comparados, es importante señalar que la aplicación del placebo (producto A) no aportó ninguna variación clínica/estadísticamente significativa en el parámetro considerado.

D. 1.3. Opinión de los sujetos

15 *D. 1.3.1. Opinión sobre la eficacia*

20 La eficacia del producto según la invención (producto B) sobre la tasa de recrecimiento del vello después de la depilación fue constatada por el 91% de los sujetos; además, al final del estudio, el 91% de los sujetos declaró tener un vello más fino y el 81,8% un vello más escaso (disminución del número de vellos) (tabla 1).

La eficacia del placebo (producto A) sobre los mismos parámetros fue menor (73% para la tasa de recrecimiento, 73% para el vello más fino y 68% para el vello más escaso) (tabla 2) que la del producto según la invención (producto B).

25 En cuanto a la suavidad e hidratación de la piel, los porcentajes obtenidos para los dos productos A y B son muy similares (tablas 1 y 2).

	% DE SUJETOS				
	ausente	ligero	medio	marcado	muy marcado
Disminución de la tasa de recrecimiento del vello	9%	50%	14%	27%	0%
Disminución del grosor del vello	9%	41%	32%	18%	0%
Disminución del número de vellos	18,2%	36,4%	36,4%	9%	0%
Mejora de la hidratación de la piel	5%	27%	36%	23%	9%
Mejora de la suavidad de la piel	4,5%	18%	41%	32%	4,5%
Eficacia global del tratamiento	0%	14%	41%	45%	0%

Tabla 1 Cuestionario de autoevaluación sobre la eficacia final para el producto B (producto de la invención)

	% DE SUJETOS				
	ausente	ligero	medio	marcado	muy marcado
Disminución de la tasa de recrecimiento del vello	27%	32%	27%		0%
Disminución del grosor del vello	27%	41%	32%	0%	0%
Disminución del número de vellos	32%	36%	32%	0%	0%
Mejora de la hidratación de la piel	9%	14%	46%	32%	0%
mejora de la suavidad de la piel	9%	14%	54%	23%	0%
Eficacia global del tratamiento	5%	32%	54%	9%	0%

30

Tabla 2 Cuestionario de autoevaluación sobre la eficacia final del producto A (placebo)

*D. 1.3.2. Aceptabilidad cosmética*

35 En general, la aceptabilidad cosmética de los dos productos sometidos a prueba A y B resultó ser buena. En particular, un mayor porcentaje de sujetos apreció el color (100% de los sujetos), el aroma (100% de los sujetos antes de la aplicación y 96% después de la aplicación), la textura (100% de los sujetos), la capacidad de esparsión (100% de los

sujetos) y la absorción (100% de los sujetos) del producto B según la invención, así como la ausencia de residuos en la piel después de su aplicación (100% de los sujetos).

#### D.2. Tolerabilidad

5 En general, ambos productos A y B se toleraron bien; de hecho, no se observó ningún acontecimiento adverso relacionado con las formulaciones examinadas. Sólo el sujeto n.º 2 informó de un picor ocasional de entidad leve después de la aplicación de ambos productos, que duró unos segundos. Sin embargo, no se observaron signos clínicos significativos atribuibles al uso de los productos en examen; esta reacción representa, por tanto, un fenómeno  
10 esperable para el tipo de productos sometidos a prueba y es atribuible a una "reactividad cutánea inespecífica" en un sujeto sin alergias y/o intolerancias conocidas a los cosméticos.

15 La excelente tolerabilidad fue además confirmada por la opinión de los voluntarios: 36% excelente, 59% buena en lo que respecta al producto según la invención (producto B); 45% buena, 50% excelente en lo que respecta al placebo (producto A).

#### E. CONCLUSIONES

20 Los resultados de este estudio mostraron que el producto B según la invención, ya después de un mes de aplicación, logró una reducción estadística y clínicamente significativa de la tasa de recrecimiento del vello después de la depilación. Al final de los 3 meses de aplicación, los vellos en fase activa de recrecimiento parecían menos numerosos y más escasos. El producto del estudio demostró además poseer una buena actividad hidratante.

25 La eficacia del producto también fue confirmada por la mayoría de los sujetos que participaron en el ensayo.

No se notificaron reacciones adversas correlativas al uso del tratamiento.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición que comprende al menos un excipiente y/o aditivo tecnológico farmacéuticamente aceptable y/o de calidad cosmética y/o de calidad alimenticia y una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en al menos los siguientes componentes:

(a) al menos una isoflavona;

(b) al menos un esteroles; y

(c) apigenina.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que la al menos una isoflavona (a) se extrae de al menos una planta perteneciente a la familia Fabaceae, preferiblemente perteneciente a uno de los géneros *Glycine*, *Phaseolus*, *Medicago*, *Vigna*, *Pueraria* y/o *Trifolium*, más preferiblemente perteneciente a las especies *Glycine max* o *Glycine soja*.

3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la isoflavona (a) es genisteína, daidzeína, gliciteína y combinaciones de las mismas, y/o el esteroles (b) es  $\beta$ -sitosterol, cicloartenol y/o estigmasterol y combinaciones de los mismos.

4. Composición según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que la apigenina (c) se extrae de al menos una planta de los géneros *Matricaria*, *Chamaemelum*, *Apium*, *Petroselinum*, *Camellia* y/o *Citrus*.

5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, en la que (a) está presente en una cantidad del 0,05% al 10% y/o (b) está presente en una cantidad del 0,1 al 10% y/o (c) está presente en una cantidad del 0,1 al 10%, en la que todas las cantidades se refieren al peso del componente en relación con el peso total de la composición.

6. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, en forma de crema, pomada, gel, disolución, suspensión, emulsión, polvo, aerosol, gasa, parche u otras formas de administración adecuadas para su uso tópico.

7. Composición según las reivindicaciones 1-6, que comprende los siguientes componentes:

a)

<i>Principio activo</i>	<i>Concentración en peso/peso total</i>
Esterol o mezcla de esterol	2-3%
Apigenina	1,5-2,5%
Isoflavonas	0,25-0,75%

o, alternativamente,

b)

<i>Principio activo</i>	<i>Dosis diaria</i>
Esterol o mezcla de esterol	2-3% (preferiblemente 2,5%)
Apigenina	1-2% (preferiblemente 1,5%)
Isoflavonas	0,25-0,75% (preferiblemente 0,5%)

o, alternativamente,

c)

<i>Principio activo</i>	<i>Dosis diaria</i>
Esterol o mezcla de esterol	2-3% (preferiblemente 2,5%)
Apigenina	0,1-1% (preferiblemente 0,5-0,8%)
Isoflavonas	0,25-0,75% (preferiblemente 0,5-0,6%)

8. Uso no terapéutico de la composición según una de las reivindicaciones anteriores para reducir el crecimiento del vello.
- 5 9. Composición según una de las reivindicaciones 1-7, para su uso en la prevención y/o el tratamiento del hirsutismo, en la que dicho uso comprende la aplicación tópica de dicha composición.
10. Composición farmacéutica o cosmética o producto sanitario que comprende la composición según una de las reivindicaciones 1-7.
- 10

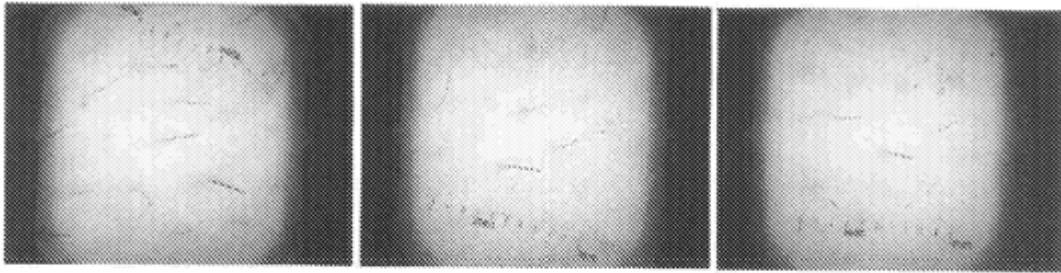


Figura 1. Documentación fotográfica para el producto B en el tiempo T0, T1, T3 en el voluntario n.º 2



Figura 2. Documentación fotográfica para el producto B en el tiempo T0, T1, T3 en el voluntario n.º 10

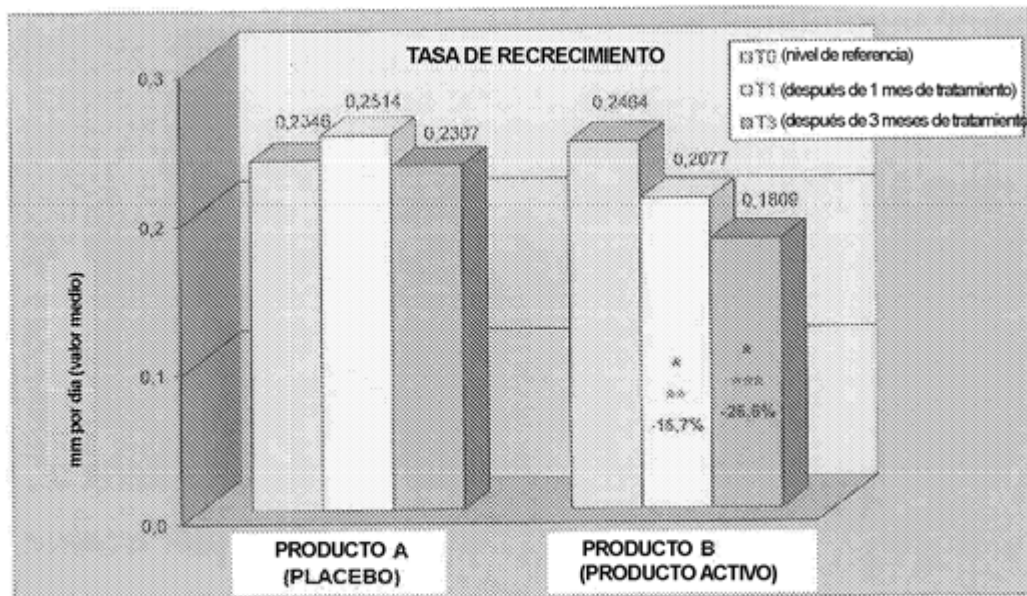


Figura 3

Análisis estadístico: prueba de los rangos con signo de Wilcoxon ajustada por Holm-Sidak \* $p < 0,05$  frente a prueba de los rangos con signo de Wilcoxon T0 \*\*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,01$  frente al producto A (placebo)

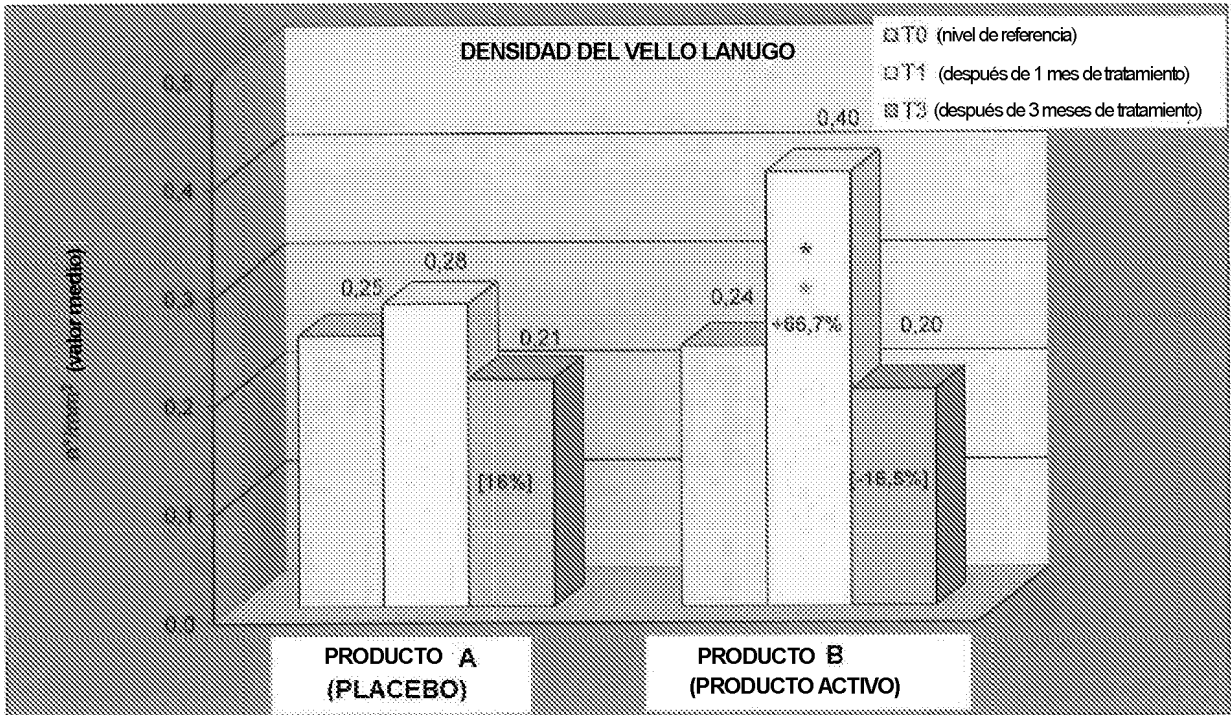


Figura 4

Análisis estadístico: prueba de los rangos con signo de Wilcoxon ajustada por Holm-Sidak \* $p < 0,05$  frente a prueba de los rangos con signo de Wilcoxon T0/de la t para datos emparejados \* $p < 0,05$  frente al producto A (placebo)

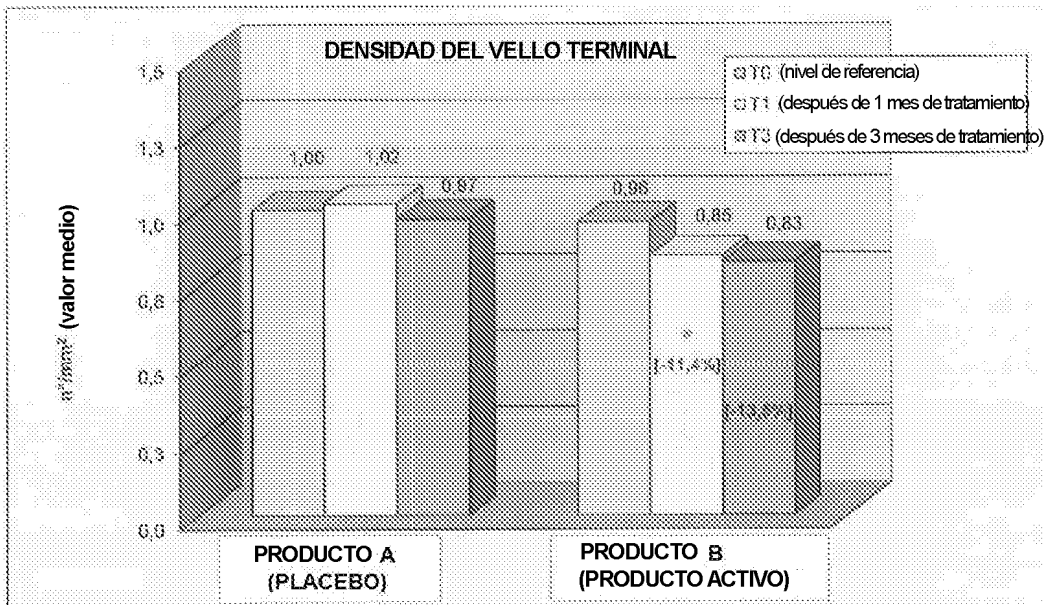


Figura 5 Análisis estadístico: prueba de los rangos con signo de Wilcoxon/de la t para datos emparejados \* $p < 0,05$  frente al producto A (placebo)

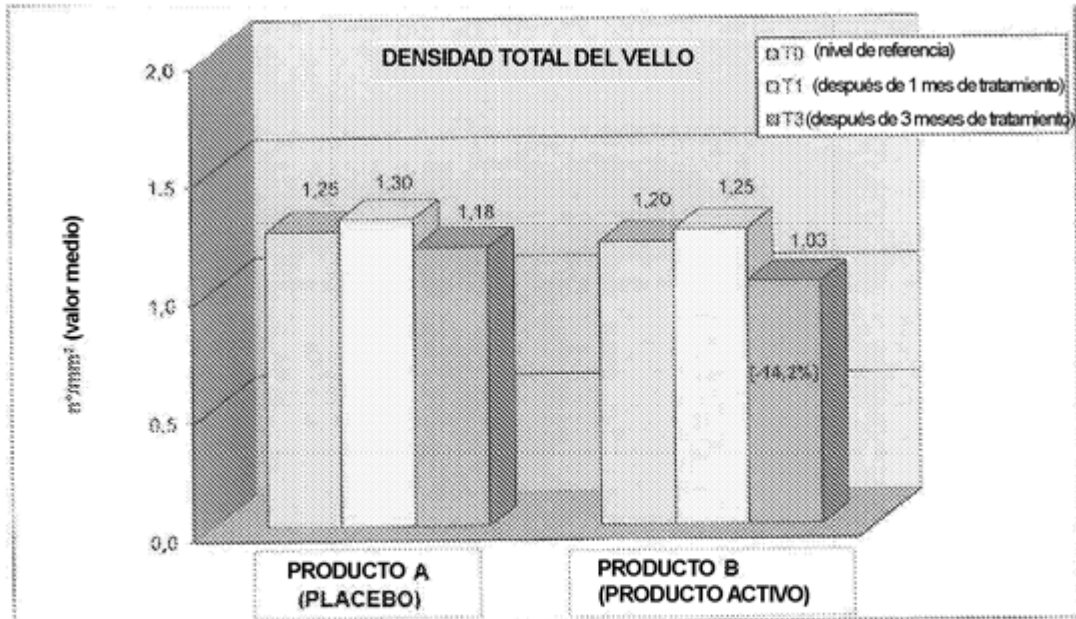


Figura 6

**CAPACITANCIA ELÉCTRICA DE LA SUPERFICIE DE LA PIEL (HIDRATACIÓN DE LA SUPERFICIE)**

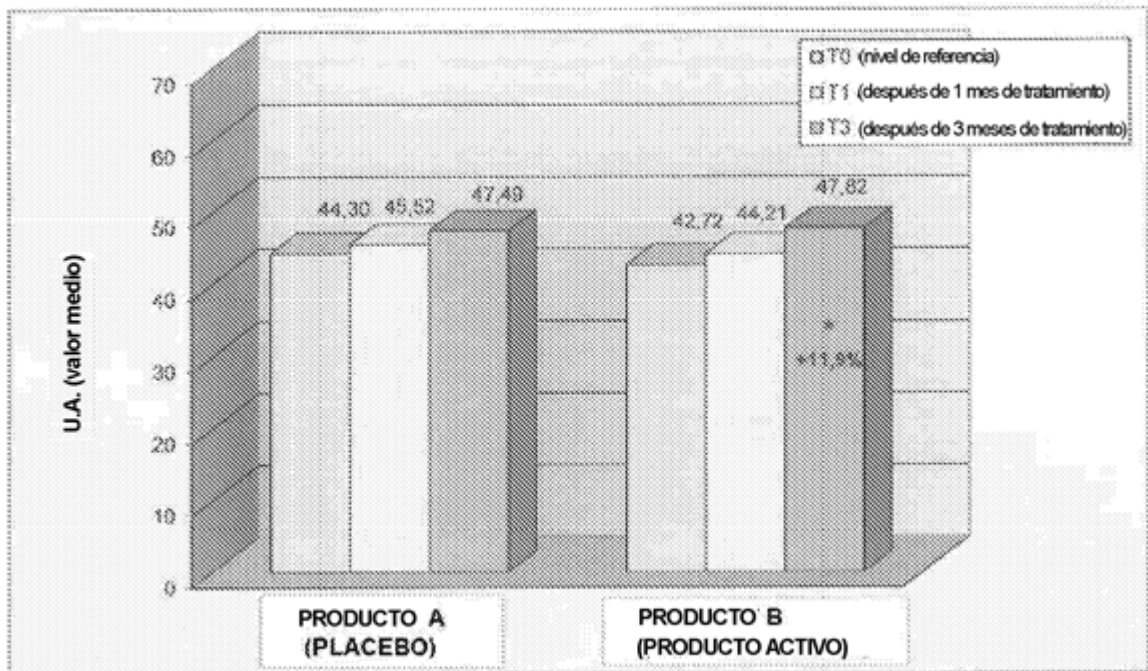


Figura 7 Análisis estadístico: prueba de la t ajustada por Holm-Sidak \*p<0,05 frente a T0