

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 865**

51 Int. Cl.:

A23L 33/00 (2006.01)

A23L 33/115 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2010 PCT/EP2010/061764**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.02.2011 WO11018501**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2010 E 10742154 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2464248**

54 Título: **Composición que incluye una fracción insaponificable**

30 Prioridad:

12.08.2009 FR 0955643
21.08.2009 US 235728 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2018

73 Titular/es:

LABORATOIRES EXPANSCIENCE (100.0%)
1, Place des Saisons
92048 Paris La Défense Cedex, FR

72 Inventor/es:

MSIKA, PHILIPPE y
DAGUET, DAVID

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones:

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

ES 2 658 865 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 que incluye una fracción insaponificable.

5 La presente invención se refiere a una composición, especialmente cosmética, nutracéutica, dermatológica, farmacéutica o dietética, que incluye por lo menos un extracto insaponificable y por lo menos aceite de kril. Esta composición está destinada en particular al tratamiento, la reparación y/o la prevención del daño en los tejidos conjuntivos en animales, en particular mamíferos, y más especialmente en seres humanos.

10 Los tejidos conjuntivos son tejidos de soporte sólidos las células de los cuales están separadas por la matriz extracelular (MEC). Estos tejidos participan en el soporte, protección, movimiento, respuesta inflamatoria e inmunológica y funciones de crecimiento. Entre los tejidos conjuntivos se incluyen diversos tipos de tejido, tales como el cartílago, el periodonto, la piel, los tegumentos y las mucosas.

15 Especialmente en el caso de la piel, las mucosas y el periodonto, los fibroblastos o fibrocitos pueden considerarse las células principales del tejido conjuntivo. Sintetizan las macromoléculas proteínas y polisacáridos de la MEC del tejido conjuntivo. También son capaces de secretar muchas otras moléculas (citoquinas, factores de crecimiento y enzimas) y desempeñan un papel importante en los procesos de reparación de los tejidos y de mantenimiento de las reacciones inflamatorias.

20 En el caso del cartílago, en particular el cartílago articular, los condrocitos pueden considerarse las células principales.

25 De esta manera, el tejido conjuntivo incluye cartílago y en particular cartílago articular, que es tejido conjuntivo altamente especializado con varias características estructurales y funcionales, en particular:

- se encuentra libre de vasos sanguíneos y linfáticos, así como estructuras nerviosas,
- se encuentra presente un único tipo celular, el condrocito, que no sólo garantiza la síntesis de la matriz extracelular del cartílago, sino también su regeneración.

30 Dentro de la articulación, el cartílago se encuentra en contacto mediante su capa más profunda con el hueso subcondral y mediante su capa más superficial con el líquido sinovial.

35 En este cartílago articular, los condrocitos ocupan aproximadamente 5% a 10% del volumen del tejido. El número de condrocitos se reduce con la edad. En efecto, aparentemente aunque se mantienen muy activos metabólicamente, ya no se dividen después de la adolescencia.

40 Debido al carácter avascular del cartílago, los condrocitos consumen grandes cantidades de glucosa (del líquido sinovial) para sintetizar la glucosamina, uno de los componentes principales de los proteoglicanos.

Cada condrocito es en cierta medida una unidad metabólica funcional del cartílago, aislada de las células próximas y responsable del desarrollo y homeostasis de los componentes de la matriz extracelular que lo rodea.

45 Dicha matriz extracelular comprende principalmente agua y moléculas de agregano y colágeno de tipo II. Entre otras moléculas, que son minoritarias, se incluyen colágenos de tipo I, III, VI, IX, XI, XII y XIV, ácido hialurónico y proteoglicanos pequeños ricos en leucina.

50 Una de las enfermedades relacionadas con el cartílago, en particular el cartílago articular, es la osteoartritis. Este término cubre un conjunto de enfermedades de variada etiología pero cuya semiología es común. Una definición que pretende comprender las facetas principales de esta enfermedad ha sido propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS):

55 "La osteoartritis es el resultado de sucesos mecánicos y biológicos que desestabilizan el equilibrio entre la síntesis y la degradación del cartílago y el hueso subcondral. Este desequilibrio puede estar causado por múltiples factores: genéticos, congénitos, metabólicos o traumáticos. La osteoartritis afecta a todos los tejidos de la articulación diartrodial y se manifiesta en cambios bioquímicos, moleculares y biomecánicos de la matriz cartilaginosa que conducen al ablandamiento, agrietamiento, ulceración y pérdida del cartílago articular, la esclerosis del hueso subcondral asociada a la formación de osteofitos y lesiones en sacabocado. Al tornarse sintomática, la osteoartritis provoca dolor articular y rigidez y la potencial efusión articular con grados variables de inflamación local".

60 La velocidad y gravedad de la degradación del cartílago son parámetros altamente variables de la osteoartritis. Además, la destrucción de cartílago no es siempre lineal sino que puede verse interrumpida por etapas de restauración del espacio articular. El síntoma principal de la osteoartritis es el dolor.

Las consecuencias de dicha enfermedad son variadas. En primer lugar, el cartílago que soporta tensiones, en particular relacionados con el peso del cuerpo, se descompone en el caso de que se encuentre presente esta enfermedad. Esta degradación se expresa en particular en una reducción del grosor del cartílago, que expone el hueso subyacente a una tensión superior a la normal y puede llevar a un reformado del hueso con la apariencia de zonas de osteoporosis y zonas de condensación ósea. Esta falta de homogeneidad de los tejidos óseos puede provocar dolor en los tejidos circundantes e inducir además una fragilidad grave de los tejidos óseos.

Además, pueden formarse residuos de los tejidos y acumularse dentro de la articulación, conduciendo a un incremento de la síntesis de enzimas proteolíticas de degradación del cartílago, tales como colagenasas, elastasas, hialuronidasas, agregasas y metaloproteinasas.

Dichos enzimas también pueden actuar sobre cartílago todavía no afectado por la enfermedad, causando lesiones, tales como fisuras o úlceras. La acción de dichos enzimas puede suponer incluso la desaparición total y permanente del cartílago, dejando el hueso subyacente expuesto.

Por último, la intervención de los enzimas anteriormente indicados puede inducir la secreción por parte de los tejidos circundantes de mediadores químicos, incluyendo:

- citoquinas primarias, tales como la interleuquina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) o citoquinas secundarias, tales como IL-8 o IL-6, que son responsables de la aparición de una reacción inflamatoria en la membrana sinovial aunque también en el cartílago. La reacción inflamatoria también provoca dolor y rigidez articular. Además, las citoquinas pueden no sólo conducir a dolor sino también a edemas. Además, ambas citoquinas proinflamatorias mayores, IL-1b y FNT- α , presentan efectos significativos sobre el condrocito. Son capaces de incrementar la síntesis de metaloproteinasas o agregasas e inhiben la síntesis de componentes de la matriz extracelular, tales como el colágeno o el agregano. IL-8 participa directamente en la producción de enzimas catabólicos y estimula la producción de PGE2. IL-6 reduce la producción de colágeno de tipo II y agregano y actúa con IL-1.
- los eicosanoides, tales como las prostaglandinas, por ejemplo la prostaglandina E (PGE) y los leucotrienos B4 y C4, que son algógenos. PGE2 presenta un papel catabólico al ayudar a la degradación de la matriz extracelular (MEC) y a la expresión de mediadores proinflamatorios.
- Las proteínas de adhesión a leucocitos, tales como la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1).

Otro tipo de tejido conjuntivo es el periodonto. Incluye el periodonto profundo, el hueso alveolar, el ligamento y el cemento y el periodonto superficial, la encía. La encía es una especialización de la mucosa oral.

El tejido conjuntivo gingival incluye células y una matriz extracelular, exactamente igual que la dermis.

Los componentes principales de dicho tejido son las fibras de colágeno (en general más de 60% de la superficie). Además, una red elástica representa varios puntos porcentuales de las proteínas totales de la encía. Se encuentran presentes otras proteínas no colágeno en la encía, tales como el dermatán sulfato, el condroitín-4-sulfato, el heparán sulfato, el ácido hialurónico, así como glucoproteínas estructurales, tales como la fibronectina, la laminina, etc.

Las células primarias que lo constituyen son los fibroblastos. También se encuentran presentes mastocitos, leucocitos, monocitos, macrófagos, linfocitos y plasmocitos.

El periodonto, y en particular la encía, incluye de esta manera un epitelio y tejido conjuntivo. Resulta atacado continuamente por agentes físicos, mecánicos y biológicos. Lo anterior explica principalmente por qué se reestructura continuamente: existe, de esta manera, un equilibrio dinámico dentro de este tejido. En particular, dicha reestructuración implica: macromoléculas que garantizan un soporte de matriz para la adhesión, la proliferación y la diferenciación celular; células que garantizan su síntesis y/o degradación, así como inhibidores de proteasas capaces de descomponer dichas macromoléculas.

Entre las enfermedades periodontales se incluyen la periodontopatía, la periodontitis, una forma más grave que afecta a todo el periodonto y caracterizada por pérdida ósea y gingivitis, y una afección superficial limitada a la inflamación de la encía.

La gingivitis y la periodontitis puede ser iniciadas por infecciones polimicrobianas causadas por bacterias en la placa.

Una lesión inicial puede caracterizarse por la dilatación de los vasos y la migración de los leucocitos a través del espacio interepitelial del epitelio de unión y puede conducir a una lisis colagénica y elastolítica considerable. La inflamación del periodonto puede resultar en la destrucción del tejido conjuntivo y opcionalmente en la pérdida dentaria.

La degradación de la matriz extracelular durante la enfermedad periodontal puede deberse a la respuesta del huésped mediante síntesis de mediadores de inflamación capaces de activar en el huésped una cascada de activación de proteasas.

5

Todos dichos fenómenos constituyen la gingivitis. La periodontitis se inicia en el caso de que se produzca destrucción del hueso alveolar y migración apical del epitelio de unión. Entre los tipos de periodontitis se incluyen la periodontitis prepuberal, la periodontitis juvenil, la periodontitis de progresión rápida, la periodontitis adulta, la periodontitis agresiva generalizada, la periodontitis agresiva localizada y la periodontitis crónica.

10

Otro tipo de tejido conjuntivo incluye la piel, las mucosas y los tegumentos (pelo y uñas). Estos tejidos presentan una propensión particular al envejecimiento. Este envejecimiento conduce a problemas dermatológicos que son más frecuentes al envejecer, relacionados con el hecho de que la piel ha sido expuesta a una cantidad más o menos acumulativa de rayos UV: el envejecimiento "extrínseco" o "fotoinducido", pero también cambios de las estructuras de la piel misma con el tiempo: el envejecimiento "intrínseco" o "cronológico", en particular al nivel de los tejidos conjuntivos.

15

El envejecimiento también puede conducir a una reducción de la vascularización de la dermis, que puede provocar alteraciones de la termorregulación, así como un debilitamiento de la capacidad de limpieza dérmica (eliminación de toxinas foráneas), que es la fuente de determinadas dermatosis, tales como la dermatitis por contacto.

20

El envejecimiento también conduce a una reducción del grosor y elasticidad de la piel, que puede explicar la aparición de bolsas bajo los ojos, líneas cutáneas y arrugas, así como la acentuación de las lesiones dérmicas durante traumatismos.

25

Por ejemplo, la "piel madura" puede caracterizarse por cambios en la hipodermis, la dermis y/o la epidermis: la hipodermis desaparece gradualmente, la dermis se adelgaza y el tejido conjuntivo pierde su estructura fibrosa y su capacidad de retener agua. Las fibras elásticas se degradan y aparecen las arrugas.

30

Entre los factores endógenos se incluyen los siguientes: una capacidad reducida de regeneración celular, una actividad reducida de las glándulas sebáceas y sudoríparas y una producción reducida de estrógenos.

35

Entre los factores exógenos de envejecimiento se incluyen la exposición a UV, la utilización de alcohol y/o tabaco, así como la influencia del clima, el tiempo y la contaminación.

40

Además, las lesiones de los tejidos inducen una reacción inflamatoria el objetivo de la cual es eliminar el agente atacante y los tejidos necróticos con el fin de permitir la reparación de los tejidos dañados. Esta reparación puede ser imperfecta y conducir a una sustitución de los tejidos destruidos por una cicatriz fibrosa. Este proceso se denomina organización conectiva del foco de inflamación: conduce a la aparición de cicatrices.

45

Dichas cicatrices pueden ser la causa de trastornos morfológicos y funcionales graves. Entre los diversos tipos de cicatrices, pueden citarse en particular las cicatrices hipertróficas y las cicatrices retráctiles.

50

Determinados factores influyen sobre la calidad de la cicatrización, tales como la edad, una alimentación pobre, las inmunodeficiencias, un defecto en la vascularización local, etc.

55

Sin embargo, también se ha podido relacionar la calidad de los tejidos conjuntivos con la calidad de la cicatrización.

60

Además, durante las distensiones exageradas de la piel o los cambios hormonales, pueden aparecer marcas de estiramiento o estrías cutáneas. Los factores inductores principales son la inflamación, el estrés mecánico y el medio hormonal. La totalidad de dichos factores provoca estiramiento, desorganización de la elastina y las fibras de colágeno, sin la ruptura del tejido de soporte. La causa principal de la ruptura elástica reside en una falta de agua en las células. Las estrías son en general comparables a las cicatrices atróficas.

65

El documento nº WO2008/006607 da a conocer un producto farmacéutico y nutracéutico que comprende vitamina K2 y uno o más ácidos grasos poliinsaturados en forma purificada o de aceite marino, preferentemente un aceite de pescado o aceite de kril, y su utilización en el tratamiento de trastornos relacionados con los huesos, los cartílagos y el sistema cardiovascular.

70

El documento nº WO2005/112654 da a conocer composiciones que comprenden uno o más aceites comestibles, preferentemente que contienen ácidos grasos omega-3, uno o más estanoles vegetales o esteroides vegetales o los ésteres de los mismos, y una o más vitaminas.

75

El documento nº WO2005/117827 da a conocer la utilización de furán alquilos para un tratamiento cosmético de

la celulitis.

El documento nº WO2007/003762 da a conocer un complemento dietético y su utilización para la prevención o control de los efectos de trastornos degenerativos que afectan al cartílago, incluyendo la osteoartritis.

5 La patente nº FR 2405068 da a conocer una composición para el tratamiento de la piel seca que incluye aceite de hígado de pescado hidrogenado rico en vitamina A, una fracción insaponificable de aceite animal y/o aceite vegetal que contiene estigmasterol, alantoína y un aceite vegetal rico en vitamina E (alfa-tocoferol).

10 El documento nº WO2007/057439 da a conocer un aceite de aguacate rico en triglicéridos, así como a un procedimiento para la producción de dicho aceite.

15 El documento nº WO2004/093869 da a conocer una composición nutricional para reducir la inflamación, incluyendo, en particular, un aceite de pescado que contiene EPA (ácido eicosapentanoico) y DHA (ácido docosahexanoico), GLA (ácido gamma-linolénico) y un extracto de aceite de sésamo (inhibidor de D5D).

20 La presente invención está destinada a combatir la degradación, con frecuencia de naturaleza inflamatoria, de los tejidos conjuntivos, especialmente los cartílagos, el periodonto, la piel, las mucosas y los tegumentos. Más particularmente está destinada a combatir los efectos del envejecimiento y la degradación de los tejidos conjuntivos, a la mejora de la cicatrización, por ejemplo a combatir las estrías y la inflamación de los tejidos conjuntivos, especialmente los cartílagos y/o el periodonto, así como a estimular la síntesis de la matriz extracelular (MEC) y/o a mantener la homeostasis de la matriz extracelular.

25 La invención puede actuar previniendo, reparando y/o tratando los tejidos conjuntivos dañados, en particular los tejidos inflamados, especialmente en el caso de lesiones cutáneas, en particular relacionadas con el envejecimiento, tales como arrugas y líneas, así como estrías, en el caso de lesiones del periodonto, por ejemplo gingivitis y periodontopatía y/o en el caso de las lesiones del cartílago, por ejemplo la osteoartritis.

30 Aunque se han propuesto muchos compuestos para resolver dichos problemas, presentan desventajas en general, tales como efectos secundarios y/o no deseables, costes elevados, una vida de almacenamiento limitada, las dosis necesarias son excesivamente grandes y/o los efectos son insuficientes.

35 De esta manera, el objetivo de la invención es permitir a los tejidos conectivos, en particular los tejidos descompuestos, dañados o inflamados, repararse y/o reducir o eliminar los efectos "indeseables" de la inflamación, en particular el dolor, resolviendo simultáneamente en su totalidad o en parte los problemas indicados en la presente descripción.

40 Según un primer aspecto, la invención tiene como objeto una composición, especialmente dietética, nutracéutica, cosmética, farmacéutica o dermatológica, incluyendo por lo menos una fracción insaponificable seleccionada de entre por lo menos un totalmente insaponificable o por lo menos un oleodestilado en combinación con por lo menos aceite de kril.

45 Según una forma de realización, la invención tiene como objeto una composición, tal como se da a conocer en la reivindicación 1.

50 Dicha composición puede especialmente prevenir o tratar enfermedades de los tejidos conectivos, especialmente del cartílago, encías y dermis cutánea, más particularmente la osteoartritis, la periodontopatía, la totalidad o parte de los efectos del envejecimiento de la piel, tal como arrugas, estando relacionada la totalidad o parte de los efectos con daños y/o inflamación de los tejidos, tal como cicatrices o estrías.

55 En el contexto de la presente invención se ha observado que las composiciones indicadas en la presente memoria poseen propiedades mejoradas, especialmente en términos de dosis inferiores, eficacia mejorada, tolerancia mejorada y/o costes inferiores de obtención de la composición anteriormente indicada.

El insaponificable de una sustancia grasa incluye la totalidad de los componentes que tras la hidrólisis bajo condiciones básicas (saponificación) son virtualmente insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos (éter etílico, hidrocarburos alifáticos o aromáticos, disolventes clorados, etc.).

60 Según otra manera de clasificar los componentes, una parte insaponificable puede incluir dos tipos de compuestos:

- compuestos no hidrolizables, denominados "parte no hidrolizable", que incluye entre otras cosas, hidrocarburos, compuestos tetraterpeno o alcoholes grasos o compuestos triterpeno presentes en forma libre, en otras palabras con la función alcohol no esterificada con un ácido graso, y
- compuestos hidrolizados, denominados "parte hidrolizada", de compuestos hidrolizables, incluyendo

principalmente ésteres de esteroles, ceras y ésteres de tocoferol.

De esta manera, una parte insaponificable puede incluir componentes no hidrolizables de la sustancia grasa, así como las resultantes principalmente de la saponificación de ésteres de ácido graso, tales como ésteres de esteroles, ceras y ésteres de tocoferol.

Una "fracción insaponificable" puede referirse a la totalidad o parte de una sustancia grasa que contiene por lo menos la parte no hidrolizable de una parte insaponificable y opcionalmente la parte hidrolizada de una parte insaponificable.

De esta manera, una fracción insaponificable puede ser especialmente:

- un aceite, especialmente refinado o en bruto, concentrado en compuestos pertenecientes a los insaponificables, en particular en compuestos no hidrolizables, especialmente un oleodestilado o un concentrado,
- un insaponificable total, especialmente en bruto o tratada, en otras palabras, la totalidad de los compuestos resultantes de la hidrólisis de uno de los aceites citados anteriormente, compuestos que son virtualmente insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos,
- una parte del insaponificable total, especialmente en bruto o tratada, en particular la parte hidrolizable o la parte no hidrolizable, y/o
- por lo menos una familia o compuesto específico procedente del insaponificable total o de una parte del insaponificable total o un derivado de dicho compuesto.

En el contexto de la presente invención, el término "oleodestilado" o "concentrado" se refiere a un aceite, en bruto o refinado, con un contenido de por lo menos dos veces, en particular de por lo menos cinco veces, más particularmente de por lo menos ocho veces, o por lo menos diez veces superior en compuestos pertenecientes a la parte insaponificable, que el aceite, en bruto o refinado, o la sustancia grasa a partir de la que aparece.

En particular, una parte del insaponificable total se refiere a una cantidad de entre aproximadamente 30% y 99% en peso, en particular de entre aproximadamente 30% y 95% en peso, más particularmente de entre aproximadamente 30% y 90% en peso y todavía más particularmente de entre aproximadamente 30% y 80% en peso del peso total del insaponificable total.

La expresión "familia procedente del insaponificable total o de una parte del insaponificable total" se refiere a un grupo de compuestos que son de la misma familia química; pueden ser ejemplos de dicha familia, los hidrocarburos saturados o insaturados, los alcoholes alifáticos o terpénicos, los esteroides, los tocoferoles, los pigmentos carotenoides y las xantófilas, más particularmente, los lípidos furánicos, tales como, por ejemplo, en el insaponificable del aguacate.

Evidentemente, la fracción insaponificable puede incluir, o puede comprender, por lo menos un oleodestilado. Más particularmente, la fracción insaponificable consta de uno o dos oleodestilados.

La sustancia grasa, o aceite, que puede utilizarse en la presente invención puede obtenerse mediante uno de los métodos de extracción siguientes:

- extracción física, tal como el prensado en frío en una prensa mecánica, prensando en un extrusor de doble husillo, separación mediante decantación y centrifugación,
- extracción química utilizando disolventes orgánicos (alcanos alifáticos, alcoholes, disolventes clorados y disolventes fluorados),
- extracción en un medio supercrítico, utilizando dióxido de carbono únicamente y/o con cosolventes.

Más particularmente, el método para la obtención de una fracción insaponificable puede incluir las etapas del método descrito en la solicitud de patente francesa n° FR 2.803.598.

El material a partir del cual se extrae la sustancia grasa puede ser fresco o más o menos seco. En el caso de que sea seco, el secado puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante un chorro de aire caliente o mediante liofilización.

El aceite o sustancia grasa, antes de la extracción de la parte insaponificable, puede refinarse o no. Entre las posibilidades de refinado se incluyen el desgomado, la neutralización, la decoloración, la desodorización y la hibernación.

Cada una de las diversas etapas anteriormente indicadas referentes a la extracción, secado y refinado puede presentar un impacto sobre la composición de la parte insaponificable, tanto en términos de cantidad y proporción entre los compuestos, como en términos de los compuestos pertenecientes a la parte insaponificable.

5 Además, en el método para la obtención de una fracción insaponificable, la sustancia grasa o aceite pueden someterse a etapas de fraccionamiento o concentración. Estas etapas pueden desempeñar un papel en la composición de la fracción insaponificable producida. Dichas operaciones pueden ser etapas intermedias en la medida en que pueden utilizarse para limitar las cantidades que deben saponificarse en la etapa de hidrólisis o en las etapas específicas para la preparación de fracciones insaponificables enriquecidas en insaponificables.

Además, la fuente de origen de la sustancia grasa o aceite conduce a fracciones insaponificables las composiciones de las cuales pueden ser bastantes diferentes.

15 La sustancia grasa o aceite puede proceder de diversas fuentes, en particular de organismos, tales como plantas, animales u organismos unicelulares. Esta sustancia grasa también puede proceder de compuestos minerales, tales como ceras minerales.

20 Más particularmente, la sustancia grasa procede de aceites de origen vegetal, aceites de origen animal, aceites de organismos unicelulares y ceras de origen mineral, vegetal o animal.

Entre los aceites de origen vegetal se incluyen aceites procedentes de semillas y frutos, y en particular de aguacate, colza, maíz, girasol, sésamo, altramuz, soja y/o aguacate, especialmente de aguacate y/o soja.

25 Los aceites de origen animal pueden proceder de grasas animales, tales como manteca, sebo, grasas óseas, grasas de aves de corral, grasas de huevo, grasas lácteas y aceites de pescado.

Los aceites de organismos unicelulares pueden proceder de levaduras, hongos, bacterias y algas.

30 La fracción insaponificable puede incluir por lo menos un extracto de cartílago ovino, bovino y/o caprino, pepino de mar y/o mejillones verdes.

35 Según una forma de realización particular de la presente invención, la fracción insaponificable incluye, o comprende, por lo menos un aceite, en bruto o refinado, concentrado en compuestos procedentes de la parte insaponificable, procedente de aguacate, colza, maíz, girasol, sésamo, altramuz, soja y/o aguacate, en particular de aguacate y soja.

40 Según todavía otra forma de realización particular, la fracción insaponificable incluye, o comprende, por lo menos uno de entre insaponificable total, especialmente procedente de aguacate, colza, maíz, girasol, sésamo, altramuz, soja y/o aguacate, en particular de aguacate y soja.

45 Más particularmente en la presente invención, la fracción insaponificable incluye, o comprende, por lo menos dos, especialmente dos insaponificables totales, todavía más particularmente estos insaponificables proceden de aguacate y soja, especialmente las fórmulas Avosol®, Avovida®, Avocadin®, Avosterol®, Avocadox® y NMX 1000®.

50 Bastante particularmente, los insaponificable de aguacate y soja incluyen una mezcla de insaponificables, especialmente de insaponificable total, de aguacate, en particular furánicos, y de insaponificable, en especial total, en particular en una proporción comprendida entre 1/3 y 2/3, todavía más ventajosamente el producto en cuestión puede ser Piascledine®, comercializado por Expanscience Laboratories.

Una fracción insaponificable procedente del altramuz puede obtenerse según la solicitud de patente internacional n° WO 98/47479. Esta fracción ventajosamente contiene 60% en peso de insaponificable.

55 Una fracción insaponificable procedente de girasol puede obtenerse a partir del ácido linoleico del girasol, tal como el activo Solin®, comercializado por Expanscience Laboratories, y tal como se indica en la solicitud de patente internacional n° WO 01/21150.

60 Según todavía otra variante, la composición incluye por lo menos un compuesto o un derivado del mismo que se encuentra presente en el insaponificable, tal como, por ejemplo, el indicado en la solicitud de patente europea n° EP 1.530.430 para la obtención de un insaponificable de aguacate rico en lípidos furánicos.

65 Entre las fracciones insaponificables se incluyen los lípidos furánicos del aguacate, en particular tal como se indica en la solicitud de patente internacional n° WO 01/21605.

En la presente invención, el contenido de la fracción insaponificable seleccionada de entre por lo menos un

insaponificable total o por lo menos un oleodestilado, puede encontrarse comprendida entre 0,01% y 20% en peso, especialmente de entre 0,05% y 15% en peso, en particular de entre 0,1% y 5% en peso en comparación con el peso total de la composición.

5 La composición puede incluir por lo menos un compuesto adicional. Este compuesto puede mejorar las propiedades, especialmente la actividad de las composiciones inventivas. Bastante particularmente, el compuesto adicional puede mejorar las propiedades de la composición o puede proporcionar una sinergia con la fracción insaponificable, especialmente con respecto al tratamiento, reparación y/o prevención de los daños en los tejidos conectivos, en particular en la prevención, reparación o tratamiento de enfermedades de los tejidos conectivos, tales como la osteoartritis, la periodontopatía o la gingivitis, o de problemas de la piel, daños cutáneos o estrías. Este compuesto puede en particular proporcionar una mejora o una sinergia con respecto a la acción de la composición sobre la inflamación del tejido conectivo.

15 El compuesto adicional puede seleccionarse de entre:

- ácidos grasos esenciales,
- vitaminas,
- principios activos en enfermedades, tales como osteoartritis o periodontopatía, tal como la diacereína,
- carotenoides y xantófilas,
- 20 - metilsulfonil metano y S-adenosilmetionina,
- ácido clorogénico,
- glucósidos mono- y di-glicerol,
- ácido boswéllico,
- curcuminoides, por ejemplo mediante un extracto de *Curcuma longa*,
- 25 - fenoles y polifenoles,
- polisacáridos,
- minerales y/o elementos traza,
- probióticos y/o prebióticos,
- antiinflamatorios,
- 30 - antimetaloproteasas,
- anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), anti-FCN (factor de crecimiento nervioso) y anti-NO (óxido nítrico),
- 35 - calmantes del dolor,
- fármacos para los huesos,
- extractos vegetales,
- antioxidantes, especialmente sulfurados,
- antibacterianos,
- 40 - antifúngicos,
- fullerenos, especialmente solubles en agua, lignanos, fitoecdisonas, luteína, aminoácidos, tales como fenilalanina, leucina, agonistas de PPAR naturales o no naturales, lipolíticos, antilipógenos, gulgulípidos, gugulesteronas, osteoprotegerina, diacereína y primorina,
- 45 - azúcares aminados,
- antiinflamatorios/antiirritantes, agentes calmantes,
- antioxidantes, filtros solares,
- agentes que cicatrizan y reestructuran la barrera cutánea,
- 50 - agentes antienvjecimiento,
- antifúngicos,
- conservantes antisépticos y/o antibacterianos,
- antibióticos,
- pseudoconservantes y
- 55 - agentes que evitan la pérdida de cabello y/o fortalecen el cabello y las uñas.

Según una primera variante, la composición incluye además por lo menos un compuesto adicional seleccionado de entre:

- 60 - ácidos grasos esenciales,
- vitaminas,
- principios activos en la enfermedad de la osteoartritis o la periodontopatía, tal como la diacereína,
- 65 - carotenoides y xantófilas,
- metilsulfonil metano y S-adenosilmetionina,

- ácido clorogénico,
- glucósidos mono- y di-glicerol,
- ácido boswéllico,
- curcuminoides, por ejemplo mediante un extracto de *Curcuma longa*,
- 5 - fenoles y polifenoles,
- polisacáridos,
- minerales y/o elementos traza,
- probióticos y/o prebióticos,
- antiinflamatorios,
- 10 - antimetaloproteasas,

- anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), anti-NGF (factor de crecimiento nervioso) y anti-NO (óxido nítrico),
- 15 - calmantes del dolor,
- fármacos para los huesos,
- extractos vegetales,
- antioxidantes, especialmente sulfurados,
- antibacterianos,
- 20 - antifúngicos,

- fullerenos, lignanos, fitoecdisonas, luteína, aminoácidos, tales como fenilalanina, leucina, agonistas de PPAR naturales o no naturales, lipolíticos, antilipogénicos, gugulípidos, gugulesteronas, osteoprotegerina, diacarina y primorina, y
- 25 - azúcares aminados.

Pueden encontrarse presentes componentes adicionales de ácido graso esencial en la composición mediante por lo menos un aceite, o una fracción de aceite, en particular no enriquecido en el compuesto perteneciente al insaponificable, seleccionado de entre los aceites siguientes: aceite de algas, aguacate, colza, frambuesa, kiwi, moras, palma, palma roja, pescado, sésamo, soja, girasol, *Echium*, harefa, oliva, maíz, pescado, crustáceos y zooplancton, en particular ricos en ω -3.

La composición puede incluir por lo menos una vitamina, por ejemplo C, D, E, K2 y grupo B. Esta vitamina puede ser suministrada por un extracto de material en bruto natural, tal como acerola, frutos de *Citrus*, Camu Camu, soja, cereales, levaduras o puede obtenerse mediante síntesis.

Los carotenoides y xantófilas, especialmente la astaxantina, la criptoxantina, la luteína, el licopeno y la zeaxantina pueden encontrarse presente, por ejemplo, en la composición mediante extractos de aceite de flores de plantas, algas o kril, o pueden obtenerse mediante síntesis.

En el caso de que la composición incluya por lo menos un ácido clorogénico, puede encontrarse presente en forma de un extracto de café en bruto o de otras plantas.

La composición puede incluir por lo menos un glucósido mono- y di-glicerol, por ejemplo mediante un extracto de bayas de escaramujo o *Rosa canina*.

Los azúcares aminados que pueden utilizarse son especialmente: hidrocloreto de glucosamina, condroitín sulfato, colágeno de tipo II, hidrolizados o no, glucosamina, glucosaminoglicano, polisulfatos de glucosaminoglicano, hidrolizados de colágeno, N-acetil glucosamina, fosfato de glucosamina, sulfato de glucosamina y/o ácido hialurónico, aunque también hidrolizados de proteínas de la matriz (colágeno).

Bastante particularmente, los aminoazúcares pueden obtenerse de los cartílagos, especialmente de animales y/o plantas, en particular de animales o plantas marinos, o mediante biotecnologías.

El ácido boswéllico puede encontrarse presente en un extracto de *Boswellia serrata* y en los curcuminoides en un extracto de *Curcuma longa*.

Entre los polifenoles pueden incluir o consisten en por lo menos un compuesto seleccionado de entre oligómeros procianidólicos (PCO), resveratrol, procianidinas, catequinas, cianidinas y taninos, especialmente resveratrol. Estos polifenoles pueden encontrarse presentes, por ejemplo, en extractos de corteza de pino marítimo, ajo, cebolla, hojas de olivo, olivas, uvas, semillas de uva, mangostán, té verde, açai, acerola, aronia o grosella.

Los fenoles pueden ser compuestos en los que el alcohol fenólico se encuentra en la posición alfa de un grupo metoxi, en particular pueden pertenecer a la familia de los vanilloides, por ejemplo seleccionado de entre gingerol, shogaol y capsaicina. Otros fenoles constituyen la familia de los lignanos (lino o baya de magnolia

china).

En el caso de que se encuentre presente gingerol, shogaol o capsaicina, puede proceder de extracto de jengibre, pimienta o pimienta.

5 Pueden incluirse otros antioxidantes, especialmente sulfurados, tales como cisteína, metionina o glutatión o moléculas portadoras de carbono, tales como fullerenos.

Los polisacáridos proceden de, por ejemplo, extractos de bayas de goji, acerola y/o Camu Camu.

10 Los minerales y/o elementos traza pueden ser, especialmente, calcio, cobre, cinc, oro y derivados, plata y manganeso.

Los probióticos pueden encontrarse presentes en forma de fermentos lácticos y pueden ser vivos o no.

15 Los prebióticos generalmente son oligosacáridos de cadena corta o polisacáridos que constan de aproximadamente dos a veinte unidades de azúcar. Escapan a la digestión en el intestino delgado y son sustratos potenciales de hidrólisis y fermentación por las bacterias intestinales.

20 Los prebióticos pueden actuar como sustrato selectivo de uno o más, en general un número limitado, de cepas bacterianas beneficiosas que residen en el colon y estimulan el crecimiento bacteriano. Las dianas con la mayor frecuencia son bifidobacterias y lactobacilos, que son microorganismos de la microbiota intestinal, o flora intestinal.

25 Los prebióticos pueden encontrarse naturalmente en frutos y verduras y son extraíbles, por ejemplo la inulina. Otros son producidos comercialmente mediante hidrólisis de polisacáridos, por ejemplo los fructooligosacáridos o las oligofruktosas, o son sintetizados sometiendo los disacáridos, tales como la lactosa, a la acción de enzimas, tales como lactasas con actividades de transferasa para producir trans-galactooligosacáridos, o mediante una reacción química de isomerización que rinde lactulosa. Actualmente, los trans-galactooligosacáridos y los fructanos, tales como la inulina, son aquellos con efectos prebióticos particularmente reconocidos.

Pueden seleccionarse antiinflamatorios de entre los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), especialmente la anticiclooxigenasa, o anti-COX, y/o la antilipoxigenasa, o anti-LOX, las citoquinas antiinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α).

35 Las antimetaloproteasas son especialmente de la familia anti-ADAMTS (antiagrecanasas).

Los agentes anti-VEGF, tales como genisteína, extracto de *Ambora*, escina, esclúsido, hiedra y *Ruscus*, o anti-NGF, anti-NO, por ejemplo los extractos del olivo o de té verde, más particularmente N^G-monometil-L-arginina, abreviadamente NMMA, N^G-nitro-L-arginina, abreviadamente NNA, N^G-amino-L-arginina, abreviadamente NAA, N^G-dimetil-arginina, dimetilarginina asimétrica, abreviadamente ADMA, cloruro de difenilén yodonio, 2-(4-carboxifenil)-4,4,5,5-tetrametilimidazolín-1-oxi-3-óxido, 7-nitroindazol, N(5)-(1-iminoetil)-L-ornitina, aminoguanidina, canavanina y Ebselen.

45 Los calmantes del dolor se seleccionan, por ejemplo, de entre tramadol, paracetamol, ácido salicílico y opioides.

Los fármacos para los huesos pueden ser bifosfonatos o ranelato de estroncio.

50 Los extractos vegetales especialmente pueden seleccionarse de entre extractos de ruibarbo, en particular incluyendo la diacereína o la diacetilreína y/o la primorina, *Morinda citrifolia*, té verde, *Centella asiatica*, *Alpinia galanga*, algas, por ejemplo Aquamin™, que es un extracto de *Lithothamnium calcareum*, frutos de cardo lechoso, que contiene silimarina o quercetina y Xianlinggubao; plantas chinas, tales como *Epimedium*, raíz de *Dipsacus*, raíz de *Salvia*, raíz de *Anemarrhena*, semillas de *Psoralea* y raíz de *Rehmannia*.

55 Los extractos vegetales pueden seleccionarse además de entre isoflavonas de soja de trébol, proteínas de la soja, polisacáridos de *Opuntia*, resina de *Boswellia*, *Perna canaliculus*, tal como Lypirinol® y extractos de salvia y sauce o ulmaria.

60 Los extractos vegetales también pueden mostrar actividad antiinflamatoria, especialmente en que procedan de *Rosa canina*, *Clematis manshurica*, *Phellodendron*, *Citrus*, *Whithania somnifera*, partenolides, *Garcinia kola*, *Arnica*, jengibre y/o *Harpagophytum*.

Pueden mencionarse otros compuestos adicionales, por ejemplo fitoecdisonas, aminoácidos, especialmente fenilalanina y leucina, agonistas de PPAR naturales o no naturales, lipolíticos, antilipógenos, gugalípidos, esteronas y osteoprotegerina.

65

Pueden encontrarse presentes antibacterianos y/o antifúngicos en particular para la aplicación tópica, especialmente para la aplicación oral.

5 El compuesto adicional en particular puede seleccionarse de entre vitamina K2, aceites de pescado, zooplancton o crustáceos, especialmente ricos en ácidos grasos ω -3, ácido hialurónico, polifenoles, diacereína, especialmente en la forma de extracto de ruibarbo, metilsulfonil metano y S-adenosilmetionina, extractos vegetales, tales como *Harpagophytum*, mangostán y jengibre, coenzima QH y coenzima Q10.

10 Según una forma de realización particular de la presente invención, la composición incluye por lo menos un insaponificable total del aguacate y la soja, también denominado ASU, tal como Avosol®, Avovida®, Avocadin®, Avosterol®, Avocadox®, NMX 1000® y Piascledine®, con por lo menos aceite de kril.

15 Según otra forma de realización particular de la presente invención, la composición incluye por lo menos un oleodestilado seleccionado de entre aguacate, soja, aguacate y soja, maíz, colza, palma, girasol con por lo menos aceite de kril.

Según todavía otra forma de realización particular, la composición incluye por lo menos un fitoesterol vegetal, procedente de la fracción insaponificable, con por lo menos aceite de kril.

20 En el contexto de la presente solicitud, "aceite rico en ácidos grasos ω -3" se refiere a aceite que incluye por lo menos 5% en peso, especialmente por lo menos 10% en peso, en particular por lo menos 15% en peso, o por lo menos 20% en peso de ácidos grasos ω -3 en comparación con el peso total de aceite.

25 Según otro de sus aspectos, la invención tiene como objeto un fármaco que incluye, o que comprende, una fracción insaponificable y por lo menos aceite de kril tal como se define en la presente descripción y en particular tal como se ha indicado anteriormente.

30 Según todavía otro de sus aspectos, la invención tiene como objeto la utilización de una composición que incluye por lo menos una fracción insaponificable y por lo menos aceite de kril, tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un fármaco.

35 Muy particularmente, dicho fármaco está destinado al tratamiento o prevención de trastornos relacionados con la degradación del tejido conectivo, especialmente la osteoartritis, la gingivitis y la periodontopatía y/o a la reparación de los daños causados por dichas enfermedades.

Todavía más particularmente, el fármaco se utiliza para combatir la inflamación del tejido conectivo.

Según otra variante, el compuesto adicional puede seleccionarse de entre:

- 40
- antiinflamatorios/antiirritantes, agentes calmantes,
 - antioxidantes, filtros solares,
 - agentes que cicatrizan y reestructuran la barrera cutánea,
 - agentes antienvjecimiento,
 - antifúngicos,

45

 - conservantes antisépticos,
 - antibióticos,
 - pseudoconservantes y
 - agentes que evitan la pérdida de cabello y/o fortalecen el cabello y las uñas.

50 En dicha otra variante, la composición está más particularmente destinada a la utilización en la piel, mucosas y tegumentos, especialmente mediante aplicación tópica u oral.

55 Los agentes antiinflamatorios, antiirritantes y calmantes pueden limitar la reacción inflamatoria, especialmente inducida por citoquinas o mediadores del metabolismo del ácido araquidónico y mostrar propiedades calmantes y antiirritantes.

60 Entre dichos agentes se incluyen el ácido glicirretínico, especialmente derivados del regaliz, tales como las sales y ésteres del mismo; ácido lipoico, beta-caroteno, vitamina B3, tal como la niacinamida y nicotinamida; la vitamina E, la vitamina C, la vitamina B12; los flavonoides, por ejemplo el té verde, la quercetina, etc.; el licopeno o la luteína; los azúcares del aguacate, oleodestilado del aguacate, arabinogalactano, péptidos del altramuz, extracto total de altramuz, extracto peptídico de quinoa, Cycloceramide®, que es un derivado oxazolina; isoflavonas, tales como, por ejemplo, genisteína/genistina y daidzeína/daidzina; agua de manantial o térmica, tal como agua Avène, agua Roche Posay, agua Saint Gervais, agua Uriage, agua Gamarde; extractos de goji o *Lycium barbarum*; péptidos vegetales o complejos de aminoácidos; disulfona tópica, fármacos antiinflamatorios esteroideos (AIE), tales como corticoides o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

65

Los antioxidantes pueden ser una molécula que reduzca o evita la oxidación de otras sustancias químicas.

5 Los antioxidantes pueden seleccionarse de entre el grupo que comprende tioles, fenoles, derivados de regaliz, tales como ácido glicirretínico y las sales y ésteres del mismo; alfa-bisabolol, extracto de *Ginkgo biloba* o caléndula; Cycloceramide®, derivado oxazolínico; péptidos del aguacate; elementos traza, tales como el cobre, el cinc y el selenio; ácido lipoico, vitamina B12, vitamina B3, especialmente la niacinamida y/o la nicotinamida; la vitamina C, la vitamina E, el coenzima Q10, el kril, el glutatión, el BHT (butilhidroxitolueno), el BHA (butilhidroxianisol), el licopeno o la luteína, el beta-caroteno; polifenoles, tales como los taninos, los ácidos fenólicos, las antocianinas, los flavonoides, con, por ejemplo, extractos de té verde, frutos rojos, cacao, uva, *Passiflora incarnata*, *Citrus*; isoflavonas, tales como, por ejemplo, genisteína/genistina y daidzeína/daidzina.

15 Los antioxidantes pueden seleccionarse además de entre las sustancias antiglicación, tales como la carnosina; aminoácidos azufrados, tales como N-acetil-cisteína, metionina y glutatión; enzimas antioxidantes o antirradicales, tales como SOD (superóxido dismutasa), catalasa, glutatión peroxidasa, tioredoxín reductasa y agonistas de los mismos.

Los agentes que cicatrizan y reestructuran la barrera cutánea pueden estimular la síntesis de lípidos clave de la epidermis.

20 Dichos agentes que cicatrizan y reestructuran la barrera cutánea pueden seleccionarse de entre vitamina A, pantenol, vitamina B5, azúcares del aguacate, lupeol, extracto peptídico de maca, extracto peptídico de quinoa, arabinogalactano, óxido de cinc, magnesio, silicio, ácido madecásico o asiático, sulfato de dextrano, coenzima Q10, glucosamina y derivados de la misma, condroitín sulfato y glucosaminoglicanos o GAG, ceramidas, colesterol, escualano, fosfolípidos, péptidos de la soja fermentada o no fermentada, péptidos vegetales, polisacáridos marinos, vegetales o biotecnológicos, tales como extractos de algas o extracto de helecho; elementos traza; extractos de plantas con taninos, tales como taninos derivados del ácido gálico denominados taninos gálicos o hidrolizables, inicialmente observados en el árbol Gall, taninos catequinas producidos por la polimerización de unidades de flavano, el modelo del cual es el catechu (*Acacia catechu*).

30 Los elementos traza utilizados se seleccionaron ventajosamente de entre el grupo que comprende cobre, magnesio, manganeso, cromo, selenio, silicio, cinc y mezclas de los mismos.

35 Los agentes que cicatrizan y reestructuran la barrera cutánea pueden seleccionarse además de entre concentrados de girasol, más ventajosamente de entre concentrados de girasol linoleico, tales como el principio activo comercializado por Expanscience Laboratories, Soline®, insaponificables de aceite vegetal, tales como Avocadofurane® y moduladores, especialmente de agonistas de:

- PPAR (receptor activado por proliferador de peroxisomas), tal como rosiglitazona y pioglitazona,
- RXR (receptor de retinoide X), tal como ácido retinoico y retinol retinaldehído y/o
- 40 - LXR (receptor X hepático), especialmente oxisterol o colesterol oxidado.

45 Los agentes antienvjecimiento pueden actuar en combinación para el tratamiento de sujetos de mediana edad con acné. Estos agentes pueden ser antioxidantes, especialmente vitamina C, vitamina A, retinol, retinal, vitamina B3, AHA, tal como ácido láctico o glicólico, o BHA, tal como ácido salicílico, ácido hialurónico, de cualquier peso molecular, Avocadofurane®, péptidos del altramuz o extracto peptídico de maca.

Los antifúngicos pueden ser econazol, ketoconazol o piritiona de cinc.

50 Los conservantes antisépticos se seleccionan, por ejemplo, de entre triclosán, clorhexidina y amonios cuaternarios.

55 Los antibióticos pueden seleccionarse de entre ácido fusídico, penicilina, tetraciclinas, pristinamicina, eritromicina, clindamicina, mupirocina, minociclina y doxiciclina. En particular, puede utilizarse por lo menos un agente antivírico en combinación con el antibiótico. Este agente antivírico puede ser aciclovir o valaciclovir.

Los conservantes pueden seleccionarse de entre los conservantes utilizados generalmente en cosméticos o nutracéuticos.

60 Los conservantes pueden seleccionarse además de entre moléculas con actividad antibacteriana, "pseudoconservantes", tales como derivados caprílicos, tales como, por ejemplo, capriloilglicina y caprilato de glicerilo, tales como hexanodiol y levulinato sódico, derivados de cobre y cinc, tales como gluconato y PAC, fitoesfingosina y derivados de la misma, peróxido de benzoilo, piroctona olamina, piritiona de cinc y sulfuro de selenio.

65 Los agentes que evitan la caída del cabello y/o que fortalecen el cabello y las uñas pueden seleccionarse de entre fitoesteroles, isoflavonas, tales como, por ejemplo, isoflavonas de soja, RTH16®, Aminexil®, Minoxidil®,

- 5 retinol, cinc y derivados del mismo, neoruscina, vitamina E, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B6, vitamina PP, vitamina B5, también denominada pantenol o bepanteno, vitamina B8 o vitamina H o biotina, vitamina B9 o ácido fólico, alfa-hidroxiácido, quinina, determinados aminoácidos, tales como cisteína, cistina, metionina; inhibidores de 5-alfa-reductasa, tales como finasterida, dutasterida, *Serenoa serrulata* o *S. repens*, extracto de *Cucurbita pepo* o determinados fitoesteroles, queratina, elementos traza, sales minerales, determinadas proteínas vegetales o extractos lipídicos, tales como, por ejemplo, extractos de *Pfaffia*, salvia, limón, ginseng, quinquina, yoyoba, castaño de Indias, miel, maíz, ortiga, *Equium*, copra, ginseng o coco.
- 10 Según una variante, la composición incluye únicamente un compuesto adicional.
- Según otra variante, la composición incluye por lo menos dos, especialmente por lo menos tres, o por lo menos cuatro compuestos adicionales.
- 15 La composición puede incluir dos, tres, cuatro, cinco o seis compuestos adicionales.
- Según una forma de realización, los componentes adicionales proceden de la misma fuente, tal como, por ejemplo, un único aceite o un único extracto.
- 20 Más particularmente, el compuesto adicional puede seleccionarse de entre ácido glicirretínico, vitamina B3 o niacinamida, isoflavona, tal como genisteína, corticoides, vitamina E, selenio, beta-caroteno, N-acetil-cisteína, vitamina A, vitamina B5 o pantenol, ácido siálico, cinc, vitamina C, retinol, ácido hialurónico, capriloilglicina, cinc PCA, Minoxidil®, *Serenoa repens*, quinina, vitamina B8 o biotina, y Aminexil®, 2,4-diaminopirimidín-3-óxido, coenzima QH y coenzima Q10.
- 25 Todavía más particularmente, la composición incluye una combinación de compuestos adicionales seleccionados de entre las combinaciones siguientes: vitamina B3 y vitamina E; vitamina C y ácido hialurónico; isoflavona, tal como genisteína, vitamina B5 o pantenol, y ácido siálico; ácido glicirretínico, isoflavona, tal como genisteína, beta-caroteno, Minoxidil® o 6-(1-piperidinil)pirimidín-2,4-diamina-3-óxido, quinina, vitamina B8 y Aminexil® o 2,4-diaminopirimidín-3-óxido, y retinol, vitamina B3 y ácido hialurónico.
- 30 Evidentemente, la composición puede comprender por lo menos un compuesto adicional de la primera variante y por lo menos un compuesto adicional de la segunda variante.
- 35 En la presente invención, el contenido de aceite de kril se encuentra comprendido entre 0,01% y 50% en peso, especialmente entre 0,1% y 35% en peso, en particular entre 0,5% y 25% en peso, más particularmente entre 1% y 25%, todavía más particularmente entre 2% y 15%, o entre 3% y 10% en peso en comparación con el peso total de la composición.
- 40 El contenido del compuesto o compuestos adicionales puede encontrarse comprendido entre 0,01% y 50% en peso, especialmente entre 0,1% y 35% en peso, en particular entre 0,5% y 25% en peso, más particularmente entre 1% y 25%, todavía más particularmente entre 2% y 15%, o entre 3% y 10% en peso en comparación con el peso total de la composición.
- 45 Según una forma de realización, la fracción insaponificable procedente de una o más fuentes que son diferentes de las fuentes de las que procede el aceite de kril.
- Según otra forma de realización, la fracción o fracciones insaponificables en combinación con por lo menos aceite de kril incluye además por lo menos un compuesto adicional.
- 50 Según una primera variante de la presente invención, las composiciones están adaptadas a la administración tópica y entre ellas se incluyen cremas, emulsiones, leches, pomadas, lociones, aceites, disoluciones acuosas, hidroalcohólicas o glicólicas, polvos, parches, aerosoles, barras o cualquier otro producto para la aplicación externa.
- 55 Según una segunda variante de la presente invención, las diversas preparaciones están adaptadas a la administración oral. La composición puede proporcionarse en forma de cápsulas blandas o cápsulas, notablemente blandas, en particular de gelatina o de origen vegetal, polvos, comprimidos, especialmente para tragar o masticar, o efervescentes. Puede proporcionarse además en forma de un líquido, emulsión, crema, pasta, polvos, gel o suspensión.
- 60 Según una tercera variante, la composición puede adaptarse a la administración mediante inyección, especialmente una suspensión o una disolución inyectable.
- 65 La fracción insaponificable y el aceite de kril pueden ser especialmente parte de una composición dietética o un complemento dietético. La composición puede proporcionarse en forma de fracción insaponificable, por ejemplo aceite refinado enriquecido en su fracción insaponificable, y de aceite de kril, por sí mismo o por el contrario en

presencia de compuestos adicionales, especialmente uno o más excipientes.

La composición puede incluir entre 10% y 100% en peso de la fracción insaponificable y aceite de kril.

5 Según dicha variante, la fracción insaponificable y aceite de kril de la presente invención pueden incorporarse, sin restricción, en alimentos, bebidas y nutracéuticos, incluyendo los citados a continuación:

- 1) productos lácteos, tales como quesos, mantequilla, leche y otras bebidas lácteas, mezclas y pastas para el untado que contienen productos lácteos, helados y yogures.
- 10 2) Productos a base de grasas, tales como margarinas, pastas para untar, mayonesas, grasas para cocinar, aceites de fritura y vinagretas,
- 15 3) Productos a base de cereales, compuestos de cereales, tales como pan y pasta, se encuentren estos alimentos cocinados en los fogones, horneados o procesados.
- 4) Repostería, tales como chocolates, dulces, chicles, postres, coberturas, sorbetes, glaseados y otros rellenos.
- 20 5) Bebidas alcohólicas o refrescos, incluyendo bebidas gaseosas y otras bebidas sin alcohol, zumos de frutas, complementos dietéticos, sustitutos de comidas en forma de bebida, tales como los comercializados bajo las marcas Boost™ y Ensure™, y
- 25 6) Diversos productos, tales como huevos, alimentos procesados, tales como sopas, salsas preparadas para pasta, platos preparados y otros productos similares.

La composición de la presente invención puede incorporarse directamente y sin ninguna otra modificación en alimentos, nutracéuticos, productos dietéticos o bebidas ricos en proteínas, por ejemplo mediante técnicas tales como la mezcla, la infusión, la inyección, la absorción, el amasado y la pulverización.

30 Según un aspecto, la invención tiene como un objeto un fármaco que incluye por lo menos la composición inventiva.

35 Según otro aspecto, la invención tiene como objeto la utilización de la composición inventiva para la preparación de un fármaco.

40 El fármaco está especialmente destinado a la prevención, tratamiento y/o reparación de trastornos relacionados con la degradación del tejido conectivo. Está especialmente destinado a la prevención o tratamiento de la osteoartritis, la gingivitis y la periodontopatía y/o al enlentecimiento, detención o reparación, en su totalidad o en parte, de los daños en los tejidos conectivos causados por dichas enfermedades.

45 Los modos óptimos de administración, programas de administración y formas galénicas de los compuestos y composiciones inventivos pueden determinarse según los criterios generalmente considerados al establecer un tratamiento farmacéutico, especialmente un tratamiento dermatológico, o un tratamiento veterinario adaptado a un paciente o a un animal, tal como, por ejemplo, la edad o el peso corporal del paciente o animal, estado general de salud, tolerancia al tratamiento, efectos secundarios observados y tipo de piel. Según el tipo de administración deseado, la composición y/o compuestos activos de la invención pueden incluir además por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, especialmente dermatológicamente aceptable.

50 Según la primera variante, se utiliza un excipiente que está adaptado para la administración por la vía tópica externa. La composición según la presente invención puede incluir además por lo menos un adyuvante farmacéutico conocido por el experto en la materia, seleccionado de entre espesantes, conservantes, fragancias, colorantes, filtros químicos o minerales, agentes hidratantes, agua termal, etc.

55 La composición que incluye la fracción insaponificable y aceite de kril que presenta las especificaciones indicadas está particularmente destinada a la utilización cosmética, dermatológica o dietética. Dentro del alcance de la utilización cosmética o dermatológica, la composición se formula ventajosamente en forma de una preparación adaptada a la administración tópica. Dentro del alcance de la utilización dietética, con fines nutritivos o cosméticos ("alimento cosmético"), la composición se formula ventajosamente en forma de una preparación adaptada a la administración oral. No incluiría un excipiente y estaría compuesta en su totalidad de la composición que incluye una fracción insaponificable y aceite de kril.

60 La composición que incluye una fracción insaponificable y aceite de kril está particularmente destinada a la utilización cosmética o dermatológica. La composición se formula ventajosamente en forma de una preparación adaptada a la administración tópica.

65

La invención tiene además como objeto la utilización de una fracción insaponificable y aceite de kril, para la preparación de una composición dermatológica o un alimento funcional.

5 Un alimento funcional es un alimento convencional, o uno con apariencia del mismo, que es parte de una dieta normal y que presenta una característica que proporciona efectos fisiológicos beneficiosos que exceden sus funciones nutricionales habituales o que reduce el riesgo de enfermedades crónicas.

10 La composición dermatológica o el alimento funcional puede estar destinado a la prevención y tratamiento de reacciones o patologías debidas a alergias, inflamación, irritación o trastornos de la barrera u homeostasis de la piel y/o de las mucosas y/o de los tegumentos inmaduros, normales o maduros.

15 La invención se refiere además a un método de tratamiento cosmético, al cuidado higiénico, a mejoras y/o a un método para perfumar mucosas y/o piel que es normal, seca, aceitosa, mixta, deshidratada, envejecida, sensible, irritada, incómoda, intolerante, que muestra un desequilibrio relacionado con el envejecimiento que es intrínseco, extrínseco, hormonal o dependiente de sucesos exógenos (contaminantes, UV, estrés, etc.), sensible a alergias, que muestra trastornos de pigmentación, que muestra una apariencia poco atractiva relacionada con el exceso de grasa corporal, caracterizada porque consiste en la administración de una composición o alimento funcional según la invención.

20 La invención se refiere además a un método de tratamiento de tegumentos (cabello y uñas) caracterizado porque consiste en la administración de una composición o un alimento funciona según la invención.

25 En particular, la composición, especialmente el fármaco o el alimento funcional, está destinada a la prevención y tratamiento de reacciones o patologías debidas a alergias, inflamación, irritación o trastornos de la barrera u homeostasis de:

- la piel, tal como acné, dermatitis atópica, eccema, dermatitis de contacto, dermatitis irritativa, dermatitis alérgica, dermatitis seborreica, rosácea (eritrocuperosis), soriasis, trastornos vasculares, dermatitis del pañal, piel sensible, piel reactivada, piel seca, piel deshidratada, eritema cutáneo, piel envejecida o fotoenvejecida, piel pigmentada (melasma, lentigo, pigmentación post-inflamatoria), piel despigmentada (vitiligo), piel con celulitis, piel con estrías, caspa, zonas secas, pinchazos, grietas especialmente en mamas, quemadura solar, inflamación debida a rayos de todo tipo, irritaciones o alergias (por agentes químicos, agentes físicos (tensiones de tracción: mujeres embarazadas), agentes bacteriológicos, agentes fúngicos o víricos, agentes parasitarios (piojos, sarna, tiña, ácaros y dermatofitos), agentes radiológicos o radiación (UV e IR) o por inmunodeficiencias innatas o adquiridas, estrías y/o
- mucosas, tales como el periodonto y encías sometidas a gingivitis (de neonatos, debido a la higiene, tabaquismo u otros), periodontopatía o mucosas genitales sometidas a irritaciones de las zonas genitales externas o internas masculinas o femeninas), y/o
- tegumentos, tales como uñas (uñas rotas o frágiles, etc.) y cabello (alopecia, escamas, hirsutismo, dermatitis seborreica y foliculitis), inmaduras, normales o maduras, especialmente que muestran trastornos del cuero cabelludo, tal como alopecia androgénica, alopecia aguda, alopecia localizada, alopecia cicatricial, alopecia congénita, alopecia occipital del neonato, alopecia areata, debida a quimioterapia/radioterapia o efluvio telógeno, efluvio anágeno, distrofia pilar, tricotilomanía, tiña o escamas aceitosas o secas.

50 La composición o alimento funcional también puede estar destinado a la regeneración de tejidos y para apoyar la cicatrización, o también puede estar destinada a proteger y fortalecer la barrera cutánea, a regular los trastornos de la pigmentación y a actuar sobre los mecanismos de lipólisis y lipogénesis.

55 Otra ventaja de la fracción insaponificable y del aceite de kril es que puede utilizarse en cosméticos ("alimento-cosmético"), más particularmente con el fin de mejorar la apariencia de la piel, hidratar la piel, mantener el estado de la barrera cutánea y el cemento intercorneocítico mediante la contribución de ácidos grasos esenciales y esteroides con el fin de evitar el envejecimiento cutáneo al atrapar radicales libres, y como agente antiinflamatorio o filtro solar.

60 Según una variante preferente de la invención, la composición incluye una fracción insaponificable y aceite de kril, se utiliza en el tratamiento de trastornos relacionados con el tejido dérmico. El tejido dérmico conectivo desempeña un papel importante como soporte para la piel, como absorbente de choques; la dermis es especialmente responsable de la firmeza y flexibilidad. La degeneración de dicho tejido, asociada a una descomposición de la red del colágeno (en particular, los colágenos I, III, II y V) o red elástica (elastina -- inhibición de la síntesis, síntesis imperfecta, descomposición de las fibras del colágeno, reducción del número de fibroblastos y en su metabolismo, etc.) puede presentar, de esta manera, importantes consecuencias sobre:

- el envejecimiento cutáneo (cronológico, extrínseco o fotoenvejecimiento y menopáusico), caracterizado

especialmente por una reducción del número y actividad de los fibroblastos, así como una descomposición excesiva de la matriz extracelular,

- 5 - estrías, que son una consecuencia de daños significativos a las células fibroblásticas caracterizados por la inhibición de la forma de genes codificantes de la fibronectina, de los colágenos I y II y de la elastina, un cambio fenotípico en los miofibroblastos bajo el efecto de distensiones mecánicas, todas acompañadas por inflamación inductora de descomposición enzimática de la matriz dérmica. Dicha descomposición del tejido colagénico conduce a la formación de una cicatriz dérmica atrófica. Los factores inductores principales son: estrés mecánico, medio hormonal (durante el embarazo) e inflamación. Las estrías afectan a prácticamente el 50% de los jóvenes, principalmente mujeres. Se observan generalmente durante el embarazo (60% a 70% de las mujeres embarazadas), durante la pubertad (25% de las chicas y 10% de los chicos) o durante determinadas enfermedades (metabólicas, endocrinas e infecciosas). Son lesiones lineales, que forman una ligera depresión, estrecha, orientada en dirección de las líneas de tracción cutánea y cubiertas con pliegues de la piel. Su color varía según el estado de desarrollo: al principio presentan un color rojo o violeta profundo y posteriormente adquieren una apariencia de color blanco perla,
- 15 - heridas profundas que alcanzan la dermis, provocan la descomposición del tejido dérmico con una reducción del número de fibroblastos y una descomposición de la matriz. El mecanismo de cicatrización existe para reparar el tejido dañado: proliferan los fibroblastos y la matriz extracelular es reestructurada mediante la síntesis incrementada de los diversos componentes.

De esta manera, la invención tiene como objeto adicional la utilización de la composición, incluyendo una fracción insaponificable y aceite de kril, para la prevención y/o tratamiento del envejecimiento cutáneo, estrías y heridas profundas. Dicha composición incluye una fracción insaponificable y aceite de kril y también proporciona soporte a la cicatrización.

Según otra variante ventajosa de la invención, dicha composición que incluye una fracción insaponificable y aceite de kril puede utilizarse para la prevención y/o tratamiento de atrofia subcutáneas de la dermis. Las atrofia subcutáneas son un problema frecuente en dermatología. Pueden ser secundarias a diversas etiologías. Según su localización, estas lesiones representan una molestia estética menor o, por el contrario, discapacitan gravemente a la persona.

Las atrofia subcutáneas pueden presentar diversas etiologías. La principal y más importante son las atrofia cicatriciales posttraumáticas (traumatismo de la dermis) o postinflamatorias (por ejemplo postacné). Las cicatrices atróficas posttraumáticas comprenden atrofia epitelial con una membrana basal lineal que atestigua la reorganización de la unión dermoepidérmica con pérdida del patrón papilar. Histológicamente se reduce el grosor de la dermis, las fibras de colágeno son delgadas y con frecuencia los fibrocitos son más abundantes que en la piel normal.

La atrofia dérmica comprende además hipotrofia de los apéndices pilosebáceos y en ocasiones sudoríparos. Las cicatrices que aparecen por un proceso inflamatorio con frecuencia se constituyen en la dermis profunda y en la hipodermis. Se produce un engrosamiento de la dermis que se ve acompañado de esclerosis. Los componentes de la matriz extracelular son gradualmente reemplazados por fibras de colágeno engrosadas y densas. Este proceso de esclerosis se ve acompañado por una reducción de la vascularización dérmica y de los apéndices. Este estadio es de escleroatrofia, un estado que puede observarse en la esclerodermia localizada (morfea). Este proceso también puede afectar a la hipodermis en un contexto de inflamación inmunológica (lupus grave y síndrome de Parry-Romberg), inducido farmacológicamente (triterapia, inyecciones de corticoides), enzimático (citoesteatonecrosis pancreática) o traumático (atrofia de la hipodermis en mujeres con exceso de peso a nivel de medio muslo).

Entre otras atrofia se incluyen la secundaria al tratamiento local con dermocorticoides, la secundaria a la menopausia y en combinación o no con TSH (terapia de sustitución hormonal) debido a determinadas enfermedades genéticas o no genéticas, hipoplasia, enfermedad del tejido conectivo del colágeno de la piel, síndrome de Goltz, atrofoderma de Pasini y Pierini y queratosis pilar atrófica. Finalmente, con injertos de piel, quemaduras, pérdida de sustancias cutáneas de cualquier origen o úlceras de decúbito.

De esta manera, se propone compensar la atrofia de la dermis mediante un tratamiento que contiene la composición que incluye una fracción insaponificable y aceite de kril, que refuerza la actividad de las proteínas.

Puede producirse una alteración de la integración de la piel en diversos contextos. La piel puede sufrir daños durante cirugías, quemaduras, radiación, cortes, arañazos, fricción y presión. La gravedad de la lesión varía según determinados factores, tales como la extensión, profundidad y naturaleza. Con el fin de mantener las funciones esenciales de la piel, resulta muy importante repararla cuando se produce dicho suceso. La cicatrización de una lesión cutánea representa todos los procesos que conducen al cierre de la herida y a la recuperación funcional del tejido cutáneo. La piel cicatriza mediante regeneración o reepitelización; en otras

palabras, recupera su estructura y función originales. En el caso de que sea incapaz de responder a una lesión mediante la regeneración, la dermis se recupera mediante reparación; en otras palabras, el tejido de origen es sustituido por tejido conectivo no específico con, en consecuencia, la formación de una cicatriz menos funcional (por ejemplo con una resistencia mecánica más débil). Estos procesos implican diferentes poblaciones celulares, diferentes compartimientos celulares (epidermis y dermis), diversos mediadores y múltiples interacciones entre la totalidad de dichos elementos, variando el conjunto en función del tiempo.

Según otra variante ventajosa de la invención, la composición anteriormente indicada que incluye una fracción insaponificable en combinación con por lo menos aceite de kril puede utilizarse para tratar, proteger y prevenir lesiones de los tejidos conectivos, en particular la inflamación de los tejidos conectivos, especialmente la osteoartritis y/o la periodontopatía.

Según otro aspecto, la invención tiene como objeto la utilización de por lo menos una fracción insaponificable en combinación con por lo menos aceite de kril en una composición, especialmente cosmética, dermatológica, dietética o nutracéutica, como agente antiosteoartritis, agente antigingivitis, agente antiperiodontopatía para el cuidado de las encías, agente anticicatrización, agente antiestrías, agente antienvjecimiento, agente contra los problemas y molestias articulares, agente para mejorar la hidratación de los tejidos conectivos, especialmente el cartílago, el periodonto, la piel, las mucosas y/o los tegumentos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, aunque de manera no limitativa.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1: limpiador hidratante

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Agua purificada	c.s.p. 100%
Goma biosacárida	1% a 5%
Butilenglicol	1% a 5%
Oleodestilado de girasol	0,1% a 5%
Ácido hialurónico	0,1% a 5%
Conservantes	0% a 1%
Monohidrato de ácido cítrico	0% a 1%
Trometamina	0% a 1%

Ejemplo comparativo 2: limpiador antienvjecimiento

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Capriloilglicina	0% a 1%
Detergente de sosa	0% a 1%
Agente secuestrante	0% a 1%
Butilenglicol	1% a 5%
Oleodestilado de sésamo	0,1% a 5%
Extracto de <i>Boswellia serrata</i> rico en ácido boswéllico	0,1% a 5%
Conservantes	0% a 1%
Peg-32	1% a 5%
Peg-7 cocoato de palma	1% a 5%
Gluconato de cinc	0% a 1%
Ácido cítrico	0% a 1%
Agua purificada	c.s.p. 100%
Fragancia	0% a 1%
Poloxámero 184	1% a 5%

Ejemplo comparativo 3: Emulsión de agua en aceite reafirmante

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Isoparafina líquida	De 5% a 20%
Estearato de isocetilo	De 5% a 20%
Hidroxiestearato de Al-Mg	De 5% a 20%
Abil WE 09	De 1% a 5%
Glicerol	De 1% a 5%
Aceite de vaselina	De 1% a 5%
Óxido de cinc micronizado	De 1% a 5%
Butilenglicol	De 1% a 5%

Oleodestilado de maíz	De 0,1% a 5%
Extracto de cartílagos marinos ricos en glucosaminoglicanos	De 0,1% a 5%
Isononanoato de isononilo	De 1% a 5%
Cera de abeja	De 1% a 5%
Tartrato sódico	De 1% a 5%
Cloruro sódico	De 0% a 5%
Glicina	De 1% a 5%
Conservantes	De 0% a 1%
Colesterol	De 0% a 1%
Fitoesfingosina	De 0% a 1%
Ácido tartárico	De 0% a 1%
Agua purificada	c.s.p. 100%

Ejemplo 4: emulsión de aceite en agua rejuvenecedora

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Polideceno hidrogenado	De 5% a 20%
Gliestearato de laurilglucósido	De 1% a 5%
Carbonato de dicaprililo	De 1% a 5%
Glicerol	De 5% a 20%
Carbopol	De 0% a 1%
Goma xantana	De 0% a 1%
Aceite de kril	De 0,1% a 5%
Extracto de carotenoide de <i>Curcuma longa</i>	De 0,1% a 5%
Detergente de sosa	De 0% a 1%
Conservantes	De 0% a 1%
Ácido cítrico	De 0% a 1%
Agua purificada	C.s.p. 100%

5 Ejemplo comparativo 5: aceite para molestias articulares

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Solubilizador	De 0% a 1%
Aceite de almendras dulces	De 5% a 20%
Caprato de caprilato/copra	c.s.p. 100%
ACEite de macadamia refinado	De 5% a 20%
Caprilo caprato de glicerol	De 5% a 20%
Alfa-bisabolol natural	De 0% a 1%
Alfa-acoferol	De 0% a 1%
Insaponificable de aguacate y soja	De 0,1% a 5%
Extracto de aguacate y soja rico en insaponificables	De 0,1% a 5%
Extracto de polifenol de mangostán	De 0,1% a 5%
Conservante	De 0% a 1%
Éster	De 0% a 1%

Ejemplo comparativo 6: leche antiestrías

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Aceite de almendras dulces	De 1% a 5%
Aceite de maíz	De 1% a 5%
Ácido esteárico	De 1% a 5%
Alcohol cetílico C16 C18	De 0% a 1%
Agente antiespumante 70414	De 0% a 1%
Alcohol láurico 11oe	De 1% a 5%
Monolaurato de PEG 300	De 0% a 1%
Monooleato de glicerol	De 0% a 1%
Monoestearato de glicerol	De 1% a 5%
Oleaodestilado de altramuz	De 0,1% a 5%
Extracto de té verde rico en catequinas	De 0,1% a 5%
Conservantes	De 0% a 1%
Ácido cítrico	De 0% a 1%
Citrato trisódico	De 0% a 1%
Agua purificada	c.s.p. 100%

Fragancia	De 0% a 1%
Aceite de cacahuete	De 1% a 5%
Aceite de nuez de palma hidrogenado	De 1% a 5%

Ejemplo comparativo 7: espuma bienestar

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Agua purificada	c.s.p. 100%
Lauroanfoacetato	De 5% a 20%
Cocoglucósido	De 5% a 20%
Surfactante 1	De 5% a 20%
Surfactante 2	De 5% a 20%
Diestearato de PEG 6000	De 1% a 5%
Conservantes	De 1% a 5%
Oleodestilado de altramuz	De 0,1% a 5%
Aceite de <i>Echium</i>	De 0,1% a 5%
Extracto de manzanilla	De 1% a 5%
Monohidrato de ácido cítrico	De 0% a 1%
Agente secuestrante	De 0% a 1%
Fragancia	De 0% a 1%
Detergente de sosa	De 0% a 1%

5 **Ejemplo comparativo 8: aerosol reparador**

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Agua purificada	c.s.p. 100%
Fosfato de trilaureth-4	De 1% a 5%
Carbonato de dicaprililo	De 1% a 5%
Butilenglicol	De 1% a 5%
Éster de eritritilo	De 1% a 5%
Aceite de vaselina líquido	De 1% a 5%
Manteca de karité	De 0% a 1%
Aceite vegetal	De 0% a 1%
Conservantes	De 0% a 1%
Oleodestilado de girasol	De 0,1% a 5%
Extracto de <i>Rosa canina</i> rico en glucósidos de mono- y di-glicerol	De 0,1% a 5%
Detergente de sosa	De 0% a 1%
Fragancia	De 0% a 1%
Goma xantana	De 0% a 1%
Carbopol	De 0% a 1%
Agente secuestrante	De 0% a 1%
Ácido cítrico	De 0% a 1%

Ejemplo comparativo 9: fotoprotector en barra

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Aceite de ricino	c.s.p. 100%
Alcohol oleico	De 10% a 20%
Aceite de nuez de palma	De 10% a 20%
Poliglicerina-3-Cera de abeja	De 10% a 20%
Cera de Candelilla	De 10% a 20%
Hecarita	De 10% a 20%
Dióxido de titanio	De 0% a 5%
Oleodestilado de altramuz	De 0,1% a 5%
Aceite de Awara	De 0,1% a 5%
Manteca de karité	De 0% a 5%
Vitamina E	De 0% a 1%

10

Ejemplo comparativo 10: loción solar SPF 50+

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Agua purificada b4	c.s.p. 100%
Oxido de titanio	De 10% a 20%

Ciclopentasiloxano	De 5% a 15%
Palmitato de octilo	De 5% a 15%
Benzoato de alquilo C12-C15	De 5% a 10%
Pentanoato de decilo	De 5% a 10%
Óxido de cinc	De 5% a 10%
Glicerol	De 1% a 5%
Copolímero de PEG-45/dodecilglicol	De 1% a 5%
Oleodestilado de sésamo	De 0,1% a 5%
Extracto de levadura rico en vitamina B	De 0,1% a 5%
Cloruro sódico	De 1% a 5%
Palmitato de dextrina	De 1% a 2%
Vitamina E	De 0% a 2%
Conservantes	De 0% a 2%
Hidroxipropil guar	De 0% a 1%
Aloe vera	De 0% a 1%
Detergente de sosa	De 0% a 1%
EDTA 2 Na	De 0% a 1%
Gluconato de cinc	De 0% a 1%

Ejemplo comparativo 11: aerosol solar SPF 50+

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Caprilo caprato de glicerol	De 5% a 20%
Ciclopentasiloxano	De 10% a 20%
Carbonato de dicaprililo	De 5% a 20%
Tinosorb S	De 1% a 10%
Óxido de titanio 100	De 10% a 20%
Hecarita	De 0% a 5%
Alfa-acoferol	De 0% a 2%
Gliestearato de laurilglucósido	De 0% a 10%
Agua purificada B4	c.s.p. 100%
Ácido cítrico	De 0% a 2%
Pentilenglicol	De 0% a 5%
Glicerol	De 0% a 5%
Goma xantana	De 0% a 2%
Oleodestilado de girasol	De 0,1% a 5%
Extracto de café verde rico en ácidos clorogénicos	De 0,1% a 5%
Aloe vera	De 0% a 1%
Gluconato de cinc	De 0% a 1%
Conservantes	De 0% a 2%
Tinosorb M	De 1% a 10%

5 Ejemplo comparativo 12: crema limpiadora rejuvenecedora de la piel

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Agua purificada	c.s.p. 100%
Arlatone	De 10% a 30%
Cocoglucósido	De 5% a 20%
Hidroxipropil guar	De 1% a 5%
Capriloilglicina	De 0% a 2%
Conservantes	De 0% a 2%
Fragancia	De 0% a 1%
Ácido cítrico	De 0% a 1%
PCA cinc	De 0% a 1%
Oleodestilado de altramuz	De 0,1% a 5%
Extracto de jengibre rico en gingerol y shogaol	De 0,1% a 5%

Ejemplo comparativo 13: emulsión antienvjecimiento efecto mate

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Estearato de PEG 40	De 1% a 5%
Glicerilestearato de PEG 5	De 1% a 5%
Cera ceresina	De 1% a 5%

Monoestearato de glicerol	De 1% a 5%
Estearato de sorbitán	De 0% a 2%
Alcohol cetílico	De 0% a 2%
Alcohol di-malato	De 5% a 20%
Vitamina E	De 0% a 1%
5-alfa-Avocuta	De 1% a 5%
Oleodestilado de sésamo	De 0,1% a 5%
Butilenglicol	De 1% a 5%
Extracto de bayas de goji rico en oligosacáridos	De 0,1% a 5%
Pirocalamina	De 0% a 1%
Conservantes	De 0% a 1%
Glicerol	De 1% a 10%
Goma xantana	De 0% a 1%
PCA cinc	De 0% a 2%
Almidón de arroz	De 1% a 5%
Nilón 6	De 0% a 2%
Gel de poliacrilamida	De 1% a 5%
Vitamina B6	De 0% a 1%
Fragancia	De 0% a 1%
Agua purificada	c.s.p. 100%

Ejemplo comparativo 14: emulsión suavizante e hidratante

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Isononanoato de isononilo	De 1% a 10%
Estearato de isocetilo	De 1% a 10%
Estearato de PEG 40	De 1% a 5%
Gliceril-estearato de PEG 5	De 1% a 5%
Conservantes	De 0% a 1%
Alcohol cetílico C16 C18	De 0% a 2%
Polímero PPG/SMDI	De 0% a 1%
Ácido salicílico	De 0% a 2%
Gel escualeno	De 0% a 2%
Éter dioctílico	De 1% a 10%
Alcohol di-malato	De 1% a 10%
Extracto de girasol	De 1% a 10%
Trometamina	De 1% a 5%
Butilenglicol	De 1% a 10%
Citrato trisódico	De 0% a 1%
Goma de <i>Sclerotium</i>	De 0% a 1%
Almidón de arroz	De 1% a 10%
Gel de poliacrilamida	De 0% a 1%
Vitamina	De 0% a 2%
Glicina	De 0% a 2%
Fragancia	De 0% a 1%
Vitamina E	De 0% a 2%
Ácido cítrico	De 0% a 1%
Insaponificables de aguacate y soja	De 0,1% a 5%
Ácido hialurónico	De 0,1% a 5%
Agua purificada	c.s.p. 100%

5 Ejemplo comparativo 15: exfoliante rejuvenecedor para la piel

Materia prima/Nombre comercial	% (en peso respecto al peso total)
Arlatone DUO	De 5% a 20%
Agente exfoliante	De 1% a 10%
Goma de <i>Sclerotium</i>	De 1% a 10%
Conservantes	De 0% a 1%
Capriloilglicina	De 0% a 1%
Soda	De 0% a 1%
Oleodestilado de maíz	De 0,1% a 5%
Extracto de pimienta rico en capsaicina	De 0,1% a 5%

Agente secuestrante	De 0% a 1%
Ácido cítrico	De 0% a 1%
Agua purificada	c.s.p. 100%
Fragancia	De 0% a 1%

Ejemplo 16: cápsula para las molestias articulares

- 5 • Oleodestilado de colza 170 mg
- Aceite de vitamina K2 30 mg
- Aceite de kril 300 mg
- Aceite de harefa 10 mg
- Vitamina E
- Cera de abeja
- 10 • Lecitina de soja
- Gelatina dietética
- Glicerina c.s.p. 1 cápsula blanda

La presente composición puede administrarse en 2 a 4 cápsulas de 760 mg al día.

15

Ejemplo 17: cápsula de gel para molestias articulares

- Insaponificables de aguacate/soja 600 mg
- Coenzima Q10 30 mg
- 20 • Aceite de pescado 300 mg
- Aceite de kril 100 mg
- Vitamina E
- Cera de abeja
- Lecitina de soja
- 25 • Gelatina dietética
- Glicerina c.s.p. 1 cápsula de gel

Ejemplo 18: cápsula de gel para molestias articulares

- 30 • Isoflavonas de soja y trébol 300 mg
- Polifenol de té verde/uva o pino 30 mg
- Aceite de algas pardas 300 mg
- Aceite de kril 100 mg
- Vitamina E
- 35 • Cera de abeja
- Lecitina de soja
- Gelatina dietética
- Glicerina c.s.p. 1 cápsula de gel

Ejemplo comparativo 19: cápsula de gel para el bienestar articular

- *Harpagophytum* 300 mg
- Nanodispersión de oro 30 mg
- Aceite de avellana 300 mg
- 45 • Curcumina 100 mg
- Lignano 100 mg
- Cera de abeja
- Lecitina de soja
- Gelatina dietética
- 50 • Glicerina c.s.p. 1 cápsula de gel

Ejemplo 20: cápsula de gel para el bienestar articular

- 55 • Insaponificables de aguacate y soja 600 mg
- Ácido hialurónico 30 mg

- Diacereína o extracto de ruibarbo 300 mg
- Aceite de kril 100 mg
- Vitamina E
- Cera de abeja
- 5 • Lecitina de soja c.s.p. 1 cápsula de gel

Ejemplo comparativo 21: cápsula de gel antiartrosis

- 10 • Insaponificables de aguacate y palma 300 mg
- Antiinflamatorios no esteroideos 30 mg
- Extracto de *Morinda citrifolia* 300 mg
- Extracto de altramuz 100 mg
- Vitamina E
- Cera de abeja
- 15 • Lecitina de soja
- Glicerina c.s.p. 1 cápsula de gel

Ejemplo comparativo 22: cápsula de gel antiartrosis

- 20 • Insaponificables de aguacate y soja 300 mg
- Melatonina 30 mg
- Gugulípido 300 mg
- *Perna canaliculus* 100 mg
- Resveratrol 5 mg
- 25 • Metil sulfonilmetano 50 mg
- S-adenosil metionina 100 mg
- Cera de abeja
- Lecitina de soja
- Glicerina c.s.p. 1 cápsula de gel

Ejemplo comparativo 23: cápsula de gel antiartrosis

- 30 • Insaponificables de aguacate y soja 300 mg
- Ranelato de estroncio 30 mg
- 35 • Cera de abeja
- Lecitina de soja
- Glicerina c.s.p. 1 cápsula de gel

Ejemplo comparativo 24: cápsula de gel antiartrosis

- 40 • Insaponificables de aguacate y soja 300 mg
- Partenólido 30 mg
- Bifosfonato 50 mg
- Cera de abeja
- 45 • Lecitina de soja
- Glicerina c.s.p. 1 cápsula de gel

Ejemplo comparativo 25: cápsula de gel antiartrosis

- 50 • Insaponificables de aguacate y soja 50 mg
- Fitoecdisona 10 mg
- Xianlinggbuao 5 mg
- Primorina 10 mg
- Extracto de *Garcinia cola* 5 mg
- 55 • Extracto de *Whithania somnifera* 5 mg
- Extracto de *Phellodendron* 5 mg
- Extracto de *Clematis manshurica* 5 mg
- Extracto de jengibre 10 mg
- Extracto de *Centella asiatica* 10 mg

- Extracto de *Alpinia galanga* 10 mg
- Pentosán sulfato de calcio 10 mg
- Extracto de *Ecklonia cava* 5 mg
- Ácido linoleico y linolénico 100 mg
- 5 • Cisteína 1 mg
- Fullerenos 10 mg
- Flavonoides de *Citrus* 5 mg
- Sales minerales 15 mg
- Extracto de corteza de sauce 5 mg
- 10 • Extracto de *Opuntia ficus-indica* (polisacáridos) 100 mg
- Manosamina 25 mg
- Cera de abeja
- Lecitina de soja
- Glicerina c.s.p. 1 cápsula de gel

15

Ejemplo comparativo 26: cápsula de hidratación cutánea

- Oleodestilado de girasol 30 mg
- Aceite de cereales rico en ceramidas y lípidos polares 300 mg
- 20 • Aceite de altramuz 50 mg

- Vitamina E c.s.p. 100% de la cantidad diaria recomendada (RDA, por sus siglas en inglés)

- Vitamina C c.s.p. 50% de la RDA
- 25 • Cera de abeja
- Lecitina de soja
- Gelatina dietética
- Glicerina c.s.p. 1 cápsula blanda

25

30 La presente composición puede administrarse en 4 a 6 cápsulas de 500 mg al día.

Ejemplo comparativo 27: comprimidos para la belleza de los tegumentos

- Oleodestilado de sésamo 25 mg
- 35 • Extractos de cereales (maíz, trigo sarraceno, mijo y espelta) ricos en aminoácidos azufrados 200 mg

- Vitamina C c.s.p. 50% de la RDA
- Glucosaminoglicanos de cartílagos de pescado 200 mg
- 40 • Glucidex IT 19 (agente de compresión) c.s.p. 1 comprimido de 800 mg

35

La presente composición puede administrarse en 5 a 8 comprimidos al día.

Ejemplo comparativo 28: comprimido antienvjecimiento cutáneo

- Oleodestilado de colza 200 mg
- Extractos de cereales (maíz, trigo sarraceno, mijo y espelta) ricos en aminoácidos azufrados 200 mg
- 50 • Zn en forma de quelato c.s.p. 100% de la RDA
- Vitamina C c.s.p. 50% de la RDA
- Glucosaminoglicanos de cartílagos de pescado 200 mg

- Saborizante de frutas (citrus y frutos rojos), acesulfamo de potasio, Glucidex IT 19 (agente de compresión) c.s.p. 1 comprimido de 2.000 mg
- 55

45

50

55

La presente composición puede administrarse una vez al día.

Ejemplo comparativo 29: comprimido antienvjecimiento cutáneo

- Oleodestilado de palma 200 mg
- 5 • Extractos de cereales (maíz, trigo sarraceno, mijo y espelta) ricos en aminoácidos azufrados 200 mg
- Zn en forma de quelato c.s.p. 100% de la RDA
- Vitamina C c.s.p. 50% de la RDA
- Glucosaminoglicanos de cartílagos de pescado 200 mg
- 10 • Ácido hialurónico 200 mg
- Saborizante de frutas (citrus y frutos rojos), acesulfamo de potasio, Glucidex IT 19 (agente de compresión) c.s.p. 1 comprimido de 2.000 mg

15 Ejemplo comparativo 30: barra en polvo - rejuvenecedor de la piel

- Oleodestilado de altramuz 100 mg
- Extracto de té rico en polifenoles 100 mg
- Extracto de uva rico en complejos proantocianidinas oligoméricas (CPO) 50 mg
- 20 • Beta-glucanos de origen vegetal 100 mg
- Goma xantana 1 mg
- Ascorbato sódico 0.3 mg
- Maltodextrina c.s.p. 5 g

25 La presente composición puede administrarse 2 veces al día.

Ejemplo comparativo 31: barra en polvo para molestias articulares

- Insaponificable de aguacate/soja 100 mg
- 30 • Extracto de *Centella asiatica* 100 mg
- Magnesio, selenio y manganeso c.s.p. 100% de la RDA
- Goma xantana 1 mg
- Ascorbato sódico 0,3 mg
- Maltodextrina c.s.p. 5 g

35 La presente composición puede administrarse 2 veces al día.

Ejemplo comparativo 32: barra de cereales con sabor a chocolate antienvjecimiento

- Oleodestilado de sésamo 200 mg
- Licopeno 6 mg
- Astaxantina 4 mg
- Fucoxantina 4 mg
- Luteína microencapsulada 4 mg
- 45 • Tocotrienol microencapsulado c.s.p. 100% de la RDA de vitamina E
- Chocolate negro, oligofructosa, azúcar, jarabe de fructosa, cacao magro en polvo desgrasado, cereales crujientes, leche desnatada en polvo, almendras, glicerol, sorbitol, aceites vegetales, jarabe de glucosa, saborizante, leche condensada edulcorada, lecitina de soja, mono- y di-glicéridos de ácidos grasos, jarabe caramelizado, maltodextrina, sal, sorbato de potasio, alfa-tocoferol c.s.p. barra de 150 g.
- 50

La presente composición puede administrarse una vez al día

Ejemplo comparativo 33: barra de cereales sabor vainilla rejuvenecedora de la piel cereal

- Oleodestilado de girasol 200 mg
- Extractos de cereales (maíz, trigo sarraceno, mijo y espelta) ricos en aminoácidos azufrados 200 mg
- 60 • Glucosaminoglicanos de cartílagos de pescado 200 mg
- Extracto de té verde rico en polifenoles 200 mg

- Oligofruktosa, azúcar, jarabe de fruktosa, cereales crujientes, leche desnatada en polvos, almendras, glicerol, sorbitol, aceites vegetales, jarabe de glucosa, saborizante, leche condensada edulcorada, lecitina de soja, mono- y di-glicéridos de ácidos grasos, jarabe caramelizado, maltodextrina, sal, sorbato de potasio, alfa-tocoferol c.s.p. barra de 150 g.

La presente composición puede administrarse una vez al día

Ejemplo comparativo 34: bebida láctea con sabor praliné para molestias articulares

- Insaponificable de aguacate/soja 300 mg
- Extracto de té verde rico en polifenoles 100 mg.
- Vitaminas del grupo B (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12) c.s.p. 100% de la RDA
- Zn, Mg, Se c.s.p. 100% de la RDA
- Leche desnatada en polvo, saborizante, fruktosa, clara de huevo, avellanas, azúcar, caramelo, beta-caroteno, goma xantana, aspartamo, acesulfamo de potasio, lecitina de soja y maltodextrina c.s.p. paquete de 130 g.

La presente composición puede administrarse una vez al día

Ejemplo comparativo 35: chicle o comprimido masticable de sabor menta para el cuidado de las encías

- Sorbitol 141 mg
- Xilitol 50 mg
- Manitol 200 mg
- Aspartamo 10 mg
- Acesulfamo K 5 mg
- Sucralosa 20 mg
- Goma base 500 mg
- Talco 8 mg
- Estearato de magnesio 5 mg
- Oleodestilado de altramuz 50 mg
- Extracto de té verde 200 mg
- Extracto de arándanos 120 mg
- Goma arábiga 5 mg
- Almidón modificado 3 mg
- Lecitina de soja 3 mg
- Colorante c.s.p. color seleccionado

La presente composición puede administrarse 3 veces al día después de cada comida.

Ejemplo comparativo 36: aerosol oral para gingivitis

- Etanol 1 a 5 g
- Glicerina 1 a 10 g
- Sacarinato sódico 0,1 a 1 g
- Insaponificable de aguacate y soja 0,1 a 5 g
- Extracto de té verde rico en catequinas 0,1 a 5 g
- Sorbato de potasio 0 a 2 g
- Cremophor RH-40 1 a 5 g
- Aroma 0,5 a 3 g
- Gluconato de clorhexidina 0,1 a 1 g
- Ácido cítrico 0 a 1 g
- Agua purificada c.s.p. 100 g

Ejemplo comparativo 37: protocolo de evaluación de la actividad

Se extrajeron secciones delgadas de cartílago de pacientes que sufrían de osteoartritis, evitando la capa calcificada. Se lavaron varias veces en medio DMEM que contenía HEPES, penicilina y estreptomina. A continuación, las secciones de cartílago se cortaron en fragmentos pequeños de unos cuantos milímetros cúbicos.

A continuación, se aislaron condrocitos de la matriz extracelular mediante una sucesión de digestiones enzimáticas. Los fragmentos de cartílago se incubaron a 37°C bajo agitación constante en el medio básico con, sucesivamente, hialuronidasa, pronasa E y finalmente con colagenasa clostridial.

A continuación, las células se filtraron a través de una membrana de nilón de 70 µm, se lavaron con DMEM y se contaron utilizando una placa de Neubauer. En este punto, la viabilidad celular estimada mediante la prueba de exclusión con azul tripán era superior a 95%.

Las células se cultivaron en placas de 12 pocillos. El medio de cultivo estaba compuesto de medio básico enriquecido con suero de feto bovino al 10%. Tras 3 días, los condrocitos eran bastante adherentes y confluyentes y seguidamente las células se enjuagaron con PBS y se cultivaron durante 24 h en medio básico complementado con ácido ascórbico, ITS + prolina y glutamina. Los condrocitos seguidamente se cultivaron durante 48 h en el mismo medio en presencia o en ausencia de 10 µg/ml de composición 1, 2, 3 o 4 o combinaciones de dichas combinaciones (2+4 y 1+3).

Los cultivos se prepararon en presencia o en ausencia de 10^{-11} M de IL-1β humana recombinante.

Los cultivos se mantuvieron a 37°C en una atmósfera de 95% aire y 5% CO₂. Al final del periodo de incubación, se extrajo el medio de cultivo y se almacenó a -20°C hasta el análisis. Al final del cultivo, los condrocitos se enjuagaron con PBS y después se desengancharon de su soporte de cultivo mediante el tratamiento con tripsina, se recuperaron mediante centrifugación y finalmente se lavaron con tampón TRIS 0,05 M, pH 7,4, y después se disociaron con ultrasonidos a 4°C.

Se cuantificó el ácido desoxirribonucleico (ADN) según la técnica de Labarca y Paigen (Labarca C. y Paigen K., A simple, rapid, and sensitive DNA assay procedure, Anal. Biochem. 102:344-52, 1980). Dicho método se basa en el principio de la fluorescencia emitida por un reactivo, el bis-bencimidazol, que se une al ADN. La técnica se aplicó directamente a los extractos celulares. La curva de referencia se preparó a partir de ADN placentario humano. A continuación, se prepararon diluciones adecuadas con el fin de obtener disoluciones de concentraciones crecientes de ADN (0, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10 y 20 µg/ml). A continuación, la disolución de bis-bencimidazol se añadió a los extractos celulares o a las disoluciones de referencia. Tras 1 h de incubación, las muestras se leyeron con un fluorímetro utilizando una longitud de onda de excitación de 356 nm y una longitud de onda de emisión de 458 nm.

Se sometió a ensayo IL-6 en el medio de cultivo mediante EASIA (inmunoensayo enzimático de sensibilidad amplificada en fase sólida). Estos ensayos se basan en un sistema oligoclonal que comprende dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra diferentes epítomos de la molécula sometida a ensayo. El antígeno reacciona con los anticuerpos fijados sobre el fondo de una placa de 96 pocillos y con anticuerpos acoplados con biotina. Tras un periodo de incubación que permite la formación de complejos de anticuerpo-antígeno-anticuerpo biotinilados, las placas se lavaron con tampón de lavado (TWEEN-20/HEPES). Se añadió una disolución de estreptavidina-peroxidasa y se incubó durante 30 minutos. La placa se lavó nuevamente y los anticuerpos unidos al antígeno se revelaron mediante la adición de una disolución de tetrametilbencidina (TMB) y H₂O₂. Tras 30 minutos de incubación, la reacción se desactivó mediante la adición de H₂SO₄ 1,8 N y se leyó la absorbancia a 450 nm.

El PGE₂ presente en el medio de cultivo se sometió a ensayo mediante un radioinmunoensayo (RIA). El antisuero policlonal, obtenido de conejos, no presenta reacción cruzada con otros prostanoides (TxB₂, 6-ceto-PGF-1α, PGA₂) o con ácidos grasos (ácidos araquidónico, linoleico y oleico). El trazador (³H-PGE₂) se solubilizó en acetonitrilo y se diluyó con el fin de obtener 10.00 cpm/100 µl. El tampón de incubación consistía en TRIS 0,01 M, 500 mg/l de azida (NaN₃), 9 g/l de NaCl y 1 g/l de gelatina. El volumen de incubación estaba compuesto de trazador (±10.000 cpm), antisuero y la preparación de referencia o la muestra. La curva de referencia se obtuvo mediante dilución de una disolución de PGE₂ con el fin de obtener una serie de concentraciones comprendida entre 19 y 5.000 pg/ml. Tras 48 h de incubación a 4°C, la fracción libre de antígeno se separó de los complejos de antígeno-anticuerpo mediante la adición de una disolución de carbón al 0,5% y dextrano T70 al 0,5%. Tras 15 minutos de incubación a 4°C, los tubos con muestra se centrifugaron durante 20 minutos a 3.300 rpm a 4°C. Se recuperó el sobrenadante, se mezcló con líquido de centelleo y se realizó un recuento en un medidor β. Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo eran de 6% y 10%, respectivamente. El límite de detección era de 19 pg/ml.

Se calculó la media (X) y la desviación estándar para cada condición de cultivo. Las medias obtenidas se obtuvieron utilizando la prueba t de Student.

Ejemplo comparativo 36a: efecto de una composición que incluye un concentrado de colza en combinación con una composición que comprende vitamina K2, medido a partir de la producción de prostaglandina E₂

5 Se midió la producción de PGE₂ de los condrocitos de artrosis basándose en el protocolo descrito anteriormente.

Bajo condiciones basales, los condrocitos produjeron 9±4 pg de PGE₂ por cada µg de ADN tras 48 h de cultivo.

10 En el caso de que el medio de cultivo incluyese 10 µg/ml de una composición que comprendía un concentrado de colza (composición 2), o en el caso de que incluyese 10 µg/ml de una composición que comprendía vitamina K2 (composición 4), la cantidad de PGE₂ producida se mantenía constante.

15 Por otra parte, en el caso de que el medio de cultivo incluyese 10 µg/ml de una composición que comprendía concentrado de colza (composición 2) y 10 µg/ml de una composición que comprendía vitamina K2 (composición 4), la cantidad de PGE₂ producida se redujo en 76%, p<0,05.

20 Debido a que la producción de PGE₂ se relaciona con el grado de inflamación de los tejidos conectivos, el presente ejemplo demuestra claramente un efecto antiinflamatorio de la composición inventiva.

Ejemplo 36b: efecto de una composición que incluye 1/3 de aceite de aguacate, 2/3 de insaponificable total de soja en combinación con una composición que comprende aceite de kril, medido mediante la medición de interleuquina-6 (IL-6)

25 Se midió la producción de IL-6 por los condrocitos de artrosis basándose en el protocolo descrito anteriormente.

Bajo condiciones basales, la producción de IL-6 era inferior al límite de detección del ensayo. En presencia de IL-1β, dicha producción era de 23,335 ± 1,529 pg/µg de ADN de IL-6.

30 En el caso de que el medio de cultivo incluyese 10 µg/ml de una composición que comprendía 1/3 de aceite de aguacate y 2/3 de insaponificable total de soja (composición 1) o en el caso de que incluyese 10 µg/ml de una composición que comprendía aceite de kril (composición 3), la producción de IL-6 por los condrocitos se mantenía constante.

35 Sin embargo, en el caso de que el medio de cultivo incluyese 10 µg/ml de una composición que comprendía 1/3 de aceite de aguacate y 2/3 de insaponificable total de soja (composición 1) y 10 µg/ml de una composición que comprendía aceite de kril (composición 3), se observó una reducción de 15% (p<0,05) de la producción de IL-6 por los condrocitos.

40 Debido a que la producción de IL-6 se relaciona con el grado de inflamación de los tejidos conectivos, el presente ejemplo demuestra claramente un efecto antiinflamatorio de la composición inventiva.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que incluye por lo menos un insaponificable total o por lo menos un oleodestilado en combinación con por lo menos aceite de kril, caracterizada por que el oleodestilado es un aceite concentrado en el insaponificable con un contenido de por lo menos cinco veces, más particularmente por lo menos ocho veces, o por lo menos diez veces mayor en el insaponificable que el aceite o la sustancia grasa del/de la que procede.
- 10 2. Composición según la reivindicación 2, caracterizada por que el aceite del que procede el insaponificable o el oleodestilado es un aceite vegetal, seleccionado principalmente de entre aceites de aguacate, colza, maíz, girasol, sésamo, altramuz, soja y/o aguacate, principalmente de entre aguacate y/o soja.
- 15 3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada por que incluye por lo menos un insaponificable total de aguacate, colza, maíz, girasol, sésamo, altramuz, soja y/o aguacate, en particular de aguacate y soja, que incluye muy particularmente los insaponificables totales de aguacate y soja.
- 20 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el contenido de insaponificable total o del oleodestilado está comprendido entre 0,01% y 20% en peso, principalmente entre 0,05% y 15% en peso, en particular de entre 0,1% y 5% en peso en comparación con el peso total de la composición.
- 25 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que incluye por lo menos un insaponificable total de aguacate y soja con por lo menos aceite de kril.
- 30 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que incluye por lo menos un oleodestilado seleccionado de entre aguacate, soja, aguacate y soja, maíz, colza, palma y girasol, con por lo menos aceite de kril.
- 35 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que es una composición dietética o nutracéutica, un alimento, un cosmético o una composición farmacéutica o dermatológica.
- 40 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que el contenido de aceite de kril está comprendido entre 0,01% y 50% en peso, principalmente entre 0,1% y 35% en peso, en particular entre 0,5% y 25% en peso, más particularmente entre 1% y 25%, todavía más particularmente entre 2% y 15%, o entre 3% y 10% en peso en comparación con el peso total de la composición.
- 45 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que está adaptada a la administración tópica e incluye cremas, emulsiones, leches, pomadas, lociones, aceites, disoluciones acuosas o hidroalcohólicas o glicólicas, polvos, parches, aerosoles y barras.
- 50 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que está adaptada para la administración oral y está prevista principalmente en forma de cápsulas de gel o cápsulas de gelatina blanda o a base de plantas, polvos, comprimidos, principalmente para tragar o masticar, o efervescente, o para la administración mediante inyección.
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la utilización para prevenir o tratar la osteoartritis o la periodontopatía.
12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la utilización en la prevención o el tratamiento de las reacciones o patologías debidas a la inflamación o la irritación de la piel y/o las mucosas.
13. Método de tratamiento cosmético, que comprende la administración de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.