

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 379**

51 Int. Cl.:

A61K 8/33	(2006.01)
A61Q 5/00	(2006.01)
A61K 8/55	(2006.01)
A61Q 5/02	(2006.01)
A61Q 5/12	(2006.01)
A61Q 7/00	(2006.01)
A61K 8/68	(2006.01)
A61K 8/97	(2007.01)
A61K 8/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2014 E 14166076 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2821052**

54 Título: **Asociación de miliacina y de lípidos polares, en concreto, de esfingolípidos y/o de fosfolípidos, para el cuidado del cabello y del cuero cabelludo**

30 Prioridad:

26.04.2013 FR 1353864

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

30.05.2017

73 Titular/es:

**ETABLISSEMENTS ARCO (100.0%)
Charabot, 10 avenue Yves Emmanuel Baudoin
06130 Grasse, FR**

72 Inventor/es:

**LAMAY, FRANÇOIS;
LAMOUR, IRÈNE y
GAILLARD, EMMANUELLE**

74 Agente/Representante:

POINDRON, Cyrille

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 614 379 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

Asociación de miliacina y de lípidos polares, en concreto, de esfingolípidos y/o de fosfolípidos, para el cuidado del cabello y del cuero cabelludo

5

1. El campo de la invención

La presente invención se refiere al campo del cuidado cosmético de las materias queratínicas, en concreto, el cabello y el cuero cabelludo humanos. La invención también encuentra su aplicación para el tratamiento cosmético del pelo de animales, en concreto, animales de compañía y animales domésticos.

10

En particular, la invención se refiere a una composición para administración oral o para aplicación cutánea, que comprende una asociación de activos para combatir la caída del cabello y/o favorecer su crecimiento y/o su rebrote y/o mejorar su belleza (brillo, suavidad, fuerza) y/o mejorar el bienestar del cuero cabelludo o, en el animal, combatir la caída excesiva de pelo y/o favorecer su crecimiento y o mejorar su belleza.

15

La invención también se refiere a la utilización de una composición de este tipo, así como al procedimiento de preparación de una composición de este tipo.

20

El cabello

El cabello está compuesto por un tallo que es la parte visible, por un bulbo piloso situado a 3 o 4 mm debajo de la superficie del cuero cabelludo y por una papila dérmica. El tallo está compuesto en un 95 % por queratina, agua, ácidos grasos, melanina y una ínfima cantidad de hierro y de zinc.

25

El tallo está rodeado por dos vainas: la vaina epitelial interna necesaria para el desarrollo del cabello y la vaina epitelial externa de composición parecida a la de la epidermis. Las vainas determinan la forma definitiva del cabello. La vaina epitelial externa alberga, en particular, las células madre a partir de las cuales se regenerará cíclicamente el folículo piloso.

30

Sobre toda su superficie, la fibra está protegida por una fina capa denominada cutícula. La cutícula está formada por células incolores denominadas escamas que se superponen. La cohesión entre estas escamas está garantizada por un cemento rico en lípidos y, en concreto, en ceramidas.

35

El bulbo está compuesto por queratinocitos que se dividen activamente para formar el tallo piloso, así como las vainas epiteliales interna y externa.

40

La papila dérmica en la base del bulbo permite una irrigación, una oxigenación del cabello y la evacuación de los residuos celulares. Está constituida por fibroblastos que segregan una gran cantidad de matriz extracelular. Muy vascularizada, participa en las funciones de nutrición y de regulación del cabello. La papila puede considerarse como el motor biológico del cabello.

Ciclo piloso

45

El cabello nace, crece y se cae según un ciclo piloso independiente que comprende las siguientes fases.

50

La fase anágena es la fase de crecimiento del cabello, durante la cual el cabello crece a partir del bulbo. Las células de la matriz pilosa se dividen en gran manera y forman el tallo piloso y las vainas epiteliales internas y externas. En fase anágena, la matriz pilosa es el lugar de una proliferación celular intensa. El tallo del cabello se queratiniza a continuación. Simultáneamente, el folículo piloso crece en las capas profundas de la piel, con el fin de nutrir el cabello. Se trata del período más largo del ciclo piloso, puesto que como promedio dura de 2 a 5 años. La mayor parte del cabello está en fase anágena.

55

La fase catágena es una fase de reposo durante la cual el cabello deja de cambiar. Esta fase dura aproximadamente 3 semanas.

60

Finalmente, durante la fase telógena, el cabello ya no brota, sino que permanece unido al folículo piloso. Al final de esta fase, el antiguo cabello se cae y deja espacio para un nuevo folículo en fase anágena, el ciclo piloso vuelve a comenzar. Durante esta fase, la proliferación celular es escasa o nula, ya no se observa crecimiento del tallo piloso.

65

Cuando el ciclo piloso es normal, el porcentaje de cabello en la fase anágena está comprendido entre un 85 y un 90 % del conjunto del cabello, la fase catágena se refiere a aproximadamente un 1 % del cabello y aproximadamente de un 10 a un 15 % del cabello está en fase telógena.

65

Pero en el transcurso de la vida de un hombre o de una mujer, por causas diversas, puede suceder que el ciclo piloso se modifique de forma anormal. Las causas de tales modificaciones pueden ser, en concreto, el cambio de

estación, la fatiga, el estrés, un desequilibrio hormonal, un tratamiento del cabello, un tratamiento farmacológico que tiene un efecto sobre el cabello, la contaminación o incluso el envejecimiento. En este caso, el porcentaje de cabello en fase anágena puede descender por debajo de un 80 % del conjunto del cabello y el cabello en fase telógena puede estar en una proporción superior a un 20 % del conjunto del cabello. La pérdida de cabello se vuelve
5 excesiva. Esta pérdida anormal de cabello viene acompañada de un debilitamiento de la estructura del cabello.

De la misma manera, ciertos animales con pelo, tales como animales de compañía, experimentan a veces, puntualmente o de manera prolongada, una caída anormalmente elevada del mismo.

10 2. Soluciones de la técnica anterior

Para remediar todo o parte de este problema de ciclo piloso desequilibrado que lleva a una caída anormalmente elevada del cabello y a un debilitamiento del cabello, se conocen ciertos medicamentos, productos cosméticos o complementos dietéticos.

15 En particular, se conocen principios activos de medicamentos tales como el minoxidil y la finasterida (o propecia). Estos principios activos tienen una eficacia real, pero presentan el inconveniente de que son productos químicos, que pueden, como cualquier molécula de síntesis, producir unos efectos secundarios molestos en el paciente, tales como irritaciones o espesamiento de pelo, entre otros. Además, la finasterida está desaconsejada en las mujeres.

20 Por otra parte, se conocen complementos dietéticos a base de vitaminas y de minerales, para los cuales se anuncia un efecto sobre la belleza de las faneras y de la piel, sin focalizarse de manera particular en un tratamiento "anticaída" del cabello. Sin embargo, estas vitaminas y minerales se aportan fácilmente en el marco de una alimentación variada y equilibrada.

25 Existen otros complementos dietéticos que contienen extractos vegetales, asociados o no, a vitaminas y minerales. Se utilizan en su mayoría de forma tradicional, pero sin que existan estudios clínicos que prueben su eficacia. Pueden citarse, entre otros, el aceite de pipas de calabaza, la levadura de cerveza, el té verde, las isoflavonas de soja.

30 Otros complementos dietéticos solo se refieren a la caída de cabello excesiva, relacionada con un desequilibrio hormonal, en concreto, la alopecia androgénica. Este es, por ejemplo, el caso de los complementos dietéticos a base de palma enana (*Saw-palmetto*). Estos complementos dietéticos están principalmente destinados a los hombres.

35 Otro complemento dietético conocido, comercializado con la marca Priorin® por la compañía Bayer, favorece el brote del cabello proporcionando a las células los nutrientes esenciales. Contiene un extracto total de mijo de oro y aceite de germen de trigo, asociados a cistina y a una vitamina indispensable para el cabello, el pantotenato de calcio. El aceite de germen de trigo está compuesto por ácidos grasos tales como el ácido linoleico y por vitamina E.

40 También otro complemento dietético comercializado con la marca Hirsana® por la compañía Zwicky AG está basado en el aceite de mijo que contiene miliacina asociada a vitaminas y minerales para contribuir a detener la caída del cabello y hacer que el cabello y las uñas sean más resistentes.

45 3. Objetivos de la invención

La invención tiene como propósito proporcionar una composición original, utilizada como cosmético o como complemento dietético, que sea realmente eficaz y esté focalizada en combatir la caída del cabello y del pelo de animales y/o para favorecer su crecimiento y/o su rebrote y/o mejorar su belleza (brillo, suavidad, fuerza) y/o mejorar el bienestar del cuero cabelludo.

50 La invención tiene como propósito, además, proporcionar una composición de este tipo que solo integre extractos vegetales naturales.

55 La invención también tiene como objetivo proporcionar una composición de este tipo que no provoque efectos secundarios molestos y que no modifique el equilibrio hormonal de la persona o del animal en cuestión.

4. Exposición de la invención

60 La invención responde a todos los objetivos, o a una parte de los objetivos, anteriormente mencionados gracias a una composición cosmética o dietética para combatir la caída del cabello o del pelo de animales y/o para favorecer su crecimiento y/o su rebrote y/o mejorar su belleza (brillo, suavidad, fuerza) y/o mejorar el bienestar del cuero cabelludo, que comprende al menos miliacina en una proporción superior a un 0,01 %, en concreto, un 0,1 % en peso con respecto a la peso total de la composición y lípidos polares en una proporción superior a un 0,1 % en peso con respecto al peso total de la composición, incluyendo esfingolípidos, en concreto, ceramidas y/o glicosilceramidas, y/o fosfolípidos en una proporción superior a un 0,1 % en peso con respecto al peso total de la
65 composición.

Gracias a la invención, se dispone de una composición a base de productos naturales, eficaz de manera particular, que tiene una actividad focalizada en combatir la caída del cabello y favorece el crecimiento del mismo.

5 De manera sorprendente e inesperada, los inventores han descubierto que la composición, que asocia la miliacina a una dosis más escasa a unos lípidos polares presenta una actividad muy ampliamente superior a la de la miliacina sola, ya conocida. De hecho, la miliacina se conoce por acelerar la división celular a la altura del bulbo y activar el metabolismo celular.

10 En la composición según la invención, la asociación dentro de una misma composición de miliacina y de lípidos polares permite, en presencia de agua como es este el caso en el medio intestinal, formar unas estructuras capaces de encapsular la miliacina. Los liposomas, formados de esta manera, mejoran la biodisponibilidad de la miliacina favoreciendo el paso intestinal, como se ha descrito esto ya anteriormente para otras moléculas (curcumina, naringenina).

15 Ventajosamente, la miliacina y los lípidos polares son de origen vegetal.

Miliacina

20 La miliacina es un triterpenoide encontrado únicamente, a día de hoy, en el mijo *Panicum miliaceum*. La miliacina se ha estudiado en primer lugar por sus propiedades cicatrizantes y por su actividad sobre la proliferación celular. Desde hace algún tiempo se utilizan complementos dietéticos para la belleza y salud del cabello, como se ha indicado anteriormente.

25 La miliacina está ventajosamente presente en la composición según la presente invención en una proporción en peso comprendida entre un 0,1 % y un 10 %, en concreto, en una proporción superior a un 0,5 %, siendo, por ejemplo, inferior a un 2 %, en concreto, a un 1 %, con respecto al peso total de la composición.

La miliacina está contenida en un aceite de mijo, por ejemplo, obtenido con CO₂ supercrítico.

30 Un aceite de este tipo se obtiene moliendo semillas de mijo *Panicum miliaceum* enteras o descascarilladas para obtener una harina de mijo. Después, se realiza una extracción, por ejemplo, con CO₂ supercrítico. Después, el extracto de mijo obtenido se seca al vacío y se estabiliza con un extracto de romero para impedir que se produzca cualquier riesgo de oxidación.

35 La composición de este extracto de mijo es preferentemente la siguiente: de un 85 a un 99 % de triglicéridos (incluyendo, en concreto, ácido linoleico, ácido oleico y ácido palmítico), de un 0,5 a un 2 % de esteroides (incluyendo, beta-sitosterol, delta-7-estigmasterol y otros esteroides) y de un 0,1 a un 2 % de miliacina.

Los lípidos polares

40 Los lípidos polares constituyen una clase aparte en los lípidos, puesto que poseen una parte hidrófila que les permite desempeñar un papel preponderante a la altura de las interfaces, ya sea en los organismos vivos o en los sistemas dispersos. Son, en concreto, los constituyentes principales de las membranas biológicas.

45 Los esfingolípidos, en particular las ceramidas y glicosilceramidas, desempeñan unos papeles biológicos de gran importancia en la estructura misma de la epidermis, por ejemplo. En esta zona, los corneocitos están separados por unos espacios intercelulares, guarnecidos por el cemento intercorneocitario organizado en multihojas. Este cemento intercorneocitario está mayoritariamente compuesto por ceramidas y por glicosilceramidas (de un 35 a un 40 %) y permite limitar la pérdida de agua asegurando al mismo tiempo la cohesión celular de la epidermis. Unos estudios recientes han demostrado que una parte de las ceramidas y de las glicosilceramidas ingeridas se encuentra en la piel. Unos estudios clínicos han puesto de manifiesto la actividad hidratante de las ceramidas y glicosilceramidas absorbidas por vía oral y una mejora de los signos clínicos asociados a la piel seca, tales como rojeces, laminillas o incluso picores.

55 Las ceramidas están igualmente presentes en la cutícula del cabello donde aseguran la cohesión entre células y protegen el cabello de la entrada de compuestos no deseados. Tienen igualmente una función estructural y aseguran las propiedades mecánicas del cabello.

60 Los fosfolípidos son unos compuestos clave de la membrana biológica de las células, representan aproximadamente un 55 % de los lípidos de la membrana. Tienen la capacidad de autoorganizarse en una doble hoja, apuntando sus cabezas hidrófilas hacia el exterior y apuntando sus cadenas hidrófobas hacia el interior de la membrana.

65 Otra propiedad de los lípidos polares, y de manera particular de los fosfolípidos, que es de un interés particular en la presente invención, se refiere a sus capacidades para servir como vector o soporte aumentando la biodisponibilidad de los compuestos activos. De hecho, los fosfolípidos son reconocidos y utilizados por su capacidad para formar vesículas. Estas vesículas pueden permitir mejorar la biodisponibilidad de ciertos activos, facilitando el paso

intestinal.

Según un modo de realización preferente, la proporción de lípidos polares es superior a un 0,5 % con respecto al peso total de la composición.

5 Ventajosamente, los lípidos polares comprenden esfingolípidos, en concreto, ceramidas y/o glicosilceramidas. En este caso, la proporción en peso de ceramidas y/o de glicosilceramidas está ventajosamente comprendida entre un 0,01 % y un 5 %, en concreto, comprendida entre un 0,1 % y un 1 % con respecto al peso total de la composición, en concreto, superior a un 0,1 %, incluso a un 0,2 % con respecto al peso total de la composición.

10 Los lípidos polares pueden comprender también fosfolípidos. En este caso, la proporción en peso de fosfolípidos está ventajosamente comprendida entre un 0,01 % y un 5 %, en concreto, entre un 0,3 % y un 1,5 % con respecto al peso total de la composición, siendo, por ejemplo, superior a un 0,5 %, incluso a un 0,8 % con respecto al peso total de la composición.

15 Los lípidos polares, en concreto, los esfingolípidos, tales como las ceramidas y/o glicosilceramidas, y/o los fosfolípidos, pueden, en particular, estar contenidos en un extracto lipídico vegetal, en unos extractos de plantas, tales como el konjac, o en extractos de cereales y leguminosas ricos en lípidos polares, tales como el maíz, el arroz, el trigo o la soja, o bien en productos lácteos ricos en lípidos polares.

20 En el caso del extracto de trigo, se trata, por ejemplo, de un aceite vegetal o de un polvo lipídico que puede obtenerse según el procedimiento descrito en la patente francesa FR 2 785 806 cuyo contenido se incorpora en la presente por referencia. El procedimiento de extracción descrito en la patente francesa FR 2 785 806 utiliza, en particular, el etanol como disolvente.

25 En particular, el extracto de trigo puede consistir en el que está comercializado con el nombre Lipowheat® por la compañía HITEX, depositante de la presente.

30 El procedimiento de preparación de Lipowheat® puede incluir la etapa de recogida de los granos de trigo *Triticum aestivum vulgare*, seguida de una lixiviación de los granos molidos para obtener el gluten, por un lado, y el almidón, por el otro, después, por extracción etanólica del gluten de trigo, la obtención de Lipowheat® aceite y después de una segunda extracción utilizando acetona, la obtención de Lipowheat® polvo.

35 Formación de vesículas en presencia de lípidos polares, miliacina y agua

Las observaciones al microscopio óptico de una mezcla que contiene lípidos polares aportados por Lipowheat®, miliacina en forma de cristales y agua, indican claramente la formación de vesículas. Estas estructuras bastante rígidas presentan un diámetro comprendido entre 5 y 25 µm.

40 Este sistema solo se observa en presencia de miliacina. Desempeñando esta última una función clave a la altura de la interfaz de los liposomas que se hacen rígidos para generar unas verdaderas cápsulas.

Los liposomas, formados de esta manera, mejoran la biodisponibilidad de la miliacina favoreciendo el paso intestinal, como ya se ha descrito esto anteriormente para otras moléculas (curcumina, naringenina).

45 Composición media de la fórmula de acuerdo con la invención

Se dispone de tres formas de la composición de acuerdo con la invención:

- 50 - una forma oleaginosa denominada KERANAT
 - una forma de polvo (1) hidrosoluble denominada KERANAT WS POWDER
 - una forma de polvo (2) hidrodispersable denominada KERANAT POWDER

55 Forma de aceite: KERANAT

	Contenido medio	Contenido preferente
Ácido linoleico	30 - 70 %	50 - 65 %
Miliacina	0,01 - 10 %	0,1 - 2 %
Fosfolípidos	0,01 - 5 %	0,30 - 1,5 %
Ceramidas y Glicosilceramidas	0,01 - 5 %	0,1 - 1 %
Otros ácidos grasos	10 - 40 %	15 - 30 %
Otros lípidos	0,01 - 5 %	0,5 - 3 %

Forma de polvo 1: KERANAT WS POWDER

	Contenido medio	Contenido preferente
KERANAT	10,00 % - 50,00 %	20,00 % - 30,00 %
Maltodextrinas	20,00 % - 60,00 %	40,00 % - 50,00 %
Almidón modificado	10,00 % - 50,00 %	30,00 % - 40,00 %

Forma de polvo 2: KERANAT POWDER

5

	Contenido medio	Contenido preferente
KERANAT	10,00 % - 50,00 %	20,00 % - 30,00 %
	Contenido medio	Contenido preferente
Pulpa de baobab	50,00 % - 90,00 %	70,00 % - 80,00 %
Sílice	0,00 % - 5,00 %	0,00 % - 2,00 %

Otros componentes

10 La composición según la invención también puede utilizarse en el campo de la alimentación, como complemento dietético o alimento funcional en cualquier forma farmacéutica: comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas, bebidas u otro.

15 La composición según la invención puede integrar las fórmulas de complementos dietéticos donde puede asociarse a compuestos conocidos por el experto en la materia y, de esta manera, incluir aminoácidos azufrados, vitaminas, en concreto, vitaminas del grupo B, minerales, en concreto, cobre, zinc o selenio, o un extracto de planta.

20 La composición según la invención también puede utilizarse en forma tópica en cualquier forma galénica: aceite, gel acuoso, gel lipídico, emulsión de aceite en agua, emulsión de agua en aceite, gel espumoso y de lavado, jabón, parche o loción o cualquier otro concepto galénico tópico conocido por el experto en la materia. La composición según la invención puede integrar las fórmulas cosméticas oral y/o tópica que contienen lípidos, polímeros gelificantes y espesantes, tensioactivos y emulsionantes, principios activos hidrosolubles o liposolubles, o extractos de otras materias primas, habitualmente utilizados en cosmética y conocidos por el experto en la materia.

Procedimiento de preparación de una composición según la invención

25

La invención también tiene como objeto, en combinación con lo que antecede, un procedimiento de preparación de la composición tal como se ha definido más arriba, que comprende las siguientes etapas:

- 30 - obtención por extracción de un aceite de mijo que comprende miliacina,
- obtención por extracción etanólica de un componente oleaginoso que comprende esfingolípidos, en concreto, glicosilceramidas y/o ceramidas y/o fosfolípidos, y
- mezcla del aceite de mijo y del componente oleaginoso, en concreto, a presión atmosférica o en condiciones supercríticas durante la extracción del mijo.

35 La extracción para la obtención del aceite de mijo puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo de las siguientes técnicas: extracción con fluido supercrítico, en concreto, con CO₂ supercrítico o con propano supercrítico, y extracción con disolventes, en concreto, con hexano, con etanol o con isopropanol.

40 Ventajosamente, la extracción del aceite de mijo se realiza por la técnica de extracción con CO₂ supercrítico. La extracción según esta técnica tiene un buen rendimiento y el extracto procedente de esta técnica es de gran calidad.

La extracción lipídica para la obtención del componente oleaginoso que comprende los esfingolípidos, en concreto, las glicosilceramidas y/o las ceramidas, y/o los fosfolípidos puede ser, por ejemplo, una extracción con disolventes, en concreto, con etanol.

45

La mezcla del aceite de mijo y del componente oleaginoso puede, según un primer modo de realización, efectuarse al final del procedimiento por mezcla después de obtención de cada uno de los componentes, a presión atmosférica, en concreto.

50 Como variante, según un segundo modo de realización, preferente, la mezcla del aceite de mijo y del componente oleaginoso puede efectuarse por adición, en concreto, por inyección, del componente oleaginoso en un circuito de

extracción del aceite de mijo, en el transcurso de la extracción, en concreto, en el transcurso de la extracción por CO₂ supercrítico. La etapa de mezcla puede ser, en particular, un derivado de la técnica descrita en el procedimiento según la patente francesa FR 99 13241.

- 5 La adición del componente oleaginoso que comprende lípidos polares en el circuito de extracción del aceite de mijo tiene lugar en medio supercrítico, sin oxígeno.

10 La composición preparada en un medio sin oxígeno no experimenta fenómeno de oxidación y es más estable. De esta manera, la implementación de esta etapa del procedimiento permite obtener una composición más homogénea y más estable.

Utilización de una composición según la invención

15 La invención también tiene como objeto, en combinación con lo anterior, la utilización de una composición que comprende al menos miliacina en una proporción superior a un 0,1 % en peso con respecto a la peso total de la composición y lípidos polares, en concreto, esfingolípidos, tales como ceramidas y/o glicosilceramidas, y/o fosfolípidos, en una proporción superior a un 0,1 % en peso con respecto a la peso total de la composición, para combatir la caída del cabello o del pelo de animales y/o para favorecer su crecimiento y/o su rebrote y/o mejorar su belleza (brillo, suavidad, fuerza) y/o mejorar el bienestar del cuero cabelludo.

20 5. Ensayos

La invención, así como las ventajas que presenta, se comprenderán más fácilmente gracias a los ejemplos de realización que se exponen a continuación, realizados *in vitro* e *in vivo*.

25 Ensayo 1: ensayo *in vitro*

Objetivos del ensayo *in vitro*

30 Esta prueba consiste en estudiar la proliferación celular de las células epiteliales (queratinocitos). De hecho, como se ha indicado anteriormente, la proliferación celular en el de la matriz del bulbo del cabello permite favorecer el crecimiento del cabello.

35 Esta prueba tiene como objetivo verificar los elementos descritos en la bibliografía científica para la miliacina y evaluar el interés de una asociación entre la miliacina y los lípidos polares.

Composiciones estudiadas:

- 40 Composición A: 1,7 µg/ml de miliacina
Composición B: 150 µg/ml de la composición de acuerdo con la invención, Keranat, que comprende:
- 1,7 µg/ml de miliacina (1,1 % de la mezcla)
 - 0,30 µg/ml de glicosilceramidas y ceramidas (0,21 % de la mezcla)
 - 1,2 µg/ml de fosfolípidos (0,8 % de la mezcla)

45 Metodología

50 Se obtuvieron fragmentos de cuero cabelludo humano con cirugía plástica de doce donantes diferentes de corona occipital antes de injerto capilar. Se depositaron en insertos, dispuestos ellos mismos en pocillos de cultivo. Se añadió, al fondo de los pocillos, medio de cultivo específicamente adaptado para el mantenimiento en supervivencia (antibiótico, suero fetal bovino (SFB)), efectuándose un paso por difusión lenta entre los dos compartimentos por medio de una membrana porosa de 3 µm de espesor.

55 La composición se añade en dilución a una dosis determinada, en el medio de cultivo para favorecer el contacto con los bulbos pilosos.

Se han comparado tres series de trozos de cuero cabelludo durante dos pruebas realizadas sucesivamente:

- 60 - un trozo de cuero cabelludo de control;
- un trozo de cuero cabelludo sobre el que se ha aplicado la composición A que comprende miliacina sola;
- un trozo de cuero cabelludo sobre el que se ha aplicado la composición B de acuerdo con la invención que comprende miliacina y lípidos polares, entre los cuales se incluyen ceramidas, glicosilceramidas y fosfolípidos.

65 Los cultivos se han detenido el D4 (cuarto día) y los fragmentos de trozos de cuero cabelludo se han fijado en formol para permitir realizar los análisis inmunohistoquímicos.

Métodos de análisis de los resultados

5 Se ha analizado la proliferación epitelial por inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo anti-Ki67 marcador de las células en fase M, S, G1 y G2 del ciclo celular (anticuerpo monoclonal murino, clon MIB1, diluido al 1/300, comercializado por la compañía Dako). La inmunodetección se ha realizado utilizando una técnica de inmunoperoxidasa indirecta en cuatro capas, amplificada (kit CsA, comercializado por la compañía Dako) y revelada en rojo por el AEC (3-amino-9-etilcarbazol).

10 A la altura de cada bulbo, se contabiliza el número de células positivas con respecto a un total de aproximadamente 100 células. Para cada trozo de cuero cabelludo, el análisis se efectúa en aproximadamente 8 donantes diferentes.

Resultados obtenidos

15 Los resultados obtenidos son los siguientes:

	Zona de estudio	Resultados (% de células en proliferación con respecto al control,)
Composición A Miliacina sola	bulbo	+ 92 %
Composición B Miliacina y lípidos polares	bulbo	+ 138 %

El número de células en proliferación es un 92 % más alto en los bulbos de cabello en contacto con el aceite de mijo solo.

20 El número de células en proliferación es un 138 % más elevado en los bulbos de cabello en contacto con la composición de acuerdo con la invención.

25 La ganancia de rendimiento, con la composición de acuerdo con la invención, que asocia la miliacina a los lípidos polares, es, por lo tanto, de aproximadamente un 50 %. De manera sorprendente e imprevisible, la mejora del rendimiento de la eficacia, sobre la proliferación celular a la altura del bulbo, de la miliacina por adición de lípidos polares, es muy significativa y sin equívoco.

30 La asociación entre los agentes activos que son los lípidos polares de los cuales las ceramidas, glicosilceramidas y los fosfolípidos, con la miliacina, en la composición de acuerdo con la invención, permite, por lo tanto, de manera inesperada, una mejor acción sobre la proliferación celular a la altura del bulbo, que la miliacina sola.

Ensayo 2: ensayos *in vivo*

Objetivos de los ensayos *in vivo*

35 Estas pruebas consisten en demostrar, en un primer tiempo, la eficacia anticáida de la miliacina sola, después en un segundo tiempo, la eficacia equivalente de una dosis inferior de miliacina asociada a unos lípidos polares en una asociación de acuerdo con la invención.

40 De hecho, al ser la miliacina un lípido escaso, los inventores han buscado verificar si, disminuyendo la cantidad de miliacina en la composición añadiendo al mismo tiempo unos lípidos polares, el efecto de la composición sería de la misma intensidad.

Primer estudio clínico:

45 Objetivo: evaluar la eficacia anticáida de un aceite de mijo extraído por CO₂ supercrítico, estandarizado con miliacina, en forma de cápsula blanda que aporta 350 mg al día de la fórmula, esto es, de 3,5 a 4,0 mg/día de miliacina.

50 Se ha realizado un primer estudio clínico en 60 voluntarios, mujeres, de media de edad 37 años. La finalidad de este estudio es demostrar la eficacia de un producto que comprende miliacina, como solo principio activo, sobre la caída del cabello.

Composición

55 La composición sometida a prueba comprende entre 3,5 y 4 mg de miliacina, aproximadamente de 200 a 250 mg de ácido linoleico y aproximadamente de 50 a 100 mg de otros ácidos grasos.

Moléculas	Contenido en la composición sometida a prueba
Ácido linoleico	200 - 250 mg
Miliacina	3,5 - 4,0 mg
Otros ácidos grasos	50 - 100 mg
Dosis diaria sometida a prueba	350 mg

Metodología

5 El estudio se ha realizado a doble ciego, contra placebo y randomizado. Las pruebas han tenido lugar en un tiempo t0 y en un tiempo t12, 12 semanas después de t0. Los parámetros observados durante el estudio son el número de cabellos, el porcentaje de cabello en fase anágena y en fase telógena, la resistencia del cabello, el aspecto general del cabello.

10 El método utilizado para determinar el porcentaje de cabello en fase telógena y anágena es el Tricograma con el Trichoscan®.

Se han obtenido unos primeros resultados significativos después de tres meses de utilización y un consumo diario de 350 mg de producto.

15 Resultados

Los resultados indican que la composición a base de miliacina disminuye en aproximadamente un 8 % el porcentaje de cabello en fase telógena, haciendo pasar el número de cabellos en fase telógena de un 21,5 % a un 19,8 % aproximadamente.

20 El placebo es estable, no disminuyendo el número de cabellos en fase telógena (aumento muy ligero de un 0,03 %).

La diferencia entre la composición a base de miliacina y el placebo es significativa después de tres meses de utilización.

25 Segundo estudio clínico:

30 Objetivo: evaluar la eficacia anticaída de una asociación original de aceite de mijo extraído por CO₂ supercrítico, estandarizado con miliacina y con lípidos polares, en forma de cápsula blanda que aporta 300 mg al día de la fórmula, esto es, de 3,0 a 3,3 mg/día de miliacina. Este estudio tiene como objetivo demostrar la eficacia de una dosis más escasa de miliacina cuando esta está asociada a unos lípidos polares.

35 Se realiza un segundo estudio clínico en 65 mujeres con aceite de mijo asociado a unos lípidos polares de los cuales las glicosilceramidas, ceramidas y fosfolípidos, que corresponde a una composición de acuerdo con la invención.

Composición sometida a prueba

40 La composición sometida a prueba comprende entre 3,0 y 3,3 mg de miliacina y entre 0,5 y 0,8 mg de glicosilceramidas y ceramidas, entre 2 y 4 mg de fosfolípidos, aproximadamente de 150 a 200 mg de ácido linoleico y de 50 a 100 mg de otros ácidos grasos.

Moléculas	Contenido en la composición sometida a prueba
Ácido linoleico	150 - 200 mg
Miliacina	3,0 - 3,3 mg
Glicosilceramidas y ceramidas	0,5 - 0,8 mg
Fosfolípidos	2,0 - 4,0 mg
Otros ácidos grasos	50 - 100 mg
Dosis diaria sometida a prueba	300 mg

Metodología

Este es un estudio randomizado a doble ciego contra placebo que ha durado 12 semanas. Las condiciones del estudio han sido a doble ciego, de manera aleatoria, y han tenido lugar unos análisis en un tiempo t0, en un tiempo t6 y en un tiempo t12, 12 semanas después de t0.

Los parámetros observados del estudio son el número de cabellos, el porcentaje de cabello en fase anágena y en fase telógena, el aspecto general del cabello y del cuero cabelludo. El método utilizado para determinar el porcentaje de cabello en fase telógena y anágena es el Tricograma.

Resultados

Los resultados obtenidos no solamente son, como se esperaba, al menos equivalentes a los del primer estudio clínico, sino que son, además, ampliamente superiores a los del primer estudio clínico, con una mejora de más de un 500 % después de tres meses de utilización y un consumo diario de 300 mg de composición, mientras que la dosis ingerida ha disminuido en aproximadamente un 25 % con respecto al primer estudio clínico.

De hecho, se ha observado una disminución de un 50 % aproximadamente del porcentaje de cabello en fase telógena después de tres meses de utilización de la composición de acuerdo con la invención. La composición ha ralentizado la caída del cabello de manera significativa y muy superior con respecto al estudio anterior.

Los resultados obtenidos durante estos dos estudios clínicos prueban, sin equívoco y en unas proporciones sorprendentes, la singularidad de la asociación de la miliacina con los lípidos polares. La sinergia entre los dos ingredientes es inesperada y la eficacia demostrada indica una actividad anticaída muy superior a las esperadas.

La dosis de 300 mg de la composición de acuerdo con la invención, que aporta 3 mg de miliacina aproximadamente, es 6 veces más eficaz para disminuir el porcentaje de cabello en fase telógena, que la miliacina sola a 4 mg en un aceite vegetal a una dosis de 350 mg.

De forma totalmente inesperada, disminuyendo la dosis diaria de miliacina en aproximadamente un 25 % y asociando, de manera inédita, la miliacina a unos lípidos polares, el rendimiento se multiplica por 6, lo que es considerable y sorprendente.

	Producto estudiado	Dosis diaria	RESULTADO
ESTUDIO 1	Aceite de mijo que contiene un 1 % de miliacina	350 mg de 3,5 a 4,0 mg de miliacina	Disminución en un 8 % del porcentaje de cabello en fase telógena
ESTUDIO 2	Composición de acuerdo con la invención que contiene aceite de mijo a un 1 % de miliacina y lípidos polares	300 mg de 3,0 a 3,3 mg de miliacina + lípidos polares	Disminución en un 50 % del porcentaje de cabello en fase telógena

Por otra parte, un 91 % de las mujeres que han consumida la composición han visto disminuir su caída de cabello. Se ha observado igualmente, una disminución en un 73 % de la presencia de caspa y una disminución en un 75 % de la sequedad del cuero cabelludo.

Este segundo estudio clínico prueba de manera inédita, el interés de una asociación, tal como se ha descrito en esta patente, entre la miliacina y los lípidos polares para aumentar las propiedades anticaída de la miliacina.

5. Ejemplos

Fórmulas de complementos dietéticos

Complemento dietético A

Se trata de un complemento dietético en forma de una o dos cápsulas blandas al día que contienen los siguientes ingredientes:

Ingredientes	Contenido en mg en la cápsula
Composición de acuerdo con la invención KERANAT	300 mg, que aportan de 3,0 a 3,3 mg de miliacina aproximadamente y de 0,5 mg a 0,8 mg de glicosilceramidas y ceramidas y de 2 a 4 mg de fosfolípidos.
Zinc	10 mg = 100 % de la CDR
Vitamina B6	1,4 mg = 100 % de la CDR
Vitamina B8	50 µg = 100 % de la CDR

Complemento dietético B

Se trata de un complemento dietético en forma de dos cápsulas blandas al día que contienen los siguientes ingredientes:

5

Ingredientes	Contenido en mg en dos cápsulas
Composición de acuerdo con la invención KERANAT	300 mg, que aportan de 3,0 a 3,3 mg de miliacina aproximadamente y de 0,5 mg a 0,8 mg de glicosilceramidas y ceramidas y de 2 a 4 mg de fosfolípidos.
Aceite de pipas de calabaza	500 mg
Cistina	20 mg
Vitamina B5	10 mg = 100 % de la CDR

Complemento dietético C

Se trata de un complemento dietético en forma de una o dos cápsulas blandas al día que contienen los siguientes ingredientes:

10

Ingredientes	Contenido en mg en la cápsula
Composición de acuerdo con la invención KERANAT	300 mg, que aportan de 3,0 a 3,3 mg de miliacina aproximadamente y de 0,5 mg a 0,8 mg de glicosilceramidas y ceramidas y de 2 a 4 mg de fosfolípidos.
Queratina	100 mg
Zinc	10 mg = 100 % de la CDR
Vitamina B6	1,4 mg = 100 % de la CDR

Complemento dietético D

Se trata de un complemento dietético en forma de una barrita al día que contiene los siguientes ingredientes:

15

Ingredientes	Contenido en mg en la bolsita o la barrita
KERANAT WS POWDER	1,5 g, que aportan de 3,0 a 3,3 mg de miliacina aproximadamente y de 0,5 mg a 0,8 mg de glicosilceramidas y ceramidas y de 2 a 4 mg de fosfolípidos.
Queratina	500 mg
Cistina	20 mg
Zinc	10 mg = 100 % de la CDR
Vitamina B6	1,4 mg = 100 % de la CDR
Vitamina B5	10 mg = 100 % de la CDR
Vitamina B8	50 µg = 100 % de la CDR

Complemento dietético E

Se trata de un complemento dietético en forma de una barrita o de una bolsita al día que contienen los ingredientes como sigue:

20

Ingredientes	Contenido en mg en la bolsita o la barrita
KERANAT POWDER	1,5 g, que aportan de 3,0 a 3,3 mg de miliacina aproximadamente y de 0,5 mg a 0,8 mg de glicosilceramidas y ceramidas y de 2 a 4 mg de fosfolípidos.
Extracto de té verde	300 mg
Taurina	150 mg

ES 2 614 379 T3

Ingredientes	Contenido en mg en la bolsita o la barrita
Cistina	150 mg
Zinc	10 mg = 100 % de la CDR
Vitamina B6	1,4 mg = 100 % de la CDR
Vitamina B5	10 mg = 100 % de la CDR
Vitamina B8	50 µg = 100 % de la CDR

Fórmulas de cosméticos

5 En el ser humano, la piel recubre todo el cuerpo, con una superficie total de 2 m² aproximadamente, esta pesa aproximadamente 5 kg. El cuero cabelludo recubre aproximadamente 600 cm², esto es, aproximadamente 1/33^o de la piel del cuerpo, con una masa de aproximadamente 0,15 kg. Al ser el peso medio de una mujer de aproximadamente 63 kg, la masa del cuero cabelludo representa, por lo tanto, aproximadamente 1/420^o de la masa del cuerpo.

10 Se ha demostrado que 300 mg/día de la composición según la invención tenía, en una mujer de peso medio, un efecto sobre la caída del cabello, sobre su crecimiento y/o su rebrote y/o sobre la mejora de la belleza y/o sobre la mejora del bienestar del cuero cabelludo.

15 La masa del cuero cabelludo es 420 veces inferior a la de la masa corporal total. Si se utiliza este mismo factor para determinar la dosis equivalente a la dosis eficaz por vía oral, esto es, 300 mg, se llega a 0,7 mg de la composición de acuerdo con la invención, al día y por dosis de aplicación (en caso de una sola aplicación al día).

20 La aplicación de una loción, por ejemplo, en spray deberá, por lo tanto, poder dispensar esta cantidad en un 1 ml de producto, correspondiendo esta cantidad a una aplicación media. Ahora bien, 1 ml de solución acuosa pesa aproximadamente 1 g; de esta manera, 0,7 mg corresponde a un 0,07 % M/M de activo en el producto final.

25 La pérdida ocasionada por el paso transdérmico y los ataques enzimáticos en la superficie de la piel se anticipa por lo general por el experto en la materia. Aumentado la concentración en un factor 10, la concentración de producto de acuerdo con la invención se lleva a un 0,7 % M/M de una fórmula cosmética.

Fórmula 1 - champú de uso diario

Proveedor	Ingrediente	Materia activa	%
MASSO	Sulfetal C90E	Cocosulfato de Sodio	8,50
BASF	DEHYTON MC	Cocoanfoacetato de Sodio	8,50
UNIPEX	AMISOFT HS11P	Glutamato Estearoil de Sodio	1,00
BRENNTAG	MANITOL	Manitol	3,00
EPHYLA SAS	Frametime CX	Bentonita y Goma xantana y Ácido cítrico	5,50
EPHYLA SAS	CHITOVEG	Chitosan	0,25
BALLU CHIMIE	AEC8G	Glicina Capriloil	0,40
BRENNTAG	Ácido salicílico	Ácido salicílico	0,20
MLW	Alcohol Bencílico	Alcohol bencílico	0,60
BRENNTAG	Benzoato de Sodio	Benzoato de Sodio	0,50
HITEX	Composición de acuerdo con la invención KERANAT	Miliacina 1 %; Fosfolípidos 1 %; Glicosilceramidas/ceramidas 0,2 %	0,70
EPHYLA SAS	Aceite de datilera del desierto	Aceite de semilla de <i>Balanites rosburghii</i>	2,00
	Perfume	Perfume	0,40
	AGUA	Agua	CSP

En toda la descripción, incluidas las reivindicaciones, los intervalos de valores deben comprenderse como que incluyen los límites, salvo que se especifique lo contrario.

5 En toda la descripción incluidas las reivindicaciones, las expresiones “que comprende un” y “que incluye un” deben comprenderse como que son sinónimos respectivamente de las expresiones “que comprende al menos un” y “que incluye al menos un”, salvo que se especifique lo contrario.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición cosmética o dietética no terapéutica para combatir la caída del cabello o del pelo de animales y/o para favorecer su crecimiento y/o su rebrote y/o mejorar su belleza (brillo, suavidad, fuerza) y/o mejorar el bienestar del cuero cabelludo, que comprende al menos miliacina en una proporción superior a un 0,1 % en peso con respecto al peso total de la composición y lípidos polares en una proporción superior a un 0,1 % en peso con respecto al peso total de la composición, incluyendo esfingolípidos, en concreto, glicosilceramidas y/o ceramidas, y/o fosfolípidos en una proporción superior a un 0,1 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, en la que la proporción en peso de esfingolípidos, en concreto, de ceramidas y glicosilceramidas, es superior a un 0,1 %, incluso a un 0,2 %, con respecto al peso total de la composición.
- 15 3. Composición según una de las reivindicaciones 1 y 2, en la que la proporción en peso de esfingolípidos es superior a un 0,5 %, en concreto, a un 0,8 % con respecto al peso total de la composición.
- 20 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que las ceramidas y/o glicosilceramidas están contenidas en un extracto de trigo.
- 25 5. Procedimiento de preparación de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las siguientes etapas:
 - obtención por extracción, de un aceite de mijo que comprende miliacina,
 - obtención por extracción etanólica de un componente oleaginoso que comprende esfingolípidos, en concreto, glicosilceramidas y/o ceramidas y/o fosfolípidos, y
 - mezcla del aceite de mijo y del componente oleaginoso.
- 30 6. Procedimiento de preparación según la reivindicación 5, en el que la extracción para la obtención del aceite de mijo se selecciona del grupo de las siguientes técnicas: extracción con fluido supercrítico, en concreto, con CO₂ supercrítico o con propano supercrítico, y extracción con disolventes, en concreto, con hexano, con etanol o con isopropanol.
- 35 7. Procedimiento de preparación según una de las reivindicaciones 5 y 6, en el que la extracción lipídica para la obtención del componente oleaginoso que comprende los esfingolípidos, en concreto, las glicosilceramidas y/o las ceramidas y/o los fosfolípidos, es una extracción con disolventes, en concreto, con etanol.
- 40 8. Procedimiento de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la mezcla del aceite de mijo y del componente oleaginoso se efectúa por adición, en concreto, por inyección, del componente oleaginoso en un circuito de extracción del aceite de mijo, en el transcurso de dicha extracción, en concreto, en el transcurso de la extracción con CO₂ supercrítico.
- 45 9. Procedimiento de preparación según la reivindicación anterior, en el que la adición del componente oleaginoso en el circuito de extracción del aceite de mijo tiene lugar en medio supercrítico, sin O₂.
- 50 10. Utilización no terapéutica de una composición que comprende al menos miliacina en una proporción superior a un 0,1 % en peso con respecto a la peso total de la composición y lípidos polares, en concreto, esfingolípidos, tales como ceramidas y/o glicosilceramidas, y/o fosfolípidos, en una proporción superior a un 0,1 % en peso con respecto al peso total de la composición, para combatir la caída de cabello o del pelo de animales y/o para favorecer su crecimiento y/o su rebrote y/o mejorar su belleza (brillo, suavidad, fuerza) y/o mejorar el bienestar del cuero cabelludo.