

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 883**

51 Int. Cl.:

A61K 8/43	(2006.01) A61K 8/46	(2006.01)
A61K 8/58	(2006.01) A61Q 3/00	(2006.01)
A61K 8/67	(2006.01) A61K 8/97	(2007.01)
A23L 33/12	(2006.01)	
A61K 8/27	(2006.01)	
A61K 8/31	(2006.01)	
A61Q 3/02	(2006.01)	
A61K 8/92	(2006.01)	
A61K 8/44	(2006.01)	
A61K 8/36	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2014 PCT/IB2014/061247**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14181259**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2014 E 14726426 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2994092**

54 Título: **Asociación de agentes activos para una administración por vía oral para mejorar la calidad de las uñas**

30 Prioridad:
07.05.2013 FR 1354190

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2019

73 Titular/es:
**NUTRICOS TECHNOLOGIES (100.0%)
41 rue Martre
92117 Clichy Cedex, FR**

72 Inventor/es:
**MAHE, YANN;
BRU, CAROLE;
PICCARDI, NATHALIE y
GUENICHE, AUDREY**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 716 883 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Asociación de agentes activos para una administración por vía oral para mejorar la calidad de las uñas

5 La presente invención se refiere al campo de los productos cosméticos, para la administración por vía oral, destinados al cuidado de las uñas.

10 En particular, la presente invención tiene como objetivo proponer unas asociaciones de agentes activos útiles para mejorar la calidad de las uñas, disminuir y/o evitar sus defectos estéticos, y/o mejorar el aspecto estético general de las uñas.

Más particularmente, la presente invención tiene como objetivo proponer unas asociaciones de agentes activos aptos para mejorar la microvascularización de las uñas.

15 Como aparecerá a continuación, es más particularmente una cuestión dentro del ámbito de la presente invención la mejora de la calidad de las uñas y de su aspecto estético general, especialmente en los individuos pre-hipertensos.

20 Una uña o placa ungueal es una lámina córnea flexible, lisa y translúcida, que forma una excrecencia superficial de la piel, constituida por unos queratinocitos y una matriz muy densa y homogénea de queratina. Esta última mantiene soldadas entre sí las células, y confiere a la uña su resistencia, su dureza, su solidez y su flexibilidad. La uña está recubierta de una funda epidérmica, o matriz.

25 En el plano morfológico, una uña está constituida de una parte dorsal, de una parte intermedia, de una parte ventral, de una matriz proximal, de una matriz intermedia, de una lúnula, y del lecho de la uña. El 80% del grosor de una uña se produce por la matriz proximal, y el 20% de su grosor se produce por la matriz intermedia y el lecho de la uña. La parte dorsal está constituida de queratina dura, la parte intermedia es la más gruesa y está formada de queratina medianamente dura, y la parte ventral está constituida de queratina blanda.

30 La red microvascular de las uñas es particularmente densa y especializada. La uña se basa en una red microvascular en bucles, más o menos estiradas según la localización anatómica de la uña, y constituye así una zona de intercambios preferida para la aportación de nutrientes a las uñas a través de la red sanguínea.

35 En el plano de su constitución química, una uña contiene agua, lípidos, mucopolisacáridos y minerales, tales como el sodio, el potasio, el hierro, el calcio, el zinc o el silicio, y unas proteínas queratínicas.

La calidad general de las uñas, así como su aspecto estético general, dependen especialmente de su constitución química, en particular de su contenido de agua, en lípidos y en fosfolípidos. La aportación de nutrientes a nivel de las uñas es también un factor importante en la modificación de su calidad.

40 Los inventores han demostrado recientemente que existe una relación estadística significativa entre la población pre-hipertensa y la calidad de las uñas. En efecto, se ha observado que el estado de pre-hipertensión predispone significativamente a una peor calidad de las uñas, especialmente a su deslaminación y a su rotura prematura.

45 Los individuos pre-hipertensos presentan, en efecto, una disminución de la funcionalidad de la red microvascular de las uñas. Así, las uñas de estos individuos, menos vascularizadas y por lo tanto menos irrigadas, y, en consecuencia, peor alimentadas, se ven afectadas en su calidad así como en su aspecto estético general.

50 La pre-hipertensión se define como la parte alta del intervalo de normalidad de la tensión arterial, denominándose un individuo que se encuentra en este intervalo como "normotenso". Así, un individuo pre-hipertenso no está enfermo. Se sitúa por lo tanto fuera del campo patológico que puede representar, por ejemplo, la hipertensión.

Un individuo pre-hipertenso se define como teniendo una presión sanguínea sistólica que va de 120 a 139 mmHg o una presión sanguínea diastólica que va de 80 a 89 mmHg.

55 En la actualidad, las principales soluciones propuestas en el campo de la calidad de las uñas se basan en la utilización de esmaltes de uñas, de agentes activos hidratantes en los productos de cuidado de las manos, o de un refuerzo químico de la uña. Esta última solución se apoya sobre la utilización de agentes endurecedores para uñas, tal como el formaldehído al 1-2%, que genera unas uniones cruzadas en la queratina. Sin embargo, un uso frecuente de estos productos puede provocar demasiadas uniones cruzadas, favoreciendo paradójicamente la fragilidad de las uñas.

60 Unos implantes provisionales, tales como uñas postizas, también se han propuesto en el campo de la calidad de las uñas, pero tienen como principal objetivo ocultar la mala calidad de las uñas en lugar de impedir la y/o restaurar su calidad. En un plano cosmético, existe por lo tanto una necesidad para ser capaz de disminuir o evitar las diferentes alteraciones estéticas susceptibles de afectar a las uñas, especialmente en los individuos pre-hipertensos, y así

mejorar la calidad de las uñas y su aspecto estético general, y por lo tanto el aspecto estético de los dedos, de las manos y/o de los pies.

5 La metaloproteína 9 (MMP-9) es una proteasa inducible y ubicua capaz de degradar el colágeno y la elastina, cuyo papel en la alteración de la elasticidad vascular en relación con la pre-hipertensión se ha puesto en evidencia (Yasmin Sharon Wallace *et al.* Arterioscler Thromb Vase Biol. 2005). Así, se ha establecido una relación directa entre un aumento de los porcentajes circulantes de MMP-9 y la pre-hipertensión. En efecto, la MMP-9 es un contribuidor importante al establecimiento de una pérdida de elasticidad de las paredes vasculares, a la distensión anormal de los vasos, y, en consecuencia, al desarrollo o al mantenimiento de un estado de pre-hipertensión.

10 Esta proteasa interviene así en la alteración de la microvascularidad de las uñas en los individuos pre-hipertensos.

15 Destaca por lo tanto que la MMP-9 sería una diana potencial para actuar eficazmente sobre la totalidad y la calidad de la red microvascular de las uñas.

La caracterización de agentes activos, incluso de una asociación de agentes activos, aptos para inhibir la actividad de la MMP-9 permitiría así reforzar o restaurar la red microvascular de las uñas, especialmente en el caso de individuos pre-hipertensos, que permite así mejorar o mantener la calidad de las uñas y su aspectos estético general.

20 La presente invención tiene más precisamente como objetivo responder a esta necesidad.

25 Los inventores han descubierto así que una asociación que comprende al menos el ácido petroselínico y un componente adicional seleccionado entre la taurina, la arginina, la cisteína, el zinc, y una de sus sales, el licopeno y el zinc, en particular las sales de Zn (II), y preferentemente complejadas por uno o varios (poli)hidroxiácidos, tales como el gluconato de zinc, resulta, de manera sorprendente, activa para inhibir la MMP-9.

30 La eficacia de esta asociación es tanto más sorprendente en tanto que el ácido petroselínico, utilizado en una forma aislada, no manifiesta ninguna actividad inhibidora frente a MMP-9, como se desprende de la parte experimental siguiente.

35 Por el contrario, el ácido petroselínico ya se conoce por su eficacia para diferentes aplicaciones, tales como la hidratación de la piel seca en el documento EP 0 709 084 o el tratamiento de la caspa y de los picores del cuero cabelludo en el documento EP 0 116 439.

Como se ilustra en los ejemplos del presente documento, los inventores han constatado en efecto que una asociación de agentes activos conforme a la invención resulta apta para inhibir de manera sinérgica el nivel basal de síntesis y/o de liberación de la MMP-9 por unos queratinocitos.

40 Más precisamente, una asociación de agentes activos según la invención permite mejorar eficazmente la microvascularidad de las uñas, mejorar la calidad de las uñas, así como su aspecto estético general, incluso el aspecto estético general de los dedos, de las manos y/o de los pies.

45 La presente invención propone en particular una asociación de ácido petroselínico con al menos un activo seleccionado entre la taurina, la arginina, la cisteína, y una de sus sales, el licopeno y el zinc, o una de sus sales, en particular una sal de Zn (II), y preferentemente complejado con uno o varios (poli)hidroxiácidos, tal como el gluconato de zinc, destinada a una administración por vía oral.

50 La invención tiene por lo tanto por objeto principal la utilización cosmética, por vía oral, de una asociación de agentes activos que comprenden al menos el ácido petroselínico y al menos un activo seleccionado entre la taurina, la arginina, la cisteína, el zinc, una de sus sales, y el licopeno, para mejorar la calidad de las uñas, preferentemente en un individuo pre-hipertenso.

55 La presente invención se refiere también a la utilización cosmética, por vía oral, de una asociación de agentes activos según la invención, para mejorar la microvascularización de las uñas.

La presente invención se refiere también a la utilización cosmética, por vía oral, de una asociación de agentes activos según la invención, para mejorar el aspecto estético general de las uñas.

60 La presente invención se refiere también a la utilización cosmética, por vía oral, de una asociación de agentes activos según la invención, para mejorar el aspecto estético general de los dedos, de las manos y/o de los pies.

65 La invención tiene también como objetivo la utilización de una asociación de agentes activos según la invención, utilizados dentro de una composición cosmética destinada a una administración por vía oral o dentro de un complemento alimentario.

Una composición cosmética destinada a una administración por vía oral o un complemento alimentario según la invención confiere las mismas ventajas que las proporcionadas por la asociación conforme a la invención, tales como se han indicado anteriormente.

5 Las utilizaciones según la invención están destinadas preferentemente a un individuo pre-hipertenso.

Una asociación de agentes activos, una composición o un complemento alimentario según la invención se puede utilizar diariamente durante varios meses, sin prescripción medical. La presente invención se sitúa por lo tanto claramente fuera del campo terapéutico.

10

La presente invención tiene además como objetivo un kit o conjunto de envasado que comprende:

(i) una asociación de agentes activos, o un complemento alimentario conforme a la invención, y

15

(ii) un agente anti-fúngico destinado a una aplicación por vía tópica,

estando la asociación, o el complemento (i) y el agente anti-fúngico (ii) destinados a administrarse independientemente el uno del otro, de manera separada, simultánea o espaciada en el tiempo, administrándose el agente anti-fúngico (ii) preferentemente antes de la asociación, o el complemento (i).

20

La presente invención tiene también como objetivo un kit o conjunto de envasado que comprende:

(i) una asociación de agentes activos, o un complemento alimentario conforme a la invención, y

25

(ii) un agente hidratante y/o un agente de endurecimiento destinado(s) a una aplicación por vía tópica,

estando la asociación, o el complemento (i) y el agente hidratante y/o endurecedor (ii) destinados a administrarse independientemente el uno del otro, de manera separada, simultánea o espaciada en el tiempo.

30

Según un modo de realización, un kit según la invención utiliza un agente anti-fúngico. Tal agente se puede seleccionar entre las familias de los imidazolados, de las morfolinas o de las piridonas.

Según otro modo de realización, un kit según la invención utiliza un agente hidratante y/o un agente endurecedor.

35

Un agente hidratante conforme a la invención se puede seleccionar entre las vitaminas y los aceites. A título de ejemplo de aceite que conviene como agente hidratante, se pueden citar en particular el aceite de argán, el aceite de semillas de sésamo y el aceite de girasol.

40

Un agente endurecedor conforme a la invención se puede seleccionar entre las proteínas hidrolizadas de trigo, el pantotenato de calcio o vitamina B5, el hierro, las resinas epoxi y poliésteres y la nitrocelulosa.

45

Por mejorar la calidad de las uñas, se entiende mejorar su dureza y/o su solidez y/o su resistencia a los choques y/o a los factores externos agresivos, y/o su resistencia al desdoblamiento y/o su aspecto liso, y/o su brillo, y/o su velocidad de regeneración y/o de crecimiento, y/o la homogeneidad de su color, y/o su transparencia y/o su flexibilidad.

Están en particular concernidos por las utilizaciones según la invención los individuos pre-hipertensos.

50

Se entiende en el ámbito de la presente invención que "la utilización cosmética por vía oral" abarca la utilización de productos administrados por vía oral, estando estos productos por ejemplo en forma de complemento alimentario como se expone a continuación. Estos productos producen un efecto, a nivel de las uñas, sobre el plano estético, o también con objeto de belleza, por ejemplo para protegerlas, mantenerlas en buen estado, y especialmente embellecerlas.

55

Asociación de agentes activos

1 Ácido petroselinico

60

Se entiende por aceite rico en ácido petroselinico, un aceite que comprende al menos un 20% de ácido petroselinico y más preferiblemente más del 30% de ácido petroselinico.

Alternativamente, el ácido petroselinico, ácido graso monoinsaturado (C18: 1 n-12 o cis delta 6) o ácido delta-6-cis-octadecenoico de C18, se utiliza en una asociación de agentes activos conforme a la invención.

65

Los umbelíferos son unas plantas cuyas flores están dispuestas en umbelas. Las especies particularmente ricas en ácido petroselinico son las *Umbellifarea-Apicacea* y *Araliaceae*. Las plantas del género *Thapsia* son también fuentes

de ácido petroselinico (Avato *et al.*, Lipids, 2001, 36, 845). Las especies utilizadas preferentemente en la invención son el cilantro, el perifollo, la zanahoria, el apio, el comino, la alcaravea, el perejil y el eneldo. El aceite de umbelíferos utilizado según la invención se puede extraer de las semillas de estos umbelíferos, por ejemplo por trituración o prensado, y después un refinado. El aceite de umbelífero tiene un contenido de ácido petroselinico que varía según la semilla de umbelífero de la cual se extrae. Para un mismo umbelífero, el contenido de ácido petroselinico varía también según el país de origen del umbelífero y según la extracción que puede ser más o menos completa.

El ácido petroselinico es también un compuesto abundante (aproximadamente el 48%) del aceite de semilla de *Geranium sanguineum*, así como del aceite de semillas de cilantro *Coriandrum sativum* (aproximadamente el 65%).

Según un modo de realización, el ácido petroselinico se utiliza en la presente invención en forma aislada o en forma de un extracto vegetal que lo contiene, especialmente en forma de un aceite.

Así, según un modo de realización, la utilización objeto de la presente invención es tal que el ácido petroselinico se utiliza en forma de aceite de umbelífero o de aceite de *Geranium sanguineum*, preferentemente en forma de un aceite de cilantro (*Coriandrum sativum*).

El aceite de umbelífero se selecciona preferentemente entre un aceite de semillas de cilantro, de perifollo, de zanahoria, de apio, de comino, de alcaravea, de perejil y de eneldo, o sus mezclas, siendo el aceite de umbelífero de manera preferida un aceite de semillas de cilantro (*Coriandrum sativum*).

Los contenidos son variables según que la asociación de agentes activos conforme a la invención se utiliza en una composición cosmética destinada a una administración por vía oral, o en forma de un complemento alimentario.

El contenido de ácido petroselinico, en una composición cosmética destinada a la administración por vía oral o en un complemento alimentario conforme a la invención, puede estar comprendido entre el 10 y el 70% en peso, en particular entre el 15 y el 70% en peso, particularmente entre el 20 y el 70% en peso, con respecto al peso total de dicha asociación de agentes activos.

El contenido de ácido petroselinico en una composición cosmética destinada a la administración por vía oral o en un complemento alimentario conforme a la invención, puede ser tal que la dosis diaria de dicho ácido petroselinico está comprendida entre 5 y 1000 mg/d, y especialmente entre 50 y 650 mg/d.

2. Taurina, arginina, cisteína y licopeno

Una asociación de agentes activos según la invención comprende también al menos un activo seleccionado entre la taurina, o la hipotaurina, la arginina, la cisteína, el zinc y el licopeno.

Se puede utilizar también al menos una de las sales de la taurina o de la hipotaurina, de la arginina, de la cisteína o del zinc. En la medida en la que la asociación según la invención está destinada a una utilización por vía oral en un individuo, las sales que pueden utilizarse se seleccionan, por supuesto, por su total inocuidad. Convienen para ello las sales alcalinas o alcalinotérreas, en particular las sales de magnesio, manganeso, hierro II o zinc.

En lo que se refiere al zinc, convienen en particular en el sentido de la invención, las sales de Zn (II) y preferentemente las complejadas por uno o varios (poli)hidroxiácidos.

Según un modo de realización, una sal de zinc utilizada en una asociación, una composición o un complemento alimentario conforme a la invención es el gluconato de zinc.

El contenido total en taurina, hipotaurina, arginina y/o cisteína, o una de sus sales, en una composición cosmética destinada a la administración por vía oral o en un complemento alimentario conforme a la invención, puede estar comprendido entre el 5 y el 90% en peso, en particular entre el 5 y el 50% en peso, particularmente entre el 5 y el 40% en peso, con respecto al peso total de dicha asociación de agentes activos.

El contenido total en taurina, hipotaurina, arginina y/o cisteína, o una de sus sales, en una composición cosmética destinada a la administración por vía oral o en un complemento alimentario conforme a la invención, puede ser tal que la dosis diaria de dicha taurina, arginina y/o cisteína esté comprendida entre 10 y 700 mg/d, y especialmente entre 50 y 250 mg/d.

El contenido de zinc, o en una de sus sales, en particular en gluconato de zinc, en una composición cosmética destinada a la administración por vía oral o en un complemento alimentario conforme a la invención puede estar comprendido entre el 0,001% y el 40% en peso, en particular entre el 0,01 y el 40% en peso, particularmente entre el 0,1 y el 20% en peso, con respecto al peso total de la asociación de agentes activos.

- 5 El contenido de zinc, o en una de sus sales, especialmente en gluconato de zinc, en una composición cosmética destinada a la administración por vía oral o en un complemento alimentario conforme a la invención puede ser tal que la dosis diaria de dicho zinc o de una de sus sales esté comprendido entre 0,01 y 300 mg/d, especialmente entre 0,1 y 200 mg/d, particularmente entre 1 y 100 mg/d.
- 10 El licopeno es un pigmento natural que se encuentra en los frutos maduros, particularmente en el tomate, o sintetizado, especialmente a partir de un hongo, *Blakeslea trispora*. Pertenece a la familia de los carotenoides y su estructura es parecida a la del β -caroteno.
- 10 Puede venderse en particular por la compañía Lycored bajo la denominación Lyc-O-Mato®.
- Preferentemente, la asociación de agentes activos conforme a la invención comprende, además del ácido petroselínico, al menos licopeno.
- 15 El contenido de licopeno en una composición cosmética destinada a la administración por vía oral o en un complemento alimentario conformes a la invención puede estar comprendido entre el 0,1% y el 30% en peso, especialmente entre el 0,1% y el 20% en peso, particularmente entre el 0,1% y el 10% en peso, con respecto al peso total de la asociación de agentes activos.
- 20 El contenido de licopeno en una composición cosmética destinada a la administración por vía oral, o en un complemento alimentario conforme a la invención, puede ser tal que la dosis diaria de dicho licopeno está comprendida entre 0,1 y 20 mg/d, y especialmente entre 0,5 y 10 mg/d.
- 25 Preferentemente, se utiliza la taurina, o al menos una de sus sales, en una asociación de agentes activos conforme a la invención. Dicho de otra manera, la asociación de agentes activos según la invención comprende, preferentemente, incluso está constituida, de al menos el ácido petroselínico y de taurina.
- 30 Preferentemente, el licopeno se utiliza en una asociación de agentes activos conforme a la invención. Dicho de otra manera, la asociación de agentes activos según la invención comprende preferentemente al menos el ácido petroselínico y el licopeno.
- 35 Preferentemente, la arginina se utiliza en una asociación de agentes activos conforme a la invención. Dicho de otra manera, la asociación de agentes activos según la invención comprende preferentemente al menos el ácido petroselínico y arginina.
- Preferentemente, el zinc o una de sus sales se utiliza en una asociación de agentes activos conforme a la invención. Dicho de otra manera, la asociación de agentes activos según la invención comprende preferentemente al menos el ácido petroselínico y el zinc o una de sus sales, preferentemente el gluconato de zinc.
- 40 Preferentemente, la cisteína se utiliza en una asociación de agentes activos conforme a la invención. Dicho de otra manera, la asociación de agentes activos según la invención comprende preferentemente al menos el ácido petroselínico y cisteína.
- 45 Una composición, o un complemento alimentario según la invención, puede también comprender al menos un agente seleccionado entre un tripéptido de hidrolizado de leche Val-Pro-Pro y/o Ile-Pro-Pro, un concentrado acuoso de tomate, un flavonoide, CoQ10, acetil-carnitina, ácido alfa lipoico y citrulina.
- Según un modo de realización, una composición o un complemento alimentario según la invención comprende zinc o una de sus sales.
- 50 Como se ha indicado anteriormente, la sal de zinc preferida según la invención es el gluconato de zinc.
- 55 Así, según un modo de realización preferido de la invención, una composición, un complemento alimentario según la invención, comprende ácido petroselínico, taurina y zinc, en particular gluconato de zinc.
- Según un modo de realización, una composición cosmética destinada a una administración por vía oral o un complemento alimentario conforme a la invención, comprende:
- 60 (i) ácido petroselínico, en una cantidad comprendida entre el 10 y el 70% en peso, en particular entre el 15 y el 70% en peso, particularmente entre el 20 y el 70% en peso, con respecto al peso total de la asociación de agentes activos;
- (ii) taurina, en una cantidad comprendida entre el 5 y el 90% en peso, en particular entre el 5 y el 50% en peso, particularmente entre el 5 y el 40% en peso, con respecto al peso total de la asociación de agentes activos; y
- 65

(iii) opcionalmente, zinc o una de sus sales, preferentemente un (poli)hidroxiácido de zinc, preferiblemente gluconato de zinc, en una cantidad comprendida entre el 0,001 y el 40% en peso, especialmente entre el 0,01 y el 40% en peso, particularmente entre el 0,1 y el 20% en peso, con respecto al peso total de la asociación de agentes activos;

5 (iv) opcionalmente, vitamina D3, en una cantidad comprendida entre el 0,0001 y el 1,0% en peso, en particular entre el 0,0001 y el 0,5% en peso, particularmente entre el 0,0001 y el 0,1% en peso, con respecto al peso total de la asociación de agentes activos; y/o

10 (v) opcionalmente vitamina E o uno de sus derivados, preferentemente acetato de tocoferol, en una cantidad comprendida entre el 0,01 y el 10% en peso, en particular entre el 0,1 y el 10% en peso, particularmente entre el 0,2 y el 5% en peso, con respecto al peso total de la asociación de agentes activos.

15 Según un modo de realización particular, una composición cosmética destinada a una administración por vía oral o un complemento alimentario conforme a la invención comprenden los ingredientes i) y ii) y opcionalmente el ingrediente iii) indicados anteriormente.

20 Según un modo de realización particular, una composición cosmética destinada a una administración por vía oral o un complemento alimentario conforme a la invención comprende los ingredientes i) a v) siguientes, tomados juntos o independientemente:

(i) ácido petroselinico, en una cantidad comprendida entre el 1 y el 70% en peso, especialmente entre el 10 y el 70% en peso, particularmente entre el 20 y el 70% en peso con respecto al peso total de la composición o del complemento;

25 (ii) taurina, en una cantidad comprendida entre el 5 y el 90% en peso, en particular entre el 5 y el 50% en peso, particularmente entre el 5 y el 40% en peso, con respecto al peso total de la composición o del complemento; y/o

30 (iii) al menos un (poli)hidroxiácido de zinc, preferentemente gluconato de zinc, en una cantidad comprendida entre el 0,001 y el 40% en peso, en particular entre el 0,01 y el 40% en peso, particularmente entre el 0,1 y el 20% en peso, con respecto al peso total de la composición o del complemento;

35 (iv) opcionalmente, vitamina D3, en una cantidad comprendida entre el 0,0001 y el 1,0% en peso, en particular entre el 0,0001 y el 0,5% en peso, particularmente entre el 0,0001 y el 0,1% en peso, con respecto al peso total de la composición o del complemento; y/o

(v) opcionalmente vitamina E o uno de sus derivados, preferentemente acetato de tocoferol, en una cantidad comprendida entre el 0,01 y el 10% en peso, en particular entre el 0,1 y el 10% en peso, particularmente entre el 0,2 y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición o del complemento.

40 Según un modo de realización particular, la composición cosmética destinada a una administración por vía oral o el complemento alimentario conforme a la invención comprenden el conjunto de los ingredientes (i) a (v) antes mencionados.

45 Tal composición de tipo complemento alimentario o composición oral conforme a la invención puede presentar en particular las cantidades siguientes:

Componentes	% en peso con respecto al peso total de la composición
Ácido petroselinico	54,9 (<i>aportado por el aceite de semillas de cilantro</i>)
Gluconato de zinc	6,3 (incluyendo un 13,6% de materia activa)
Taurina	18,7 (incluyendo un 98,5% de materia activa)
Vitamina E	1,0 (incluyendo un 67% de materia activa)
Vitamina D3	0,03 (incluyendo un 2,5% de materia activa)

50 Para la ingestión, numerosas formas de realización de composiciones orales, y especialmente de complementos alimentarios, son posibles. Su formulación se realiza mediante los procedimientos habituales para producir unas grageas, cápsulas, geles, emulsiones, comprimidos, tabletas o cápsulas blandas.

55 Según la presente invención, una composición cosmética destinada a la administración por vía oral, o un complemento alimentario conforme a la invención puede comprender además al menos una vitamina seleccionada entre la vitamina B1, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D, y especialmente D3, y el tocoferol (vitamina E), y sus derivados, especialmente éster tal como el acetato o el palmitato de tocoferol, preferentemente acetato de tocoferol.

Según un modo de realización, una composición cosmética destinada a una administración por vía oral o un complemento alimentario conforme a la presente invención tal como se ha descrito anteriormente comprende

preferentemente al menos vitamina E o uno de sus derivados y/o vitamina D, preferiblemente vitamina D3 y/o de acetato de tocoferol.

5 Según un modo de realización particular, una composición cosmética destinada a una administración por vía oral o un complemento alimentario conforme a la presente invención tal como se ha descrito anteriormente comprende vitamina D3 y acetato de tocoferol.

10 Así, según un modo de realización, una composición cosmética destinada a la administración por vía oral, o un complemento alimentario conforme a la invención comprenden ácido petroselinico, taurina, zinc o una de sus sales, preferentemente gluconato de zinc, vitamina D3 y acetato de tocoferol.

Las composiciones o los complementos alimentarios según la invención pueden comprender además al menos un activo seleccionado entre glucosamina, colágeno o ácido hialurónico.

15 Las composiciones o complementos alimentarios según la invención pueden comprender además al menos un activo seleccionado entre el extracto de romero, ácido rosmarínico, ácido carnósico, curcumina, extracto de corteza de pino, picrogenol, berberina, extracto de Boswellia, emodina, sesamol, sulforafano, extracto de brócoli, resveratrol, extracto de uva, 6-shogaol, extracto de grosellas negras, extracto de berenjena, enterolactona, extracto de níspero de Japón, oleuropeína, ácido paquímico, pterostilbeno, hidroxitisorol y los ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados PUFA u MUFA, omega 3 y omega 6.

20 Las composiciones orales o los complementos alimentarios según la invención pueden comprender además al menos un probiótico, un prebiótico o una mezcla de probióticos y una mezcla de prebióticos. A título de microorganismos probióticos, se puede citar especialmente *Lactobacillus johnsonii* o *Lactobacillus paracasei*.

25 Las composiciones según la invención, destinadas a una administración por vía oral, pueden comprender la totalidad o una parte solo de la dosis diaria.

30 Dicho de otra manera, se puede administrar una a tres composiciones por día.

Típicamente, la duración de este tratamiento cosmético destinado a una administración por vía oral puede ser superior a 4 semanas, especialmente de 4 a 24 semanas con, llegado el caso, uno o varios periodos de interrupción.

35 Otras características y ventajas de la invención destacarán mejor de los ejemplos siguientes, dados a título ilustrativo y no limitativo.

Ejemplo 1

40 Caracterización de las uñas fragilizadas/desdobladas frente a uñas normales en relación con un estado de pre-hipertensión.

Se incluyeron setenta mujeres con buena salud, de 18 a 50 años de edad en el estudio indicado a continuación del presente texto. De estas setenta mujeres, 35 tenían unas uñas fragilizadas/desdobladas y 35 unas uñas normales.

45 El carácter fragilizado de las uñas se ha confirmado por una evaluación clínica que utiliza la escala publicada anteriormente por Van de Kerkhof (van de Kerkhof PC, Pasch MC, Scher RK, Kerscher M, Gieler U, Haneke E, Fleckman P. Brittle nail syndrome: a pathogenesis-based approach with a proposed grading system. J Am Acad Dermatol. Octubre de 2005; 53(4):644-51), escala que toma en cuenta la onicosquicia (desdoblamiento transversal y laminar) y la onicorrexis (estrías y rupturas longitudinales) de las uñas ensayadas. Estas evaluaciones se realizaron sobre la uña más dañada seleccionada por el médico en una de las dos manos.

Durante este estudio, se ha efectuado una medición de la presión arterial según un método bien conocidos por el experto en la materia.

55 De manera muy sorprendente, se ha puesto en evidencia una diferencia estadísticamente significativa de la presión sistólica en los sujetos que presentan unas uñas fragilizadas/desdobladas en comparación con la población que presenta unas uñas normales.

	Uñas normales (n=42)	Uñas fragilizadas/desdobladas (n=42)	Comparación inter-grupo (valor p) ensayo t
Presión sistólica (mmHg)	114,929 ± 10,538	121,238 ± 10,529	S, p=0,007

60 El estado de pre-hipertensión corresponde en JNC VII a una presión comprendida entre 120-139 mmHg (JNC VII Express. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. National Institute of Health; Washington DC 2003; Publicación n°03-5233). La población de mujeres

que presentan unas uñas fragilizadas/desdobladas incluida en este estudio puede por lo tanto considerarse como una población sana que presenta una pre-hipertensión.

Ejemplo 2

Puesta en evidencia del efecto inhibitor de asociaciones de agentes activos según la invención sobre la síntesis/liberación basal de MMP-9 por unos queratinocitos epidérmicos humanos.

Numerosos tipos celulares son capaces de producir MMP-9: las células endoteliales, las células inmunitarias, las células conjuntivas y los queratinocitos.

Los queratinocitos humanos se seleccionan como modelo experimental de evaluación *in vitro* debido a su gran disponibilidad y su facilidad de uso, así como por su analogía con las células endoteliales en la medida en la que constituyen a la formación de epitelios.

En efecto, las células endoteliales capilares son más difíciles de obtener. Asimismo, su gran sensibilidad a las proteasas no permite, al contrario de los queratinocitos en cultivo, ensayar simplemente y de manera reproducible el efecto de los agentes moduladores de estas MMPs. Esto se debe en particular a unos efectos inhibitorios sobre el crecimiento de estas células de los productos de degradación (angiostatinas) producidas por la mayoría de las MMPs (Brauer *et al.* BMC Biochemistry 2011, 12:38).

Por otro lado, en la uña, como en el cabello, existe una gran proximidad anatómica entre los queratinocitos y los vasos, lo que sugiere que los queratinocitos pueden también ser una de las fuentes de producción de MMP-9 capaz de alterar la fisiología de los vasos y de las uñas.

Unos activos conformes a la invención en forma aislada o no se ensayaron sobre unos queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) a fin de determinar su efecto sobre el nivel basal de síntesis y/o de liberación de la metaloproteínasa 9 (MMP-9) por estas células.

La tabla I siguiente da cuenta de la naturaleza de los compuestos ensayados (solos o en asociación – 1ª columna) y de los resultados obtenidos (2ª columna).

Este ensayo se ha realizado sobre unas células cultivadas a 37°C, 5% de CO₂. El medio de cultivo es un Keratinocyte-SFM complementado con un factor de crecimiento epidérmico (EGF) a 0,25 ng/ml, extracto pituitario (EP) a 25 µg/ml y gentamicina a 25 µg/ml.

Los queratinocitos se cultivaron en el medio de cultivo indicado anteriormente durante 24h. Las células se trataron después, o no (para el control), mediante los compuestos o asociaciones de compuestos indicados en la tabla I siguiente, y se incubaron durante 24h a las dosis indicadas en la tabla I.

Al final de esta incubación, los sobrenadantes de cultivo se recogieron y conservaron a fin de analizar las cantidades de MMP-9 secretadas con la ayuda del kit de evaluación ELISA R&D Systems de referencia DY911.

Las comparaciones intergrupos se realizaron con la ayuda del ensayo T de Student bilateral no emparejada.

Las variaciones de cantidades se indican en la tabla I siguiente.

Tabla I

Compuestos/Asociaciones de compuestos ensayados	% de síntesis/liberación basal de MMP-9 por unos queratinocitos
Ácido petroselínico solo (0,1 µM)	-12% (ns)
Arginina sola (1,7 µg/ml)	-11% (ns)
Arginina (1,7 µg/ml) + Ácido petroselínico (0,1 µM)	-33%*
Taurina sola (1,2 µg/ml)	+11% (ns)
Taurina (1,2 µg/ml) + Ácido petroselínico (0,1 µM)	-27%*
Cisteína sola (1,2 µg/ml)	-12% (ns)
Cisteína (1,2 µg/ml) + Ácido petroselínico (0,1 µM)	-30%*
Lyc-o-mato solo (10 ⁻⁵ %)	+26% (ns)
Lycomato (10⁻⁵%) + Ácido petroselínico (0,1 µM)	-24%*

(ns): no significativo con respecto al nivel basal de síntesis y/o de liberación de la MMP-9.
 *: significativo con respecto al nivel basal de síntesis y/o de liberación de la MMP-9.

En primer lugar, se puede constatar que el conjunto de los compuestos ensayados, cuando se utilizan individualmente, no inhiben de manera significativa el nivel basal de síntesis y/o de liberación de la MMP-9. Algunos

compuestos (el lycomato y la taurina) presentan incluso una tendencia inversa y moderada, sin que esta sea, no obstante, significativa.

5 Por el contrario, las asociaciones de agentes activos conforme a la invención presentan claramente una inhibición significativa del nivel basal de síntesis y/o de liberación de la MMP-9.

10 En efecto, se puede observar una disminución de la cantidad de MMP-9 en el medio de cultivo de los queratinocitos tratados con respecto a la cantidad presente en ausencia de tratamiento, o incluso en presencia de cada uno de los elementos ensayados tomados individualmente. Esto indica en consecuencia una disminución del nivel basal de síntesis y/o de liberación de la MMP-9 por estas células en presencia de una asociación de agentes activos según la invención.

15 Es por lo tanto claramente un efecto sinérgico de las asociaciones conformes a la invención que se observa y demuestra aquí. En efecto, unos activos que no tienen ningún efecto individualmente sobre la síntesis y/o la liberación de la MMP-9 por unos queratinocitos presentan no obstante tal efecto cuando se asocian de acuerdo con la presente invención.

20 **Ejemplo 3**

Composición para la vía oral en forma de cápsula blanda.

Ingredientes	(mg/cápsula blanda)
Aceite de semillas de cilantro (65% ácido petroselinico)	300
Taurina	76,10
Gluconato de zinc	25,75
Vitamina E	4,10
Vitamina D3	0,115
Excipientes	
Aceite de coco, refinado	112
Cera de abeja, amarilla, Cera flava	22
Lecitina de girasol	10
Cápsula	
Gelatina de pescado	144,6
Glicerol	58,6
Agua purificada	6,8

25 Cuando esta composición se administra a un individuo por vía oral, a razón de dos cápsulas por día, se puede observar una mejora de la calidad y del aspecto estético general de las uñas en este individuo.

Estos efectos son aún más visibles cuando el individuo ensayado es pre-hipertenso, en la medida en la que sus uñas son, antes del ensayo, de una baja calidad, y presentan un bajo, incluso un mal aspecto estético general.

30 Una asociación de agentes activos según la invención permite una mejor aportación de nutrientes por la sangre de las células perfusionadas por estos micro-vasos así protegidas frente a ataques relacionados con la actividad de MMP-9, y, en consecuencia, una mejor calidad así como un mejor aspecto estético general de la uña y de la piel que la rodea.

35 **Ejemplo 4**

Composición para la vía oral en forma de emulsión en barra

Ingredientes	(g/barra)
Aceite de semillas de cilantro (incluyendo un 65% de ácido petroselinico)	0,65
Taurina	0,0515
Vitamina E	0,0082
Licopeno	0,005
Excipientes	
Agua	1,722
Azúcar	0,911
Fructosa	0,911
Celulosa microcristalina	0,032
Carboximetilcelulosa sódica	0,004
Mezcla natural de tocoferoles	0,034

Aceite de girasol	3,015
Aroma natural de limón	0,034
Sorbato de potasio	0,013
Ácido cítrico	0,013
Alginato de propilenglicol	0,010

Ejemplo 5

Composición para la vía oral en forma de cápsula blanda.

5

Ingredientes	(mg/cápsula blanda)
Aceite de granos de semillas (un 65% ácido petroselinico)	300
Arginina	82
Cisteína	25
Vitamina E	4,10
Excipientes	
Aceite de coco, refinado	112
Cera de abeja, amarilla, Cera flava	22
Lecitina de girasol	10
Cápsula	
Gelatina de pescado	144,6
Glicerol	58,6
Agua purificada	6,8

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización cosmética, por vía oral, de una asociación de agentes activos que comprende al menos ácido petroselinico y al menos un activo seleccionado entre la taurina, la arginina, la cisteína, el zinc, una de sus sales, y el licopeno, a fin de mejorar la dureza, y/o la solidez, y/o la resistencia a los choques y/o a los factores externos agresivos, y/o la resistencia al desdoblamiento, y/o el aspecto liso, y/o el brillo y/o la velocidad de regeneración y/o de crecimiento, y/o la homogeneidad del color, y/o la transparencia, y/o la flexibilidad de las uñas
- 10 2. Utilización cosmética, por vía oral, según la reivindicación 1, de una asociación de agentes activos que comprende al menos ácido petroselinico y al menos un activo seleccionado entre la taurina, la arginina, la cisteína, el zinc, una de sus sales, y el licopeno, para mejorar la calidad de la microvascularización de las uñas.
- 15 3. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para mejorar el aspecto estético general de las uñas.
- 20 4. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, destinada a un individuo pre-hipertenso.
- 25 5. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho ácido petroselinico se utiliza en una forma aislada o en la forma de un extracto vegetal que lo contiene, en particular en forma de un aceite.
- 30 6. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho ácido petroselinico se utiliza en forma de aceite de umbelífero o de *Geranium sanguineum*.
- 35 7. Utilización según la reivindicación 6, en la que dicho aceite de umbelífero se selecciona entre los aceites de semillas de cilantro, de perifollo, de zanahoria, de apio, de comino, de alcaravea, de perejil y de eneldo, y sus mezclas, estando el de umbelífero preferentemente en forma de un aceite de semillas de cilantro.
- 40 8. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la asociación de agentes activos comprende al menos ácido petroselinico y taurina.
- 45 9. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la asociación de agentes activos comprende al menos ácido petroselinico y licopeno.
- 50 10. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la asociación de agentes activos comprende al menos ácido petroselinico y arginina.
- 55 11. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la asociación de agentes activos comprende al menos ácido petroselinico y zinc, en particular una sal de Zn (II), y preferentemente complejoado por uno o varios (poli)hidroxiácidos, tal como el gluconato de zinc.
- 60 12. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la asociación de agentes activos comprende al menos ácido petroselinico y cisteína.
- 65 13. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la asociación de agentes activos se utiliza dentro de un complemento alimentario.
14. Utilización según la reivindicación 13, en la que el complemento alimentario comprende además al menos un agente seleccionado entre un tripéptido de hidrolizado de leche Val-Pro-Pro y/o Ile-Pro-Pro, un concentrado acuoso de tomate, un flavonoide, CoQ10, acetil-carnitina, ácido alfa lipoico y citrulina.
15. Utilización según la reivindicación 13 o 14, en la que dicho complemento alimentario comprende:
- (i) ácido petroselinico, en forma aislada o en forma de un aceite de umbelífero, y más particularmente en forma de un aceite de semillas de cilantro, en una cantidad comprendida entre el 10 y el 70% en peso, especialmente entre el 15 y el 70% en peso, particularmente entre el 20 y el 70% en peso del peso total de la asociación de agentes activos;
- (ii) taurina, o una de sus sales, en una cantidad comprendida entre el 5 y el 90% en peso, especialmente entre el 5 y el 50% en peso, particularmente entre el 5 y el 40% en peso del peso total de la asociación de activo; y
- (iii) opcionalmente, zinc, o una de sus sales, preferiblemente gluconato de zinc, en una cantidad comprendida entre el 0,001 y el 40% en peso, especialmente entre el 0,01 y el 40% en peso, particularmente entre el 0,1 y el 20% en peso, del peso total de la asociación de agentes activos.
16. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, en la que el complemento alimentario comprende además al menos una vitamina seleccionada entre la vitamina B1, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C, D,

preferentemente D3, o la vitamina E y sus derivados, y comprende preferentemente vitamina D y/o vitamina E o uno de sus derivados, preferiblemente vitamina D3 y/o vitamina E o uno de sus derivados, preferentemente vitamina D3 y/o acetato de tocoferol, más preferiblemente vitamina D3 y acetato de tocoferol.

5 17. Utilización según la reivindicación 16, en la que el complemento alimentario comprende ácido petroselínico, taurina, gluconato de zinc, vitamina D3 y acetato de tocoferol.

18. Kit que comprende:

10 (i) una asociación de agentes activos, tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un complemento alimentario tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17 y 19, y

(ii) un agente anti-fúngico destinado a una aplicación por vía tópica,

15 estando la asociación, o el complemento (i) y el agente anti-fúngico (ii) destinados a administrarse independientemente el uno del otro, de manera separada, simultánea o espaciada en el tiempo, administrándose el agente anti-fúngico (ii) preferentemente antes de la asociación, o el complemento (i).

19. Kit que comprende:

20 (i) una asociación de agentes activos, tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un complemento alimentario tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17 y 19, y

(ii) un agente hidratante y/o un agente endurecedor destinado(s) a una aplicación por vía tópica,

25 estando la asociación o el complemento (i) y el agente hidratante y/o el agente endurecedor (ii) destinados a administrarse independientemente el uno del otro, de manera separada, simultánea o espaciada en el tiempo.