



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 559**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/32** (2006.01)      **A61K 35/60** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)    **A61K 31/164** (2006.01)  
**A61K 8/68** (2006.01)      **A61K 8/98** (2006.01)  
**A61K 8/44** (2006.01)      **A61Q 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04020518 .9**

96 Fecha de presentación : **30.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1514554**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

54

Título: **Composición oral basada en sustancias naturales útil en el mantenimiento de la correcta hidratación de la piel.**

30

Prioridad: **03.09.2003 IT TO03A0672**

73

Titular/es: **Medestea Internazionale S.p.A.**  
**Via Cernaia 31**  
**10121 Torino, IT**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.08.2010**

72

Inventor/es: **Berardesca, Enzo y**  
**Merizzi, Gianfranco**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.08.2010**

74

Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 344 559 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 oral basada en sustancias naturales útil en el mantenimiento de la correcta hidratación de la piel.

5 La presente invención se refiere a una composición basada en sustancias naturales, destinada a una administración oral, útil en el mantenimiento de la correcta hidratación de la piel y en la prevención y/o el tratamiento de los efectos de envejecimiento de la piel, en particular las arrugas.

10 La hidratación de la capa córnea de la epidermis es una condición esencial para mantener la piel lisa y suave, sin opacidad ni tendencia a la descamación. Además de ello, el mantenimiento de una correcta hidratación de la piel hace posible prevenir y/o combatir alguno de los efectos del envejecimiento de la piel, en particular las arrugas.

15 La expresión “hidratación de la piel” es usada para hacer referencia al agua presente en la capa córnea. Esto consiste en células planas y anchas (los corneocitos) sumergidas en una matriz de lípidos, que da lugar a un acolchamiento elástico. Como media, la capa córnea, consiste en aproximadamente 10 capas de aproximadamente 1 micrómetro de grosor, cuyo tamaño depende de la edad, sexo y diversos factores, tanto internos como medio ambientales. El citoplasma de los corneocitos consiste casi exclusivamente en un retículo de queratina conjuntamente unido por medio de grandes números de enlaces de disulfuro.

20 Este acolchamiento elástico está cubierto por una capa delgada constituida por proteínas distintas de la queratina y por lípidos intracelulares, que están constituidos principalmente por ceramidas y también ácidos grasos y colesterol, tanto libres como esterificados con ácidos grasos. La síntesis de lípidos de barrera intracelulares está sometida a una regulación homeostática, que no obstante puede demostrar ser insuficiente si la piel es sometida, por ejemplo, a un uso excesivo de detergentes o entra en contacto con aceites minerales o disolventes orgánicos. La descomposición de la barrera de lípidos se manifiesta por sí misma en la piel seca, fácilmente sometida a reacciones inflamatorias; 25 la permeabilidad aumentada de la capa córnea predispone la piel a una dermatitis atópica y de contacto. Incluso en ausencia de indicios patológicos, la homeostasis de la barrera está comprometida por la senectud y agentes agresivos presente a menudo en el entorno (por ejemplo, radiación UV y contaminantes). Además, a edad avanzada, se observa a menudo una capacidad reducida para metabolizar ácido linoleico (LA) a ácido gamma-linolénico (GLA), que tiene una función importante en la homeostasis de la piel. Esta deficiencia es todavía más pronunciada en eccema atópico. 30

Para mantener su estado apropiado, la capa córnea debe contener agua hasta al menos un 10% de su propio peso. Este contenido de agua está determinado por la interacción de tres factores:

- 35 - el influjo del agua de las capas profundas de la piel
- la evaporación en la superficie corporal
- 40 - la capacidad de la capa córnea para retener agua.

La pérdida de agua por evaporación es contenida por la barrera de lípidos intracelular, cuya eficacia depende principalmente de la calidad y cantidad de los lípidos polares; entre éstos predominan las ceramidas. Los lípidos además de tener una función sellante (debido a la zona hidrófoba de la capa doble de lípidos) son capaces también de unir establemente agua en la parte polar de la molécula. La capacidad de la piel para retener agua es aumentada 45 también por los denominados NMF (factores de humedecimiento natural) descritos por primera vez en 1959: éstas son sustancias solubles en agua contenidas en el corneocito, en el que representan aproximadamente un 10% del peso seco. Entre éstos han sido identificados aminoácidos libres (40% del total; principalmente serina, pero también alanina, arginina, valina y prolina), ácido pirrolidino-carboxílico (12%) urea (8%), azúcares, ácido láctico e iones inorgánicos. Se cree que los aminoácidos libres pueden derivar de una proteína, conocida como filagrina, que es desfosforilada e hidrolizada durante la maduración del corneocito. 50

La prevención y el tratamiento de los fenómenos de deshidratación de la piel en la actualidad están basados esencialmente en el uso de composiciones para una aplicación tópica, por ejemplo, LA y/o GLA o componentes de los NMF.

55 HEULE F., The Journal of International Medical Research, vol. 20, 1992, páginas 273-278, divulga un estudio de los efectos ventajosos de Imedeem®, un producto de proteínas de pescado administrado por vía oral, sobre la piel deteriorada por el sol.

60 El documento JP 11 113530 A divulga un alimento sanitario que incluye ceramida de arroz como uno de los ingredientes activos, así como sus efectos ventajosos sobre la piel, en particular el efecto de humedecimiento de la piel, efecto protector de la piel, efecto de prevención de asperezas en la piel y efectos de prevención de arrugas en la piel.

65 El documento WO 01/85182 A divulga una composición para administración oral eficaz para tratar el envejecimiento de la piel, que comprende un extracto de cartílagos y un extracto vegetal, en el que el extracto vegetal comprende extracto de semilla de uva y extracto de tomate.

## ES 2 344 559 T3

CALANDRA P. y otros, *Annali Italiani di Dermatologia Clinica e Sperimentale*, vol. 49, nº 2, páginas 49-56, divulgan los efectos ventajosos sobre la piel de una diversidad de sustancias, que incluyen aminoácidos y péptidos.

La presente invención pone ahora a disposición una composición activa mediante la guía sistémica, capaz de contribuir al mantenimiento de la correcta hidratación de la piel y, por tanto, de prevenir o combatir los efectos de envejecimiento de la piel, en particular las arrugas.

Por tanto, el objeto de la invención es una composición basada en sustancias naturales, útil en los tratamientos anteriormente mencionados, caracterizada porque comprende en combinación:

- ceramidas en la forma de extracto de *oriza sativa*,
- hidrolizado de cartílagos de pescado, y
- uno o más aminoácidos seleccionados entre L-prolina, L-lisina, L-valina y L-cisteína.

En particular, el extracto de arroz (*oriza sativa*) tiene un elevado contenido de ceramidas, dicho de otro modo, lípidos en los que la esfingosina (un amino-alcohol alifático de cadena larga) está unida a una molécula de ácido graso mediante un enlace de amida. Estudios clínicos han demostrado que la resistencia de la barrera cutánea a los agentes externos disminuye con una edad creciente, en paralelo a la disminución del contenido de ceramidas. El efecto hidratante de las ceramidas ha sido también demostrado; estas son absorbidas a lo largo del tracto digestivo y a través de la corriente sanguínea que alcanza la capa córnea, en la que mejora la hidratación y el efecto de barrera de la piel.

Para la preparación de la composición de la invención, pueden ser usados extractos de arroz estandarizados disponibles en el comercio.

El hidrolizado de cartílago de pescado usado en el contexto de la invención contiene, como principio activo, sulfato de condroitina que consiste en una mezcla de mucopolisacáridos ácidos, formados a partir de una unidad repetida lineal que contiene diversos grupos sulfatos. Las unidades básicas están constituidas por N-acetil-galactosamina y ácido glucurónico.

En una realización particularmente preferida de la invención, el hidrolizado de cartílagos de pescado es un hidrolizado de cartílagos de raya.

Para la preparación de la composición de la invención, se pueden usar hidrolizados de cartílagos de pescado estandarizados disponibles en el comercio.

Los aminoácidos usados en la composición de la invención, como se mencionó anteriormente, forman parte de los NMF, que aumentan la higroscopocidad de la capa córnea de la epidermis y, por tanto, su capacidad para retener agua. Estos componentes están también fácilmente disponibles en el comercio.

Los ensayos realizados por el solicitante han hecho posible confirmar que la combinación de los principios activos anteriormente mencionados ejerce una acción eficaz en el mantenimiento de la correcta hidratación de la piel y en la prevención y/o en el tratamiento cosmético y/o terapéutico de los efectos del envejecimiento de la piel. Por tanto, la composición de la invención puede ser usada para la preparación de un producto cosmético, un complemento alimenticio o un medicamento para los tratamientos anteriormente mencionados.

En una realización preferida, la composición de la invención puede contener también principios activos seleccionados entre ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docahexaenoico (DHA), ácido  $\gamma$ -linolénico y sus mezclas. Como la fuente de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docahexaenoico (DHA), es preferido el uso de aceite de pescado y/o aceite vegetal con elevado contenido de DHA derivado de microalgas. El ácido  $\gamma$ -linolénico es introducido preferentemente en la composición mediante el uso de aceite de borraja. Como una alternativa, o de forma conjunta con el aceite de borraja, es posible usar aceite de onagra (enótera).

Pueden ser incluidos también uno o más antioxidantes, particularmente vitamina E, bioflavonoides y licopeno, en la composición de la invención.

La composición según la invención es formulada en una forma adecuada para una administración oral como, en particular, cápsulas de gelatina de corteza blanda o dura, comprimidos, píldoras, elixires, suspensiones o jarabes.

Las formas de administración pueden comprender excipientes y/o aglutinantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, en particular lecitina, mono- y di-glicéridos grasos o aceite de germen de trigo.

En una realización preferida, la composición de la invención está en una forma de dosificación para administración oral diseñada para la administración de:

- de 4 a 80 mg/día de ceramidas de arroz,

## ES 2 344 559 T3

- de 100 a 1.000 mg/día de hidrolizado de cartílagos de pescado, y
- de 20 a 200 mg/día de uno o más aminoácidos seleccionados entre L-prolina, L-lisina, L-valina y L-cisteína.

5 Esta forma de dosificación oral puede estar diseñada para la administración de las dosificaciones diarias anteriormente indicadas en una administración diaria única o en varias administraciones diarias sucesivas.

En otra realización preferida, la composición está en una forma de dosificación para administración oral que comprende:

10 - una mezcla de base como se describió anteriormente, que contiene ceramidas de arroz, hidrolizado de cartílagos de pescados y uno o más aminoácidos seleccionados entre L-prolina, L-lisina, L-valina y L-cisteína;

15 - uno o más aceites seleccionados entre aceite de pescado, aceite de borraja, aceite de onagra (enótera) y aceite vegetal con elevado contenido de DHA derivado de microalgas;

- uno o más antioxidantes seleccionados entre vitamina E, bioflavonoides y licopeno;

20 - excipientes y/o aglutinantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, en que la mezcla de base está presente en una cantidad de 30 a 60% en peso del peso total de la forma de dosificación oral.

La valoración de la eficacia de la composición según la invención se llevó a cabo por medio de un estudio realizado sobre sujetos de sexo femenino exentos de patologías cutáneas y/o sistémicas.

25 Se usaron cápsulas con una envoltura de gelatina blanda, que contenían:

- ceramidas de arroz: 14 mg/cap

- hidrolizado de cartílagos de raya: 150 mg/cap

30 - L-prolina: 40 mg/cap

- base de L-lisina: 40 mg/cap

35 - L-valina: 40 mg/cap

- base de L-cisteína: 20 mg/cap

40 - tocoferoles naturales concentrados: 25 mg/cap

- licopeno: 10 mg/cap

- aceite de borraja: 60 mg/cap

45 - aceite de pescado: 180 mg/cap

- aceite de germen de trigo: 127 mg/cap

- lecitina de soja: 7 mg/cap

50 - monoestearato de glicerilo: 17 mg/cap

El experimento se realizó sobre un total de 32 sujetos, 16 de los cuales fueron tratados con el producto sometido a ensayo y 16 con un placebo. La dosificación diaria fue de 2 cápsulas (por la mañana y por la tarde).

55 El experimento se realizó durante un total de 40 días, con una visita intermedia después de 20 días.

Durante las visitas, los sujetos en el experimento fueron sometidos a dos tipos de evaluación instrumental: evaluación de la hidratación de la piel mediante corneometría y análisis de la imagen de la cara mediante Visioscan, que mediante el tratamiento de los parámetros mostrados en las notas a la Tabla 2, hacen posible obtener información tanto sobre la hidratación de la piel como sobre la estructura fina de la piel.

Además, se les pidió a los sujetos que expresaran un criterio con un número de 0 a 10 sobre los siguientes parámetros: hidratación, tensión, descamación, elasticidad, maquillaje, color, tono y cebo.

65 Los resultados obtenidos se ilustran en las tablas 1 (corneometría), 2 (Visioscan) y 3 (auto-valoración).

## ES 2 344 559 T3

TABLA 1

*Corneometría*

Producto según la invención				Placebo			
Basal	Intermedio	Final	p	Basal	Intermedio	Final	P
55,86	58,05	72,47	P<0,05	59,64	60,53	59,33	P<0,05

TABLA 2

*Visioscan*

Producto según la invención				Placebo			
Basal	Intermedio	Final	p	Basal	Intermedio	Final	P
Volumen							
39,37	39,62	29,93	p<0,05	37,62	37,85	36,56	p<0,05
Superficie							
3,65	3,38	2,83	p<0,05	3,11	3,26	3,01	p<0,05
NRJ							
0,080	0,091	0,120	p<0,05	0,105	0,156	0,105	p<0,05
Contraste							
0,608	0,604	0,391	p<0,05	0,51	0,48	0,48	p<0,05
Varianza							
2,70	2,63	2,01	p<0,05	2,27	2,41	2,25	p<0,05
Sesc							
0,48	0,45	0,20	p<0,05	0,54	0,54	0,50	p<0,05
R1							
45,68	44,06	35,12	p<0,05	39,68	38,87	37,81	p<0,05
R2							
39,93	37,18	29,75	p<0,05	34,37	33,75	33,56	p<0,05
R3							
30,31	27,35	22,12	p<0,05	25,25	26,81	25,87	p<0,05
R4							
24,81	24,62	17,93	p<0,05	22,56	21,68	21,25	p<0,05
R5							
6,56	6,18	4,81	p<0,05	5,37	5,68	5,43	p<0,05
Índice desc							
25,14	26,07	24,19	p<0,05	26,97	25,24	27,06	p<0,05

Volumen = profundidad del micro relieve; Superficie = lisura; NRJ = homogeneidad de la imagen; Varianza = microarrugas; Sesc = hidratación de capa córnea; R1-R5 = formación de arrugas; Índice desc = índice de descamación.

# ES 2 344 559 T3

TABLA 3  
Auto-valoración

Producto según la invención		Placebo			
20 días	40 días	20 días	40 días	Inv. frente a placebo 20 días	Inv. frente a placebo 40 días
Hidratación					
7,2	7,8	6,2	6,1	p<0,05	p<0,001
Tensión					
7,2	8	5,8	6,5	p<0,05	p<0,001
Descamación					
7,1	7,8	6	6,3	p<0,05	p<0,001
Elasticidad					
6,9	7,9	6	6,5	p<0,05	p<0,001
Maquillaje					
6,9	7,5	6,2	6,3	p<0,05	p<0,001
Color					
7	7,9	6,4	6,6	p<0,05	p<0,001
Tono					
6,9	8,1	5,9	6,2	p<0,05	p<0,001
Cebo					
6,5	7,8	5,8	6,2	p<0,05	p<0,001

Aunque los sujetos tratados con placebo no mostraron cambios significativos en la hidratación de la piel, en el grupo tratado con la composición de la invención se registró un aumento significativo en la hidratación de la piel medida mediante corneometría.

Además de ello, un análisis de la imagen de la cara con el dispositivo Visioscan mostró una disminución en la profundidad del micro-relieve, de la formación de microarrugas, de la formación de arrugas y del índice de descamación y un aumento acompañado en la lisura y la homogeneidad de la piel y en la hidratación de la capa córnea.

Estos resultados instrumentales indican que la combinación de los principios activos característicos de la composición de la invención ejerce una acción de hidratación eficaz sobre la piel que se refleja también en una mejora de los parámetros correlacionados con la estructura fina de la piel.

Los resultados instrumentales obtenidos fueron confirmados además en el ensayo de auto-valoración.

REIVINDICACIONES

5 1. Composición basada en sustancias naturales, útil en el mantenimiento de la correcta hidratación de la piel y en la prevención y/o el tratamiento de los efectos de envejecimiento de la piel, en particular arrugas, **caracterizada** porque comprende en combinación:

- ceramidas en la forma de extracto de *oryza sativa*,

10 - hidrolizado de cartílagos de pescado, y

- uno o más aminoácidos seleccionados entre L-prolina, L-lisina, L-valina y L-cisteína.

15 2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque dicho hidrolizado de cartílagos de pescado es un hidrolizado de cartílagos de raya.

3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque comprende adicionalmente uno o más aceites seleccionados entre aceite de pescado, aceite de borraja, aceite de onagra (enótera) y aceite vegetal con elevado contenido de DHA derivado de microalgas.

20 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque comprende adicionalmente un antioxidante seleccionado entre vitamina E, bioflavonoides, licopeno y sus mezclas.

25 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque comprende adicionalmente excipientes y/o aglutinantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque está en una forma de dosificación para una administración oral.

30 7. Composición según la reivindicación 6, **caracterizada** porque dicha forma de dosificación para una administración oral está diseñada para la administración de:

- de 4 a 80 mg/día de ceramidas de arroz,

35 - de 100 a 1.000 mg/día de hidrolizado de cartílagos de pescado, y

- de 20 a 200 mg/día de uno o más aminoácidos seleccionados entre L-prolina, L-lisina, L-valina, y L-cisteína.

40 8. Composición según la reivindicación 6 ó 7, **caracterizada** porque está en una forma de dosificación oral que comprende:

- una mezcla de base que contiene los ingredientes citados en la reivindicación 1;

45 - uno o más aceites seleccionados entre aceite de pescado, aceite de borraja, aceite de onagra (enótera) y aceite vegetal con elevado contenido de DHA derivado de microalgas;

- uno o más antioxidantes seleccionados entre vitamina E, bioflavonoides y licopeno; y

50 - excipientes y/o aglutinantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, en que la mezcla de base está presente en una cantidad de 30 a 60% en peso del peso total de la forma de dosificación oral.

55 9. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, como producto cosmético o complemento alimenticio para el mantenimiento de la correcta hidratación de la piel y la prevención y/o el tratamiento de los efectos del envejecimiento de la piel, en particular las arrugas.

60 10. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para el mantenimiento de la correcta hidratación de la piel y la prevención y/o el tratamiento terapéutico de los efectos del envejecimiento de la piel, en particular las arrugas.

60

65