

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 268**

51 Int. Cl.:

A61K 8/37 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2006 E 06794430 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 1887890**

54 Título: **Tratamiento de la sequedad queratínica por glicéridos**

30 Prioridad:

16.05.2005 FR 0551264
28.12.2005 US 754214 P

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

01.10.2014

73 Titular/es:

LABORATOIRES INNEOV (100.0%)
3 AVENUE SAINT ANNE
92602 ASNIÉRES CEDEX, FR

72 Inventor/es:

MANISSIER, PATRICIA;
MONTASTIER, CHRISTIANE y
PICCIRILLI, ANTOINE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 501 268 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

Tratamiento de la sequedad queratínica por glicéridos

- 5 [0001] La presente descripción se refiere principalmente a la utilización de glicéridos de cadena media para la preparación de una composición para su absorción oral y/o parenteral, destinada a prevenir y/o tratar la sequedad de las materias queratínicas, en particular la sequedad cutánea y particularmente para tratar los trastornos relacionados con una piel seca y/o hiposeborreica.
- 10 [0002] Recordemos que la piel está constituida por tres capas superpuestas, desde la superficie hacia el interior del cuerpo: la epidermis, la dermis y la hipodermis e incluye además estructuras anexas tales como particularmente las glándulas sebáceas.
- 15 [0003] La piel ejerce esencialmente una función de barrera frente al medio exterior consecuencia de una organización compleja y de numerosos factores. Esta función está basada en particular en la calidad de la epidermis, que depende particularmente de los índices de hidrofobicidad de superficie, del estrato córneo y del equilibrio entre la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos epidérmicos.
- 20 [0004] La rotura del equilibrio cutáneo puede manifestarse de diferentes maneras. Puede llevar particularmente al desencadenamiento de procesos inflamatorios, de un desajuste de la función sebácea, de hiperqueratinización, así como a un aumento de la pérdida insensible de agua y más habitualmente a una sequedad cutánea. Estos casos afectan de manera negativa a la comodidad y/o a la estética cutánea. Además, pueden afectar el estado sanitario de la epidermis.
- 25 [0005] Así, la alteración de la función barrera va a favorecer la penetración anormal de agentes patógenos en la capa córnea e inducir una liberación aumentada de sustancias pro-inflamatorias en el origen de los trastornos inflamatorios cutáneos que provocan pruritos y tirantez, dos síntomas característicos de una piel seca.
- 30 [0006] Una primera alternativa de tratamiento de las pieles secas caracterizadas por una deficiencia en lípidos constitutivos de la barrera y/o de la película hidrolipídica, se refiere a la administración por vía tópica de productos destinados a restaurar la barrera cutánea. Estos productos son habitualmente agentes humidificantes, capaces de fijar el agua, agentes filmógenos destinados a retener el agua, agentes capaces de reconstruir la barrera cutánea tales como los lípidos exógenos constitutivos del cemento intercelular y del sebo tales como el escualeno, las ceramidas, los ácidos grasos o incluso los activos como la vitamina C, capaces de estimular la síntesis endógena de los lípidos epidérmicos.
- 35 [0007] Sin embargo este modo de administración implica la renovación frecuente de las aplicaciones tópicas, posee una eficacia limitada en la zona que se beneficia de la aplicación tópica y puede además generar efectos cutáneos secundarios indeseables.
- 40 [0008] Otra alternativa consiste en suplementar, habitualmente por vía oral, con ácidos grasos, en particular poliinsaturados, dichos AGPI de las familias $\omega 3$ y $\omega 6$ a los sujetos afectados. En la piel, estos ácidos grasos, van a sufrir, por la acción de enzimas de tipo elongasa y desaturasa, biotransformaciones para llevar a los polienos superiores pro o antiinflamatorios como los ácidos eicosapentaenoicos EPA y docosahexaenoico DHA, las prostaglandinas, los leucotrienos. Se ha demostrado que en un niño atópico, una suplementación de aceite de semillas de uva, rico en ácido estearidónico y ácido gamma linoléico, dos precursores de prostaglandinas, permitía corregir los trastornos inflamatorios cutáneos (F. Balli *et al.* Riv. Ital. Pediatr. (IJP) 1992; 18:639-643). Igualmente, el consumo en una proporción de 2.400 mg/día de aceite de semillas de casis, ricos también en ácidos gamma linoléico y estearidónico, ha demostrado ser activo para el tratamiento de la xerosis o de la piel seca, en particular en sujetos de edad avanzada (Wade, *The Nutrition & Dietary Consultant*, Sept 1986, pág. 4-17).
- 50 [0009] Como se ha precisado anteriormente, la piel seca puede ser también consecuencia y/o estar asociada a una insuficiencia endógena de producción de sebo por parte de las glándulas sebáceas.
- 55 [0010] Junto con el sudor, el sebo constituye un hidratante natural de la epidermis y permite incrementar la flexibilidad y la resistencia. Está compuesto esencialmente por una mezcla más o menos compleja de lípidos. Habitualmente, la glándula sebácea produce escualeno, triglicéridos, ceras alifáticas, ceras de colesterol y, eventualmente, colesterol libre. Es la acción de las lipasas bacterianas la que convierte una parte variable de los triglicéridos formados en ácidos grasos libres.
- 60 [0011] Habitualmente, un índice de sebo inferior a $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, medido en la zona T de la cara, por el método descrito en la FR 2 368 708, se puede considerar como característico de una piel seca hiposeborreica.
- 65 [0012] Un ejemplo de piel seca hiposeborreica, o de piel que se está convirtiendo en ella, se observa a lo largo del envejecimiento cutáneo. Así, muy a menudo se constata en sujetos de edad avanzada y particularmente de más de 50 años, la manifestación de una xerosis ligada a una deficiencia de sebo. Además, la insuficiencia de producción de sebo puede ser inducida por ciertos tratamientos farmacéuticos tales como los que incluyen corticoides.

[0013] La utilización, particularmente por vía tópica u oral, de amidas o ésteres de azúcar y ácidos grasos y, en particular, de ácido linolénico se propone también en el documento WO 04/034958 para el tratamiento de la sequedad cutánea y particularmente de la piel seca hiposeborreica.

[0014] La presente invención busca, por su parte, proponer la utilización de otros compuestos cuya eficacia se ha constatado de manera inesperada por la prevención y/o el tratamiento en general de los trastornos asociados con la sequedad de las materias queratínicas.

[0015] En el sentido de la presente invención, "materia queratínica" designa la piel, el cuero cabelludo, las mucosas, las uñas y las fibras queratínicas de origen humano o animal.

[0016] Más precisamente, los inventores han puesto de manifiesto que de los glicéridos de cadena media, es decir compuestos por ácidos grasos cuya cadena hidrocarbonada incluye de 6 a 12 átomos de carbono y, en particular, los triglicéridos de cadena media, demuestran ser eficaces para el tratamiento de las materias queratínicas secas y/o debilitadas. De forma inesperada, su administración por vía oral permite reactivar la producción de sebo.

[0017] Los glicéridos de cadena media son compuestos derivados de la esterificación del glicerol por una, dos o tres moléculas de ácidos grasos de cadena media.

[0018] Los triglicéridos de cadena media, también denominados comúnmente con la abreviatura TCM son compuestos de tres moléculas de ácido(s) graso(s) de cadena media esterificados por una molécula de glicerol. Son productos inodoros, sin sabor, límpidos y que poseen una débil viscosidad.

[0019] Los triglicéridos de cadena media ya se conocen como fuentes rápidas y directas de aprovisionamiento energético, particularmente debido a su perfil metabólico único. De hecho, comparados con los triglicéridos de ácidos grasos de cadena larga, los triglicéridos de cadena media liberan después de la ingestión ácidos grasos cortos, claramente menos hidrófobos que los ácidos grasos de cadena larga y que alcanzan directamente el hígado a través de la vena porta sin ser incorporados anteriormente en los transportadores que son las lipoproteínas.

[0020] Así, se han propuesto en la EP 1 023 843 para la formulación de complementos nutricionales, de forma más particular dedicados a las personas que practican una actividad deportiva.

[0021] Los TCM se han propuesto ya igualmente como fuente de materias grasas en los productos nutricionales médicos (US 2004/0151757 o US 5,223,285). Particularmente, su buena digestibilidad debido a su hidrólisis, en parte por las lipasas linguales y gástricas, y su rápido metabolismo hacen que su utilización sea un medio eficaz de aporte energético en situaciones de malabsorción (US 6,194,379). Se proponen también para anulaciones nutricionales de contenido reducido en calorías y/o en grasa dirigidas de una forma más particular a las personas que sufren sobrecarga ponderal (US 2005/0143459).

[0022] Además, estos compuestos se han propuesto igualmente para un uso dermatológico por vía tópica (DE 198 57491, CA 1 253 807, EP 1 214 930 o JP 2005-104928).

[0023] De manera inesperada, los inventores han constatado que estos compuestos demuestran además ser particularmente eficaces cuando se administran por vía no tópica y, en particular, por vía oral y/o parenteral, para tratar los trastornos relacionados con las materias queratínicas secas o debilitadas, en particular la piel seca y, particularmente, la piel seca asociada particularmente a unos índices de sebo bajos.

[0024] En consecuencia, la presente invención se refiere a la utilización de glicérido(s) de cadena media, como activo para la preparación de una composición para la absorción oral y/o parenteral y destinada a prevenir y/o tratar las materias queratínicas secas y/o debilitadas.

[0025] La presente descripción se refiere, según otro de sus aspectos, a la utilización de glicérido(s) de cadena media, como activo, para la preparación de una composición para la absorción oral y/o parenteral y destinada a prevenir y/o tratar las pieles secas y/o debilitadas.

[0026] Se describe también la utilización de glicérido(s) de cadena media, como activo, para la preparación de una composición para la absorción oral y/o parenteral y destinada a tratar y/o a prevenir los trastornos cutáneos relacionados con un defecto de excreción y/o de secreción de sebo.

[0027] La presente invención se refiere a la utilización no terapéutica de glicérido(s) de cadena media, como activo, por vía oral, para prevenir y/o tratar las materias queratínicas secas y/o debilitadas, en particular la piel.

[0028] La presente invención se refiere a la utilización de glicérido(s) de cadena media, como activo, para la preparación de una composición terapéutica para la absorción oral y/o parenteral y destinada a prevenir y/o tratar las pieles secas y/o debilitadas.

- 5 [0029] Se describe igualmente, según otro aspecto, la utilización de glicérido(s) de cadena media, como activo, para la preparación de una composición para la absorción oral y/o parenteral y destinada a tratar las pieles secas hiposeborreicas.
- [0030] Se describe también, según otro aspecto, la utilización de glicérido(s) de cadena media, como activo, para la preparación de una composición para la absorción oral y/o parenteral y destinada a estimular la sebogénesis.
- 10 [0031] La presente descripción se refiere a además la utilización de glicérido(s) de cadena media, como activo, para la preparación de una composición para la absorción oral y/o parenteral y destinada a prevenir y/o tratar los pruritos y/o la tirantez.
- 15 [0032] Según otro más de sus aspectos, la presente descripción se refiere a la utilización de glicérido(s) de cadena media, como activo, para la preparación de una composición para la absorción oral y/o parenteral y destinada a prevenir y/o tratar las fibras queratínicas secas o debilitadas y/o los trastornos funcionales de la unidad pilosebácea.
- 20 [0033] Según otro más de sus aspectos, la presente descripción se refiere a la utilización de glicérido(s) de cadena media, como activo, para la preparación de una composición para la absorción oral y/o parenteral y destinada a prevenir y/o reducir las arrugas relacionados con una sequedad cutánea.
- [0034] Por "fibras queratínicas" se pretende designar el cabello, el vello y las pestañas humanas o animales.
- 25 [0035] Las composiciones según la invención pueden presentarse en forma de un complemento alimenticio, de una composición nutricional o bajo la forma de un alimento funcional dirigido al tratamiento de las materias queratínicas y particularmente de la piel y destinado a los seres humanos o a los animales.
- [0036] También pueden presentarse en forma de una composición de carácter terapéutico.
- 30 [0037] La presente descripción se refiere también, según otro de sus aspectos, a la utilización terapéutica o no de glicérido(s) de cadena media, como activo, para prevenir y/o tratar las materias queratínicas secas y/o debilitadas, en particular las pieles secas y/o debilitadas, y/o para prevenir y/o tratar los pruritos y/o la tirantez, y/o para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos cutáneos y/o de la unidad pilo/sebácea relacionados con un defecto de excreción y/o de secreción de sebo, y/o para tratar las pieles secas hiposeborreicas y/o para estimular la sebogénesis, y/o para prevenir y/o tratar las fibras queratínicas secas o debilitadas, y/o para prevenir y/o reducir las arrugas relacionados con una sequedad cutánea.
- 35 [0038] De una forma más particular, una utilización según la invención se efectúa mediante absorción por vía oral y/o parenteral.
- 40 [0039] Se describe también una composición para la absorción oral y destinada a prevenir y/o tratar las materias queratínicas secas o debilitadas y, particularmente, las pieles secas y/o debilitadas, caracterizada por el hecho de que incluye como activo al menos un glicérido de cadena media y al menos otro agente activo a nivel de la piel.
- 45 [0040] La presente invención tiene también como objetivo un método o procedimiento no terapéutico para prevenir y/o tratar los trastornos de las materias y/o de las fibras queratínicas, particularmente tales como los citados anteriormente, y/o estimular la sebogénesis incluyendo la administración de por lo menos una cantidad eficaz de glicérido(s) de cadena media.
- 50 [0041] Así, la presente invención tiene también como objetivo un procedimiento de tratamiento no terapéutico para prevenir y/o tratar las materias queratínicas secas y/o debilitadas, y en particular las pieles secas y/o debilitadas, y/o para tratar las pieles secas hiposeborreicas, y/o para prevenir y/o tratar los pruritos y/o tirantez, y/o para estimular la sebogénesis, y/o para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos cutáneos y/o de la unidad pilo/sebácea relacionados con un defecto de excreción y/o de secreción de sebo, y/o para el tratamiento y/o la prevención de las fibras queratínicas secas o debilitadas, y/o para prevenir y/o reducir las arrugas relacionadas con una sequedad cutánea que incluyen la administración de al menos una cantidad eficaz de glicérido(s) de cadena media.
- 55 [0042] La administración se puede efectuar particularmente por vía oral o parenteral y se realiza de una forma más particular por vía oral.
- 60 GLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA
- [0043] Los glicéridos cubren de forma general los monoglicéridos, los diglicéridos, los triglicéridos y sus mezclas.
- 65 [0044] Según una forma de realización preferida de la invención, se trata de una forma más particular de triglicéridos de cadena media, en su caso mezclados con monoglicéridos y/o diglicéridos.

- [0045] Los glicéridos de cadena media utilizados en el marco de la presente invención se presentan en general en forma de mezclas.
- 5 [0046] Son compuestos, según su grado de esterificación, de una o varias moléculas de ácidos grasos de cadena media, es decir, de ácidos grasos cuyo número de átomos de carbono varía de 6 a 12 y, en particular, de 8 a 10 por oposición a un ácido graso de cadena larga que posee un número de átomos de carbono superior a 14 y unos ácidos grasos de cadena corta que poseen un número de átomos de carbono comprendido entre 4 y 6.
- 10 [0047] Los ácidos grasos de cadena media pueden estar constituidos por cadenas lineales o ramificadas, saturadas o insaturadas, que pueden contener una o varias insaturaciones.
- [0048] De una forma más particular, los ácidos grasos según la invención poseen cadenas lineales y saturadas.
- 15 [0049] Los glicéridos de cadena media están habitualmente compuestos por ácidos grasos de cadena media que se extienden desde el ácido caproico (C₆) al ácido láurico (C₁₂).
- [0050] Los glicéridos considerados según la invención pueden estar compuestos por un único tipo de ácido graso, particularmente en C₆, C₈, C₁₀ o C₁₂ o, en el caso de los diglicéridos y los triglicéridos, derivados de la esterificación del glicerol a través de moléculas de ácido graso de longitudes de cadena diferentes.
- 20 [0051] Más precisamente, los glicéridos de cadena media y en particular los triglicéridos de cadena media que convienen para la presente invención están compuestos de 40 a 90%, en particular de 45 a 75% y preferiblemente de 50 a 70% en peso de ácidos grasos en C₈. Poseen también de 15 a 60% y, en particular, de 30 a 50% de ácidos grasos en C₁₀.
- 25 [0052] Habitualmente, pueden presentarse en forma de mezcla que incluye como máximo 2% en peso de ácidos grasos en C₆.
- [0053] Igualmente, las mezclas de glicéridos de cadena media según la presente invención poseen habitualmente menos de 3% y en particular como máximo 1% en peso de ácidos grasos en C₁₂.
- 30 [0054] El ejemplo 1 siguiente propone una composición de una mezcla de triglicéridos de cadena media conforme a la invención.
- 35 [0055] En general, los triglicéridos de cadena media utilizados en la presente invención son utilizados en forma de mezclas de varios triglicéridos de cadena media y cuyas proporciones respectivas pueden variar según las mezclas.
- [0056] Tales mezclas se obtienen habitualmente al final de su proceso de fabricación.
- 40 [0057] Habitualmente, los triglicéridos de cadena media se preparan por esterificación del glicerol con ácidos grasos de cadena media provenientes de los aceites con alto contenido en ácido láurico. Los aceites de coco y de palmiste que contienen respectivamente aproximadamente 13% y aproximadamente 8% de ácidos grasos en C₈/C₁₀ o también los aceites de *cuphea* que pueden contener en función de su variedad, hasta 87% de C₈ (para la *cuphea painteri*) y 81% de C₁₀ (para la *cuphea carthagenensis*) están entre las fuentes naturales más ricas y más abundantes de ácidos grasos de cadena media. Habitualmente, estos aceites se hidrolizan para liberar sus ácidos grasos del glicerol, luego estos ácidos grasos a continuación se separan por destilación fraccionada. La fracción superior de los ácidos grasos contiene los ácidos grasos de cadena media. Fracciones de ácidos en C₈ y C₁₀ que contienen solamente pequeñas cantidades de ácidos en C₆ y C₁₂ pueden así ser aisladas. Una reacción de esterificación entre el glicerol y los ácidos grasos de cadena media, así aislados, permite obtener mezclas de triglicéridos de cadena media. Diferentes proporciones en cada uno de estos ácidos se pueden obtener para llevar a productos diferentes. Los productos que contienen de manera predominante bien la forma en C₈ bien la forma en C₁₀, al igual que las mezclas de estas dos formas, están comercialmente disponibles.
- 45 [0058] Estos triglicéridos de cadena media se denominan también normalmente con el término "captrin" tri(caprilato/capra) de glicerilo o triglicérido cáprico/caprílico.
- 50 [0059] A modo ilustrativo de los productos a base de triglicéridos adecuados para la invención, se pueden particularmente citar los comercializados con el nombre comercial NEOBEE[®] M-5 de la STEPAN COMPANY OF MAYWOOD, el nombre CAPTEX[®] de ABITEC COMPANY o también el nombre Delios[®] V de la empresa COGNIS.
- 55 [0060] Los glicéridos pueden igualmente ser utilizados bajo una forma no aislada. Al tal caso, pueden estar presentes en las composiciones según la invención bajo la forma de al menos un aceite vegetal o una mezcla de aceites vegetales que los contengan y particularmente ricos en ácidos grasos de cadena media en C₈ a C₁₀.
- 60 [0061] Por ejemplo, puede tratarse de aceites de coco, de cuphea, de palmiste y de babasú.
- 65

- [0062] Según esta forma de realización, la cantidad de aceite se ajusta para procurar una cantidad de glicéridos y particularmente de TCM suficientes para obtener el efecto esperado.
- 5 [0063] Además, los glicéridos se pueden utilizar bajo una forma pura o asociada con de otra(s) compuesta(s) en una composición, para los usos considerados según la invención.
- [0064] Para los fines de la invención, se pretende designar por la expresión "cantidad eficaz", la cantidad mínima necesaria para observar el efecto esperado.
- 10 [0065] Tal cantidad puede ser fácilmente determinada por el experto en la técnica.
- [0066] En una composición, los glicéridos y particularmente los TCM pueden representar de 0,1 a 100% en peso, en particular de 15 a 80% y particularmente de 30 a 70% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 15 [0067] Sea cual sea la variante considerada, los glicéridos y particularmente los TCM se administran habitualmente en dosis diarias que pueden ir de 0,5 mg a 100 g/d, en particular de 1 mg a 10 g/d, particularmente de 5 mg a 2,5 g/d.
- [0068] Por oposición a la forma de administración más convencional que es la vía tópica, la vía oral tiene la ventaja de ser, por una parte, de utilización fácil y rápida y, por otra parte, eficaz de manera global sobre el conjunto de las materias queratínicas.
- 20 [0069] Según una forma de realización, una composición conforme incluye menos de 2% en peso de ácido petroselínico con respecto al peso total de la composición, incluso está desprovista de ácido petroselínico.
- 25 [0070] Según una forma de realización, una composición puede comprender menos de 2% en peso de aceite de vaselina con respecto al peso total de la composición, incluso puede estar desprovista de aceite de vaselina.
- [0071] Según una forma de realización, una composición puede estar desprovista de agente activo de tipo de filtro UV.
- 30 [0072] Según una forma de realización, una composición puede estar desprovista de una coenzima Q.
- [0073] Según una forma de realización, una composición puede estar desprovista de un agente conservante de la clase de los parabenos (por ejemplo metilparabeno o propilparabeno).
- 35 [0074] Según una forma de realización, una composición puede estar desprovista de cromo o de una sal de cromo (cloruro de cromo (III), $6H_2O$).
- [0075] Según una forma de realización, una composición puede estar desprovista de hidrolizado de caseinato de sodio.
- 40 [0076] Cuando las materias queratínicas consideradas según la invención son fibras queratínicas humanas o animales, como el cabello, el vello y/o las pestañas, los glicéridos de cadenas medias demuestran ser particularmente ventajosos para prevenir y/o tratar la manifestación de los signos de fragilidad, como por ejemplo la sequedad que se traduce, habitualmente, en un aspecto quebradizo de la fibra.
- 45 [0077] Los glicéridos de cadenas medias permiten conferir un aspecto lustrado a las fibras queratínicas, en particular al cabello humano y al pelaje animal.
- [0078] En el caso particular de la piel seca, los glicéridos de cadena media demuestran ser particularmente eficaces para prevenir y/o tratar las pieles secas o las pieles debilitadas y particularmente para restaurar fisiológicamente un estado de hidratación aceptable en el estrato córneo.
- 50 [0079] En el aspecto de la invención, una piel debilitada es una piel afectada por un déficit de la función barrera y particularmente que está caracterizada, o que es susceptible del estarlo, por una deficiencia de lípidos constitutivos de la barrera y/o de la película hidrolipídica. Sin embargo, una piel debilitada no manifiesta, o al menos a igual escala, los síntomas característicos de la piel seca tales como pruritos y tirantez.
- 55 [0080] Además, una piel debilitada es diferente, por una parte, de una piel alérgica y, por otra parte, de una piel denominada sensible. De hecho, su reactividad no proviene de un proceso inmunológico como las pieles alérgicas, ni de un proceso neurógeno como las pieles denominadas sensibles.
- 60 [0081] Así, la presente invención considera las materias queratínicas secas y/o debilitadas distintas de las pieles alérgicas o sensibles, secas o no.
- 65 [0082] La sequedad susceptible de ser tratada según la invención puede ser una sequedad adquirida y pasajera, es decir, una sequedad ligada a una deshidratación de la piel debido a, por ejemplo, el frío, el calor, los detergentes, el agua calcárea y/o los productos químicos tales como los solventes.

[0083] Se puede tratar también de una sequedad adquirida y permanente como por ejemplo la debida a los factores fisiológicos tales como el envejecimiento cronológico de la piel, habitualmente relacionado con una pérdida de funcionalidad de las glándulas sebáceas y, por lo tanto, con una carencia mayor o menor de sebo.

[0084] Esta sequedad se puede haber adquirido también tras un tratamiento terapéutico por compuestos tales como los dermatocorticoides, los retinoides o tratamientos del tipo puvaterapia y radioterapia.

[0085] Finalmente, esta sequedad puede ser constitucional, es decir, puede ser manifestada crónicamente por el sujeto o ser de origen genético como la ictiosis, la atopía, la psoriasis y la hiperqueratosis.

[0086] En la medida en que los inventores han puesto de manifiesto también una acción estimuladora de los glicéridos de cadena media frente a la sebogénesis, estos compuestos demuestran ser igualmente ventajosos para tratar todos los trastornos asociados con una hiposeborrea.

[0087] En consecuencia, los glicéridos de cadena media y las composiciones según la invención se pueden utilizar eficazmente para tratar las pieles que manifiestan una secreción y/o excreción insuficiente de sebo, al igual que los trastornos habitualmente asociados con este tipo de desajuste, tal como por ejemplo un defecto de exfoliación, y/o manifestaciones microinflamatorias de tipo dermatitis.

[0088] Las composiciones según la descripción pueden presentarse en cualquier forma de dosificación que se utilice normalmente para la forma de administración en cuestión.

[0089] Para la ingestión por vía oral, numerosas formas de realización de composiciones orales y, particularmente, de composiciones medicamentosas o no y, en particular, complementos alimenticios o nutricionales son posibles. Su formulación se realiza mediante los procedimientos usuales para producir grageas, cápsulas, geles, emulsiones, secas o líquidas, comprimidos, cápsulas o soluciones.

[0090] Los glicéridos de cadena(s) media(s) se pueden incorporar también en matrices alimenticias para producir alimentos funcionales tales como las barras alimenticias, alimentos enriquecidos tales como los aceites, las mantequillas, las margarinas, los polvos compactados, las fibras, las gomas, los chicles (*chewing-gum*), las frutas y legumbres secas, los cereales, las patatas fritas, los pasteles, los bizcochos, los crackers o también en forma de emulsión en las bebidas.

[0091] En el caso particular en el que las composiciones están destinadas de forma más particular a una administración para los animales, estas composiciones pueden presentarse en forma de una composición alimenticia, de tipo soporte nutricional o incluso medicamentosa. Sea cual sea el tipo de composición, ésta será formulada bajo una forma galénica apropiada para su administración a la raza animal en cuestión.

[0092] Las composiciones se pueden formular con los excipientes y componentes usuales para dichas composiciones orales, es decir, particularmente componentes grasos y/o acuosos, agentes humectantes, espesantes, conservantes, agentes de textura, de sabor y/o de revestimiento, antioxidantes, conservantes y colorantes usuales en el ámbito de la alimentación.

[0093] Los agentes de formulación y excipientes para composición oral y, particularmente, para complementos alimenticios se conocen en este dominio y no son aquí objeto de una descripción detallada.

[0094] En las composiciones, el componente glicérido de cadena media en forma de un único compuesto o de una mezcla puede además estar asociado a una cantidad eficaz de al menos otro agente activo en las materias queratínicas.

[0095] Por ejemplo, este otro agente activo puede inducir un efecto indeseable como la aparición de una piel seca particularmente por limitación de la producción de sebo. Como ejemplo de tales compuestos, citaremos los corticoides, en particular la cortisona, la hidrocortisona y la betametasona, la indometacina, los derivados del ácido retinoico.

[0096] Como activos susceptibles de ser asociados a los triglicéridos de cadena media según la invención, se entienden también los ingredientes comúnmente utilizados y/o autorizados en las formas galénicas para una administración por vía oral.

[0097] Estos ingredientes se pueden elegir de entre las vitaminas, los minerales, los lípidos esenciales y sus derivados, en particular el ácido linoleico conjugado (o CLA), la caprenina (triglicérido de ácidos cáprico, caprílico y behénico), los oligoelementos, los polifenoles, los flavonoides, los fitoestrógenos, los antioxidantes tales como el ácido lipoico y la coenzima Q10, los carotenoides, los probióticos, particularmente las levaduras, los prebióticos, las proteínas y los aminoácidos, los mono y polisacáridos, los aminoazúcares, los fitosteroles y los alcoholes triterpénicos de origen vegetal.

[0098] Se trata, en particular, de las vitaminas A, C, D, E, PP y del grupo B. Entre los carotenoides, se elige preferiblemente el beta-caroteno, el licopeno, la luteína, la zeaxantina y la astaxantina. Los minerales y oligoelementos particularmente utilizados son el zinc, el calcio, el magnesio, el cobre, el hierro, el yodo, el manganeso, el selenio, el cromo (III). Entre los polifenoles, se conservan también en particular los polifenoles de uva, de té, de aceituna, de cacao, de café, de manzana, de mirtilo, de saúco, de fresa, de arándano y de cebolla. Preferiblemente, entre los fitoestrógenos, se conservan las isoflavonas en forma libre o glicosilada, tales como la genisteína, la daidzeína, la gliciteína o también los lignanos, en particular los del lino y de la *Schisandra chinensis*. Los probióticos se eligen preferiblemente del grupo constituido por los lactobacilos y los bifidobacterias. Un probiótico adecuado para la invención se puede elegir también entre las levaduras. Los aminoácidos o los péptidos y las proteínas los contienen, tales como la taurina, la treonina, la cisteína, el triptófano, la metionina. Los lípidos pertenecen preferiblemente al grupo de los aceites que contienen los ácidos grasos mono y poliinsaturados, tales como los ácidos oleicos, linoleico, alfa-linolénico, gamma-linolénico, estearidónico, los ácidos grasos oméga-3 de pescado de cadena larga, tales como el EPA y el DHA, los ácidos grasos conjugados originarios de vegetales o de animales tales como los CLA (*Conjugated Linoleic Acid*).

[0099] Según una forma de realización particular, estos ingredientes se pueden elegir entre el ácido linoleico conjugado (CLA), las levaduras, la caprenina, los polifenoles, los flavonoides, los carotenoides diferentes del beta-caroteno, los fitoestrógenos, el ácido lipoico y la coenzima Q10, los probióticos y particularmente las levaduras, los amino-azúcares, los fitosteroles y los alcoholes triterpénicos de origen vegetal. La presente invención se refiere también a un procedimiento o método de tratamiento que incluye la utilización de glicérido(s) de cadena media según la invención.

[0100] Un procedimiento de tratamiento no terapéutico según la invención puede comprender una administración única.

[0101] Según otra forma de realización, la administración se repite, por ejemplo, de 2 a 3 veces al día en un día o más y habitualmente en una duración prolongada de al menos 4 semanas, incluso de 4 a 15 semanas, en su caso con uno o varios períodos de interrupción.

[0102] Se puede también considerar que este procedimiento implique la administración conjunta de otro producto destinado a tener un efecto beneficioso sobre la materia queratínica en cuestión y particularmente que incluya al menos un agente conocido para que tenga una eficacia para la prevención y/o el tratamiento de la sequedad de las materias queratínicas. Se puede tratar, en particular, de un activo tal y como se ha precisado previamente. Este otro producto se puede administrar por vía oral o por otra vía, por ejemplo tópica.

[0103] Igualmente, se describe un procedimiento que implica, conjuntamente, la administración por vía oral de glicérido(s) de cadena(s) media(s), la administración por vía tópica o parenteral de glicéridos de cadena(s) media(s) idéntica(s) a los diferentes. Esta administración por vía tópica se puede llevar a cabo mediante la aplicación en la piel del sujeto humano o animal tratado, de cualquier forma galénica convencional, tal y como crema, leche, spray, gel corporal, por ejemplo, que contenga una cantidad eficaz en glicérido(s) de cadena(s) media(s).

[0104] Los ejemplos que aparecen a continuación se presentan a modo ilustrativo y no limitativo del ámbito de la invención.

Ejemplo 1: Diferentes formas de formulación para administración oral

[0105] En este ejemplo, los TCM son comercializados por la empresa COGNIS, con el nombre comercial de Delios® V. Sus características fisicoquímicas principales son las siguientes:

| Composición fisicoquímica | Especificaciones en pesos |
|-------------------------------------|---------------------------|
| Humedad | 0,1% máximo |
| Repartición en ácidos grasos | |
| C ₆ : 0 | 2% máximo |
| C ₈ : 0 | 54-64% |
| C ₁₀ : 0 | 34-46% |
| C ₁₂ : 0 | 1% máximo |
| Índice de ácido (mg KOH/g) | 0,1 máximo |
| Índice de saponificación (mg KOH/g) | 330-345 |
| Índice de hidróxilo (mg KOH/g) | 5,0 máximo |
| Índice de yodo | 0,5 máximo |

50 - Forma cápsula blanda

[0106]

| Ingrediente/aditivo | Dosificación (mg/cápsula) |
|---------------------|---------------------------|
| TCM | 65 |
| Aceite de oliva | 25 |
| Vitamina E | 5 |

5

[0107] Es posible consumir de 3 a 6 cápsulas al día.

| Ingrediente/aditivo | Dosificación (mg/cápsula) |
|----------------------------|---------------------------|
| TCM | 45 |
| Aceite de pescado | 30 |
| Aceite de semilla de casis | 10 |
| Vitamina E | 5 |

10 [0108] Es posible consumir 3 a 6 cápsulas por día.

- cápsula precintada

[0109]

15

| Ingrediente/aditivo | Dosificación (mg/cápsula) |
|--------------------------|---------------------------|
| TCM | 50 |
| Tristearato | 70 |
| Succinato de vitamina E | 5 |
| Sílice coloidal Aerosil® | 1 |

[0110] Es posible consumir 3 a 6 cápsulas por día.

20 - Gel unidosis

[0111]

| Ingrediente/aditivo | % en peso |
|---------------------|-----------|
| TCM | 8 |
| Aceite de borraja | 4 |
| Sirope de azúcar | 30 |
| Maltodextrina | 20 |
| Goma xantana | 0,7 |
| Lecitina de soja | 0,5 |
| Benzoato de sodio | 0,2 |
| Agua | QSP 100 |

25

[0112] Es posible consumir de 100 a 400 ml al día.

Ejemplo 2:

30 [0113] Un estudio clínico realizado en 80 mujeres que presentan una xerosis invernal, entre el mes de diciembre y el mes de marzo, para demostrar los efectos beneficiosos de una composición conforme a la invención.

[0114] La composición testada corresponde a los triglicéridos de cadenas medias (TCM) dispuestos en cápsulas blandas como las propuestas en el ejemplo 1.

5 [0115] La dosis diaria en TCM es equivalente a 2.160 mg/día y se administra en forma de 4 cápsulas por día, en dos tomas, mañana y tarde.

[0116] Los principales criterios de inclusión de los sujetos del estudio son los siguientes:

- 10 - Edad: de 50 a 80 años (habiendo tomado o no un tratamiento hormonal de sustitución),
- Marcador clínico de sequedad cutánea: de 1,5 a 3, y
15 - Medida de la hidratación en el corneómetro CMU125[®] (aparato y método de Courage et Khazaka): 25 y 45 u. a. (unidad arbitraria).

[0117] El marcador clínico de sequedad se realiza según un atlas que acota en la cara externa de las piernas la intensidad de la sequedad con la convención siguiente, establecida sobre una escala de 0 a 4,5.

- 20 - Marcador = 0/piel normal: relieve cutáneo regular. Aspecto liso.
- Marcador = 0,5/estadio intermediario entre 0 y 1: relieve cutáneo ligeramente irregular. Aspecto débilmente áspero.
25 - Marcador = 1/piel deshidratada: relieve cutáneo estriado. Aspecto poco áspero.
- Marcador = 1,5/estadio intermediario entre 1 y 2: aspecto estriado más marcado y más áspero.
- Marcador = 2/piel seca: relieve cutáneo estriado y algunas escamas. Aspecto áspero.
30 - Marcador = 2,5/estadio intermediario entre 2 y 3: presencia de escamas sin grietas, muy áspero.
- Marcador = 3/piel muy seca: escamas numerosas y algunas grietas. Aspecto rugoso.
35 - Marcador = 3,5/estadio intermediario entre 3 y 4: presencia de grietas y de numerosas escamas. Aspecto rugoso.
- Marcador = 4/piel extremadamente seca: grietas muy numerosas. Aspecto muy rugoso.
- Marcador = 4,5/estadio superior a 4: patológico.

40 [0118] Se pidió a las pacientes durante toda la duración del estudio que no modifiquen sus costumbres alimenticias, que no tomen ningún otro complemento nutricional y que no apliquen ninguna composición cosmética sobre las zonas estudiadas.

45 [0119] La duración del tratamiento fue de 12 semanas. Durante este estudio, se realizaron las siguientes investigaciones:

- investigaciones clínicas para todos los sujetos (40),
50 - investigaciones bioquímicas e instrumentales para la mitad del grupo (20 voluntarios que viven en comunidad presentan la misma higiene de vida para garantizar los criterios de inclusión homogéneos sobre el conjunto de estos sujetos), e
- información de un cuestionario de auto evaluación para 40 sujetos.

55 [0120] Se realizó un análisis estadístico de este estudio sobre cada criterio de investigación comparando la evolución de los parámetros entre el D0 y el D84.

[0121] Las investigaciones se realizaron respectivamente según los criterios siguientes:

60 A) Investigaciones clínicas

[0122]

65 - Examen clínico por un dermatólogo. Este examen evalúa en particular la sequedad y la rugosidad cutáneas en la cara, los antebrazos, las manos y las piernas (puntuación en 4 puntos).

B) Investigaciones instrumentales

[0123]

- 5 - corneometría en la pierna (criterio de inclusión),
- sebómetro: medida del sebo en la frente, y
10 - estudio de la humectabilidad en el antebrazo.

[0124] La técnica de humectabilidad utilizada ha sido descrita por P. Humbert et coll. (*A New Method To Measure In Vivo Human Skin Hydrophoby*. Int. J. Cosmet. Sci., 2001; 23:347-352 y *Skin Critical Surface Tension: A Way to Assess The Skin Wettability Qualitatively*. Skin Res. Technol., 1996; 2:91-96).

15 C) Investigaciones bioquímicas

[0125]

- 20 - Mediante tomas con algodón en la pierna, para medir los lípidos presentes en el estrato córneo, lípidos del cemento intercorneocitario y del sebo (escualeno, triglicéridos, glicerol, ácidos grasos, colesterol).

[0126] Los resultados obtenidos tras estas investigaciones se discuten a continuación.

25 Resultados de las investigaciones clínicas

[0127] Los resultados obtenidos ponen en evidencia, después de 3 meses de toma de una composición conforme a la invención, una disminución muy significativa de la sequedad cutánea de media de al menos 20% sobre las zonas más expuestas y, por lo tanto, más sensibles a esta problemática (piernas, cara, brazo y antebrazo).

30

Resultados de las investigaciones instrumentales

[0128] Los resultados testimonian igualmente un aumento muy significativo de los índices de sebo, de aproximadamente más del 35% después de 3 meses de toma de una composición conforme a la invención.

35

[0129] Este aumento trae resultados positivos sobre la hidratación y la humectabilidad cutánea. De hecho, el aumento de sebo participa en la restauración de la película hidrolipídica y tiene una incidencia positiva sobre la hidratación. Finalmente, la producción de sebo se concretiza por una modificación favorable de la hidrofobicidad de superficie del estrato córneo.

40

Resultados de las investigaciones bioquímicas

[0130] Los datos adquiridos muestran también que después de 3 meses de toma de una composición conforme a la invención, se observa un aumento muy significativo de los índices de escualeno, particularmente de al menos 75%. Este resultado está perfectamente en línea con el aumento de los índices de sebo puestos de relieve por la investigación instrumental precedente.

45

[0131] Destacamos también que la administración oral de la composición según la invención favorece la síntesis de los lípidos de la película hidrolipídica tales como los triglicéridos, los ácidos grasos, el glicerol y el colesterol.

50

[0132] En consecuencia, la administración oral de una composición conforme a la invención revela un efecto positivo sobre la restauración de la película hidrolipídica cutánea con una incidencia muy favorable sobre la sequedad cutánea.

[0133] Además, las 40 voluntarias interrogadas sobre los efectos del producto relatan una mejora significativa del confort cutáneo entre el D0 y el D84 (mejora de la suavidad, sobre la tirantez y la flexibilidad de la piel).

55

[0134] Finalmente, ningún evento indeseable imputable a la composición se ha puesto de manifiesto, lo que se traduce en una excelente tolerancia del complemento nutricional.

60

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso no terapéutico de glicérido(s) de cadena media, como activo, por vía oral, para prevenir y/o tratar las materias queratínicas secas y/o debilitadas, en particular la piel.
2. Uso según la reivindicación precedente, para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos cutáneos y/o de la unidad pilosebácea relacionados con un defecto de excreción y/o de secreción de sebo.
- 10 3. Uso según la reivindicación 1, para tratar las pieles secas hiposeborreicas.
4. Uso según la reivindicación 1, para prevenir y/o tratar los pruritos y/o la tirantez.
5. Uso según la reivindicación 1, para estimular la sebogénesis.
- 15 6. Uso según la reivindicación 1, para prevenir y/o tratar las fibras queratínicas secas o debilitadas.
7. Uso según la reivindicación 1, para prevenir y/o reducir las arrugas relacionadas con una sequedad cutánea.
- 20 8. Uso de glicérido(s) de cadena media, como activo, para la preparación de una composición terapéutica para la administración oral y destinada a prevenir y/o tratar las pieles secas y/o debilitadas.
9. Uso según la reivindicación precedente, para prevenir y/o tratar los pruritos y/o la tirantez, para prevenir y/o tratar los trastornos cutáneos relacionados con un defecto de excreción y/o de secreción de sebo o para tratar las pieles secas hiposeborreicas.
- 25 10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por el hecho de que** los glicéridos de cadena media se presentan en forma de una mezcla de glicéridos cuyos ácidos grasos poseen de 6 a 12 y, en particular, de 8 a 10 átomos de carbono.
- 30 11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** los ácidos grasos que componen los glicéridos poseen cadenas lineales y saturadas.
12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** los glicéridos de cadena media se presentan en forma de una mezcla que incluye de 40 a 90% y en particular de 45 a 75% y particularmente de 50 a 70% en peso de ácidos grasos en C₈.
- 35 13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** los glicéridos de cadena media se presentan en forma de una mezcla que incluye de 15 a 60% en peso y en particular de 30 a 50% en peso de ácidos grasos en C₁₀.
- 40 14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** los glicéridos se presentan en forma de una mezcla que incluye como máximo 2% en peso de ácidos grasos en C₆.
- 45 15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** dichos glicéridos se presentan en forma de una mezcla que incluye menos de 3% y en particular como máximo 1% de ácidos grasos en C₁₂.
16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** los glicéridos de cadena media se eligen entre los monoglicéridos, los diglicéridos y los triglicéridos de cadena media y sus mezclas.
- 50 17. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** los glicéridos de cadena media están constituidos o comprenden al menos los triglicéridos de cadena media.
18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** los glicéridos se utilizan en forma de un aceite o de una mezcla de aceites vegetales que los contienen.
- 55 19. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** dicha composición incluye de 0,1 a 100% en peso, en particular de 15 a 80% en peso, particularmente de 30 a 70% en peso de glicérido(s) de cadena media con respecto al peso total de la composición.
- 60 20. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** la composición se presenta en forma de un complemento alimenticio, de una composición nutricional o en forma de un alimento funcional para tratar las materias queratínicas en cuestión en los ser humanos o los animales.
- 65 21. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** incluye, como activo, al menos otro agente activo en las materias queratínicas.

- 5 22. Uso según la reivindicación precedente, **caracterizado por el hecho de que** dicho agente activo se elige entre las vitaminas, los minerales, los lípidos esenciales y sus derivados, en particular el ácido linoleico conjugado, la caprenina, los oligoelementos, los polifenoles, los flavonoides, los fitoestrógenos, los antioxidantes tales como el ácido lipoico y la coenzima Q10, los carotenoides, los probióticos, los prebióticos, las proteínas y los aminoácidos, los mono y polisacáridos, los amino-azúcares, los fitosteroles y los alcoholes triterpénicos de origen vegetal.
- 10 23. Procedimiento de tratamiento no terapéutico para prevenir y/o tratar las materias queratínicas secas y/o debilitadas y, en particular, las pieles secas y/o debilitadas, y/o para tratar las pieles secas hiposeborreicas, y/o para prevenir y/o tratar los pruritos y/o la tirantez, y/o para estimular la sebogénesis, y/o para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos cutáneos y/o de la unidad pilosebácea relacionados con un defecto de excreción y/o de secreción de sebo, y/o para prevenir y/o tratar las fibras queratínicas secas o debilitadas, y/o para prevenir y/o reducir las arrugas relacionadas con una sequedad cutánea, incluyendo la administración por vía oral de al menos una cantidad eficaz de glicérido(s) de cadena media.
- 15 24. Procedimiento según la reivindicación 23, **caracterizado por el hecho de que** se trata de triglicérido(s) de cadena media.
- 20 25. Procedimiento según la reivindicación 23 o 24, **caracterizado por el hecho de que** los glicéridos de cadena media se administran en dosis diarias que pueden ir de 0,5 mg a 100 g/d, en particular de 1 mg a 10 g/d y particularmente de 5 a 2,5 g/d.
- 25 26. Procedimiento según la reivindicación 23, 24 o 25, **caracterizado por el hecho de que** los triglicéridos de cadena media se administran por vía oral.
27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, **caracterizado por el hecho de que** incluye junto con dicha administración por vía oral la administración por vía tópica de glicéridos de cadena media.