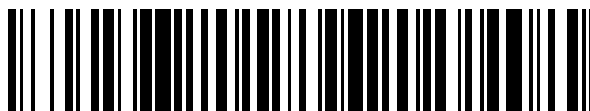


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 502**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 19/06 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2008** **E 08827559 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014** **EP 2170466**

54 Título: **Uso de hesperidina o de uno de sus derivados para la prevención y/o el tratamiento de las pieles flácidas**

30 Prioridad:

02.08.2007 FR 0756898

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

26.01.2015

73 Titular/es:

L'ORÉAL (50.0%)

14, rue Royale

75008 Paris, FR y

NESTEC S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

GUENICHE, AUDREY y

CASTIEL, ISABELLE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 527 502 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

Uso de hesperidina o de uno de sus derivados para la prevención y/o el tratamiento de las pieles flácidas

5 [0001] La presente invención se refiere a la prevención y/o al tratamiento de las pieles calificadas como pieles flácidas.

[0002] La piel humana está constituida por tres compartimentos, a saber, un compartimento superficial, la epidermis, la dermis y un compartimento profundo, la hipodermis.

10 [0003] La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. También es su elemento nutritivo. Está constituido principalmente por fibroblastos y una matriz extracelular compuesta en sí principalmente por colágeno, elastina y una sustancia denominada sustancia fundamental, componentes sintetizados por los fibroblastos.

15 [0004] La matriz extracelular (MEC) de la piel humana está constituida por diversas macromoléculas responsables de la resistencia mecánica de la piel, de su flexibilidad, de su tonicidad y de su elasticidad, así como de las funciones fisiológicamente importantes (hidratación, regulación térmica y regulación de la permeabilidad de la piel).

20 [0005] Las macromoléculas de la MEC se han clasificado arbitrariamente en cuatro familias. Las dos primeras están constituidas por macromoléculas fibrosas y estructurales, colágenos y elastina, mientras que las otras dos son los glicoconjugados (glicoproteínas y proteoglicanos).

25 [0006] Los colágenos representan el 70% de las proteínas de la MEC. Numerosos tipos de colágeno constituyen la MEC, de los cuales particularmente los colágenos intersticiales (de tipo I, II, III) de estructura fibrilar, producidos esencialmente por los fibroblastos, y responsables de la cohesión, de la rigidez y de la resistencia mecánica, el colágeno de las láminas basales (de tipo IV) sintetizado por las células adyacentes y en la piel por los queratinocitos y que desempeña particularmente una función mecánica, los colágenos que forman las fibrillas de anclaje de la membrana basal (unión dermis-epidermis) expresados por los queratinocitos epidérmicos (de tipo VII) o incluso los colágenos de tipo V y XII, no fibrilares, que no se encuentran en el nivel cutáneo.

30 [0007] En particular, el colágeno de tipo IV es específico de la membrana basal y los colágenos de tipo VI y VII (colágenos microfibrilares) se encuentran en la unión dermoepidérmica.

35 [0008] La firmeza y la resistencia a la presión de la piel, y particularmente su tonicidad, dependen sobre todo de las fibras de colágeno de la membrana basal y de la unión dermoepidérmica.

40 [0009] Más precisamente, las fibras de colágeno están constituidas por fibrillas selladas las unas a las otras, formando así más de diez tipos de estructuras diferentes. La solidez de la dermis se debe en gran parte al entrelazado de las fibras de colágeno apretadas las unas contra las otras en todos los sentidos. Las fibras de colágeno participan así de la elasticidad y de la tonicidad de la piel y/o de las mucosas.

[0010] A lo largo del tiempo, cuando se producen modificaciones de peso (tales como regímenes de adelgazamiento, embarazos...) o modificaciones hormonales (tales como en el momento de la menopausia), las fibras de colágeno pierden progresivamente su densidad, su tensión y su alineación regular.

45 [0011] Naturalmente, las fibras de colágeno se renuevan constantemente, pero esta renovación disminuye con la edad, lo que comporta un adelgazamiento de la dermis. Este adelgazamiento de la dermis se puede deber igualmente a causas patológicas, como por ejemplo la hipersecreción de hormonas corticoides, ciertas patologías o incluso carencias vitamínicas.

50 [0012] Igualmente, también se admite que factores extrínsecos tales como los rayos UV, el tabaco o ciertos tratamientos (glucocorticoides, vitamina D y derivados, por ejemplo) tengan igualmente un efecto sobre la piel y su índice de colágeno.

55 [0013] Además, las fibras de colágeno son sensibles a ciertas enzimas llamadas colagenasas.

[0014] Las colagenasas forman parte de una familia de enzimas llamadas metaloproteinasas que pertenecen a una familia de enzimas proteolíticas (endoproteasas o endopeptidasas). Su sobreexpresión en el ser humano y su activación está relacionada con numerosos procesos, a veces patológicos, que implican la destrucción y el remodelado de la matriz.

60 [0015] La exposición prolongada a las radiaciones ultravioletas, particularmente a las radiaciones de tipo A y B, tiene como efecto una estimulación de la expresión de las colagenasas, particularmente de la MMP1, lo que constituye uno de los componentes del envejecimiento cutáneo fotoinducido.

- [0016] Además, en la menopausia, las principales modificaciones relacionadas con la dermis son una disminución de los índices de colágeno y del espesor dérmico. Eso comporta en la mujer menopáusica un relajamiento de la piel y/o de las mucosas por el hecho de que la piel presenta una elasticidad disminuida.
- 5 [0017] Finalmente, en los sujetos con sobrepeso, y particularmente cuando se produce un aumento de peso, los adipocitos tienen tendencia a aumentar rápidamente de volumen (por el hecho de un almacenamiento de cantidades crecientes de lípidos). La fuerte presión ejercida por los adipocitos sobre la dermis provoca rápidamente una deformación de la superficie de la piel.
- 10 [0018] Con el tiempo, las fibras degeneran y la piel pierde sus estructuras fundamentales, lo que se traduce en una alteración de sus propiedades viscoelásticas o biomecánicas (pérdida de firmeza, tonicidad, elasticidad).
- [0019] En el plano biológico, en un sujeto no que sufre variación de peso consecuente, cuando los fibroblastos son sometidos a una tensión tisular normal, sintetizan activamente el colágeno, la elastina, los glicosaminoglicanos, moléculas fundamentales que contribuyen a reforzar los tejidos de soporte de la piel. De manera análoga, los adipocitos sobrecargados de lípidos ejercen también una tensión sobre la dermis, acarreado una sobreproducción de colágeno hasta la fibrosis. Eso se traduce, en el ámbito clínico, en una piel con más consistencia y tensa.
- 15 [0020] Por el contrario, cuando se produce una pérdida de peso, y particularmente durante los regímenes de adelgazamiento, el rápido uso de reservas de los adipocitos comporta una disminución importante de la tensión ejercida por la hipodermis sobre los tejidos de soporte. En consecuencia, la dermis ya no está bajo tensión, el tejido conjuntivo pierde progresivamente su cohesión: pérdida de unión de los fibroblastos al colágeno, disminución de la cantidad de neocolágeno, distensión de las fibras de elastina, despolimerización de los proteoglicanos.
- 20 [0021] Por lo tanto, los fibroblastos tienen menor interacción con las fibras de la matriz extracelular.
- [0022] En consecuencia, de lo anterior se entiende que numerosos factores acarrearán así la degradación de las fibras de colágeno, con todas las consecuencias que se puedan considerar sobre la estructura, la tonicidad y/o la firmeza de la piel y/o de las mucosas.
- 30 [0023] Se comprende entonces la importancia del colágeno y de los glicosaminoglicanos en la estructura de los tejidos, particularmente de la piel y/o de las mucosas, y la importancia que tiene combatir su degradación para así luchar contra el envejecimiento, ya sea cronológico o fotoinducido, y sus consecuencias, particularmente sobre el adelgazamiento de la dermis y/o la degradación de las fibras de colágeno, esta última consecuencia acarrea en particular la aparición de piel blanda, contra la que lucha el objeto de la presente invención precisamente.
- 35 [0024] El uso de flavonoides, como la hesperidina, para aumentar la proliferación celular y tratar sobre todo las cicatrices, se conoce ya de la WO 03/057210.
- 40 [0025] La WO 2005/058255 describe también la acción de flavanonas específicas, como la hesperidina, para tratar los trastornos de la piel y el cabello, en particular a través de las propiedades citoprotectoras y antiinflamatorias de las mismas.
- [0026] El documento EP 0 774 249 saca provecho de un efecto sinérgico constatado de una combinación de flavanonas específicas, por una parte, o de una combinación de flavanonas específicas con una ceramida particular, por otra parte, sobre la diferenciación de los queratinocitos.
- 45 [0027] El documento WO 01/64177 describe el uso (por vía tópica) de isoflavonas naturales extraídas de la soja, es decir particularmente de la genistina, la daidzina, la daidzeína, la genisteína, la gliciteína y de sus formas acetilos y malonilos para el tratamiento cosmético de la celulitis o para la firmeza de la piel.
- 50 [0028] La WO 03/068141 A se refiere al uso por vía tópica de una asociación sinérgica de al menos dos activos, que pueden comprender particularmente la hesperidina, para prevenir los síntomas del relajamiento cutáneo y, particularmente, disminuir las bolsas y las ojeras que se forman bajo los ojos.
- 55 [0029] El documento FR-A-2 869 229 muestra, de manera general, el uso por vía tópica de un inductor de las enzimas UGT para proteger y/o mejorar el estado de la piel.
- [0030] El documento EP-A-1 327 438 describe el uso cosmético de ácido ursólico, de ácido oleánico y/o de flavonoide, y en particular de rutina y de naringina, para el tratamiento del envejecimiento cutáneo.
- 60 [0031] El documento FR-A-2 578 165 se refiere al uso de pomadas de acción anticelulítica que incluyen uno o más bioflavonoides asociados a la tintura madre de los *Hedera helix* y a la tintura madre de *Fuco vesiculorum*.
- 65 [0032] Ninguno de los cuatro últimos documentos citados divulga el uso de hesperidina o uno de sus derivados por vía oral.

- 5 [0033] El documento FR-A-2 778 663 se refiere al uso de ésteres de flavonoides en composiciones cosméticas o farmacéuticas, sin embargo este documento no menciona los derivados de hesperidina considerados según la presente invención.
- [0034] Por su parte, los inventores han constatado que la hesperidina y ciertos de sus derivados prueban que poseen un efecto beneficioso en la tonicidad de la piel. Su administración reafirma la piel y previene eficazmente su relajamiento.
- 10 [0035] Los derivados de hesperidina particulares considerados según la invención se eligen entre sus formas agliconas, sus formas chalconas, sus formas glicosiladas y sus formas metiladas, así como sus formas sulfatadas o glucuronidadas que se encuentran como productos metabólicos en el flujo sanguíneo.
- 15 [0036] La presente invención se refiere así al uso cosmético por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o de uno de sus derivados particulares considerados según la invención como agente reafirmante de la piel.
- [0037] La presente invención se refiere también al uso cosmético por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o de uno de sus derivados particulares considerados según la invención como agente para prevenir y/o tratar las pieles flácidas.
- 20 [0038] Contra todo pronóstico, los inventores han constatado, de hecho, que la hesperidina y sus derivados considerados según la invención manifiestan ventajosamente una actividad beneficiosa de reestructuración de la piel, mejorando así su tonicidad, su firmeza y su suavidad.
- 25 [0039] Así, el uso por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados particulares considerados según la invención permite en particular tratar las estrías o prevenir su aparición.
- [0040] Las estrías se presentan como cicatrices en forma de rayas ligeramente marcadas de coloración rosada o nacarada. Se localizan principalmente en los lugares donde la piel se estira: vientre, caderas, muslos, glúteos, senos.
- 30 [0041] La invención tiene también como objetivo el uso cosmético por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o de uno de sus derivados particulares considerados según la invención, como agente para mantener y/o restaurar la tonicidad y/o la firmeza de la piel.
- 35 [0042] Se refiere también al uso cosmético particular considerado según la invención por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o de uno de sus derivados particulares considerados según la invención, como agente para atenuar el aspecto de la celulitis y de la piel de naranja.
- [0043] Se refiere también al uso cosmético por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados particulares considerados según la invención como agente para tratar las estrías o prevenir su aparición.
- 40 [0044] Se refiere también al uso cosmético por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados particulares considerados según la invención, como agente reestructurante y/o agente antirrelajante de la piel y/o de las mucosas.
- 45 [0045] La invención tiene incluso como objetivo el uso de una cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados particulares considerados según la invención para la preparación de una composición, particularmente cosmética y/o dermatológica, por vía oral, para prevenir y/o tratar las pieles flácidas.
- 50 [0046] La invención tiene también como objetivo el uso de una cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados particulares considerados según la invención para la preparación de una composición, particularmente cosmética y/o dermatológica, para prevenir y/o tratar los trastornos de la piel relacionados con la atrofia cutánea y/o una síntesis de colágeno deteriorado y/o una sobreexpresión de metaloproteasas matriciales.
- 55 [0047] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere al uso cosmético por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados particulares considerados según la invención, para prevenir y/o tratar una degeneración de los tejidos conjuntivos relacionada con una anomalía de la producción de colágeno, en particular de colágeno de tipo IV y VII.
- 60 [0048] La invención se refiere también a un procedimiento cosmético de tratamiento y/o de prevención de las pieles flácidas y/o de las estrías que comprende la administración, por vía oral, a un sujeto de una cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados particulares considerados según la invención.
- [0049] Según una forma de realización, dicho sujeto puede ser una mujer embarazada.
- 65 [0050] Según otra forma de realización, dicho sujeto puede ser un sujeto que sigue un régimen de adelgazamiento.

[0051] En el sentido de la presente invención, el término "prevenir" se refiere al hecho de disminuir el riesgo de que se produzca un fenómeno.

[0052] Por "cantidad eficaz" se entiende en el sentido de la presente invención una cantidad suficiente para obtener el efecto esperado.

[0053] La hesperidina o uno de sus derivados particulares considerados según la invención se pueden formular en composiciones cosméticas o dermatológicas.

[0054] Según una forma de realización, el uso o el procedimiento según la invención puede comprender la administración de una cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados por vía oral.

[0055] La vía oral presenta la ventaja de que actúa de manera global sobre el conjunto de la piel y en sus capas profundas (dermis, hipodermis), siguiendo una forma de administración rápida y poco molesta. De hecho, los metabolitos y otros nutrientes activos se distribuyen en particular dentro de la matriz dérmica mediante el flujo sanguíneo. La vía oral o la administración por parche presentan también la ventaja de una forma de administración rápida y poco molesta.

[0056] Según una forma de realización preferida, el uso cosmético según la invención se realiza, por lo tanto, por vía oral y el procedimiento según la invención comprende la administración por vía oral de dicha cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados particulares considerados según la invención.

Hesperidina

[0057] La hesperidina pertenece a la familia de las flavanonas, que son compuestos glucósidos naturales que se encuentran principalmente en los cítricos, es decir en los frutos del género *Citrus*, tales como por ejemplo las naranjas, los limones, las naranjas amargas o incluso las uvas.

[0058] Están presentes mayoritariamente en la piel de los cítricos, pero también se encuentran en grandes cantidades en la pulpa y, por lo tanto, en el jugo de los cítricos.

[0059] La hesperidina es un compuesto glucosilado que comprende un núcleo flavanona de hesperitina (3',5',5-trihidroxi-4'-metoxiflavanona) al cual está ligada de manera covalente una parte glucosídica de rutinosa L-ramnosil-(α 1 $\rightarrow$ 6)-glucosa) fijada sobre el grupo hidroxilo presente en el carbono en posición 7 de la hesperitina.

[0060] Por hesperidina, se entiende así el compuesto (S)-7[[6-O-(6-deoxi- α -L-manopiranosilo)- β -D-glucopiranosil]oxi]-2,3-dihidro-5-hidroxi-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4H-1-benzopiran-4-ona.

[0061] Los derivados de la hesperidina se pueden elegir entre sus formas agliconas, sus formas chalconas, sus formas glicosiladas y sus formas metiladas, así como sus formas sulfatadas o glucuronidadas que se encuentran como productos metabólicos en el flujo sanguíneo.

[0062] Los derivados de hesperidina se pueden obtener por diversos procedimientos conocidos por el experto en la materia, al igual que, por ejemplo, tratamientos enzimáticos o incluso se pueden obtener por síntesis. La glucosa-7-hesperitina se puede preparar por un tratamiento por la ramnosidasa o la hesperidinasasa.

[0063] Como derivado de la hesperidina, se pueden citar especialmente los siguientes compuestos:

- el compuesto hesperetina, constituido por el núcleo flavanona no glicosilado de la hesperidina, que tiene la fórmula siguiente: (S)-2,3-dihidro-5,7-dihidroxi-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4H-1-benzopiran-4-ona; 3',5,7-trihidroxi 4'-metoxi flavanona;

- la α -glucosil-hesperidina, que incluye una cadena de 1 a 20 residuos de glucosa unidos entre sí por un enlace 1,4, la cadena de residuos glucosa está unida ella misma por un enlace de tipo 1,4 en posición 4 del residuo glucosa de hesperidina; estos derivados de la hesperidina y su método de preparación se describen particularmente en la solicitud de patente EP 0 825 196 y en la patente US 6 048 712;

- los compuestos metil-hesperidina, particularmente el compuesto 3¹-metil-7-(ramnosil-2-metil-glucosil)hesperidina y el compuesto 3¹-metilhesperidina, estos compuestos, así como su método de preparación se describen en la patente US 858 784;

- las conjugados de hesperetina y de sulfato o de glucurónido, que se encuentran, con la hesperetina, como productos de la metabolización de la hesperidina en el flujo sanguíneo.

[0064] Según una forma de realización, se utilizan preferiblemente la hesperidina y sus derivados elegidos entre la hesperitina y glucurónido de hesperitina.

5 [0065] En general, la cantidad eficaz de hesperidina o de uno de sus derivados se puede utilizar en una proporción de 0,00001 a 20% en peso, por ejemplo de 0,001 a 10% en peso con respecto al peso total de una composición que lo contiene.

10 [0066] Las composiciones según la invención pueden presentarse en todas las formas galénicas normalmente disponibles para la forma de administración adoptada.

[0067] El soporte puede ser de diversos tipos según el tipo de composición considerada.

[0068] En el caso de un uso conforme a la invención por vía oral, se prefiere el uso de un soporte ingerible.

15 [0069] El soporte ingerible puede ser de diversos tipos según el tipo de composición considerada.

[0070] Conviene así particularmente como soportes nutricionales o farmacéuticos los comprimidos o las tabletas, los suplementos orales en forma seca y los suplementos orales en forma líquida.

20 [0071] Puede tratarse, por ejemplo, de complementos alimenticios, cuya formulación se puede realizar por los procedimientos usuales para producir particularmente grageas, cápsulas blandas, geles, emulsiones, comprimidos, cápsulas.

25 [0072] En el caso de tomas por vía oral, las dosis diarias pueden ir, para la hesperidina o uno de sus derivados, de 0,5 a 2500 mg/d, particularmente de 5 a 500 mg/d.

30 [0073] La hesperidina o uno de sus derivados utilizables según la invención se pueden formular además con los excipientes y componentes usuales para dichas composiciones orales o complementos alimenticios, a saber particularmente componentes grasos y/o acuosos, agentes humectantes, espesantes, conservantes, agentes de textura, de sabor y/o de revestimiento, antioxidantes, conservantes y colorantes usuales en el dominio de la alimentación.

[0074] Los agentes de formulación y excipientes para composición oral, y particularmente para complementos alimenticios, se conocen en este dominio y no son objeto en la presente de una descripción detallada.

35 [0075] Sea cual sea el modo de administración considerado, la cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados puede estar también asociada ventajosamente con al menos otro activo.

40 [0076] Como activos utilizables se puede citar las vitaminas A, B3, B5, B6, B8, C, D, E o PP, los curcuminoides, los carotenoides, los compuestos polifenoles y minerales, los azúcares, los aminoácidos, los aminoácidos azufrados, los ácidos grasos poliinsaturados 3 y 6, los probióticos, la taurina y los fitosteroles.

45 [0077] En particular, se puede utilizar un complejo antioxidante que incluya las vitaminas C y E y al menos un carotenoide, particularmente un carotenoide elegido entre el β -caroteno, el licopeno, la astaxantina, la zeaxantina y la luteína, los flavonoides tales como las catequinas, las proantocianidinas, las antocianinas, las ubiquinonas, los extractos de café que contienen polifenoles y/o diterpenos, los extractos de achicoria, los extractos de ginkgo biloba, los extractos de uvas ricas en proantocianidinas, los extractos de ají, los extractos de soja, otras fuentes de flavonoides que posean propiedades antioxidantes, los ácidos grasos, los prebióticos, los probióticos, la taurina, el resveratrol, los aminoácidos del selenio, los precursores de glutatión.

50 [0078] Entre los flavonoides, se eligen preferiblemente las catequinas y los OPC (oligómeros procianidólicos).

[0079] En cuanto a los activos lipófilos, se puede utilizar el retinol (vitamina A) y sus derivados, el tocoferol (vitamina E) y sus derivados, las ceramidas, los aceites esenciales y los insaponificables (tocotrienol, sesamina, gamma orizanol, fitosteroles, escualenos, ceras, terpenos).

55 [0080] Como activos que se puedan asociar de una forma más particular a la hesperidina o a uno de sus derivados en una fórmula galénica oral, se pueden igualmente considerar todos los ingredientes comúnmente utilizados y/o autorizados, particularmente los agentes activos destinados a la prevención y/o al tratamiento de las afecciones cutáneas.

60 [0081] Como ejemplos, se pueden citar las vitaminas, los minerales, los lípidos esenciales, los oligoelementos, los polifenoles, los flavonoides, los fitoestrógenos, los antioxidantes tales como el ácido lipoico y la coenzima Q10, los carotenoides, los probióticos, los prebióticos, las proteínas y los aminoácidos, los mono y polisacáridos, los amino-azúcares, los fitosteroles y los alcoholes triterpénicos de origen vegetal.

65

- [0082] Se trata, en particular, de las vitaminas A, C, D, E, PP y del grupo B. Entre los carotenoides, se elige preferiblemente, el beta-caroteno, el licopeno, la luteína, la zeaxantina y la astaxantina. Los minerales y oligoelementos particularmente utilizados son el zinc, el calcio, el magnesio, el cobre, el hierro, el yodo, el manganeso, el selenio, el cromo (III). Entre los compuestos polifenoles, se retienen también en particular los polifenoles de uva, de té, de aceituna, de cacao, de café, de manzana, de mirtilo, de saúco, de fresa, de arándano y de cebolla. Preferiblemente entre los fitoestrógenos, se retienen las isoflavonas en forma libre o glicosilada, tales como la genisteína, la daidzeína, la gliciteína o incluso los lignanos, en particular los del lino y de la *Schisandra chinensis*. Los probióticos se eligen preferiblemente en el grupo constituido por los lactobacilos y las bifidobacterias. Los aminoácidos o los péptidos y las proteínas que los contienen, tales como la taurina, la treonina, la cisteína, el triptófano, la metionina. Los lípidos pertenecen preferiblemente al grupo de los aceites que contienen los ácidos grasos mono y poliinsaturados, tales como los ácidos oleicos, linoleico, alfa-linolénico, gamma-linolénico, estearidónico, los ácidos grasos oméga-3 de pescado de cadena larga tales como el EPA y el DHA, los ácidos grasos conjugados de origen vegetal o animal tales como los CLA (*Conjugated Linoleic Acid*).
- [0083] Así, en particular, cuando la hesperidina o uno de sus derivados considerados según la invención se utiliza para una administración por vía oral, pueden estar asociados además con al menos un activo nutricional elegido entre el licopeno, la vitamina C, la vitamina E y los compuestos polifenoles.
- [0084] Para uso por vía oral, la hesperidina o uno de sus derivados pueden estar asociados también a otros activos nutricionales elegidos entre:
- los activos nutricionales anti-envejecimiento, tales como los antioxidantes alimenticios, los nutrientes de propiedades antiradicales y los cofactores de las enzimas endógenas antioxidantes, las vitaminas A, C, E, los carotenoides, las xantofilas, las isoflavonas, ciertos minerales tales como el zinc, el cobre, el magnesio, el selenio, el ácido lipoico, la coenzima Q10, el superóxido dismutasa (SOD) o incluso la taurina. Entre los activos anti-envejecimiento, se pueden citar particularmente las fracciones insaponificables extraídas de lípidos de origen vegetal, aloe vera, el colágeno marino nativo o hidrolizado, los aceites vegetales o marinos ricos en ácidos grasos oméga-3, en oméga-6 (incluido el ácido gamma-linolénico),
 - los activos nutricionales fotoprotección tales como: los antioxidantes y los antiradicales, las vitaminas A, C, E, carotenoides, xantofilas, ciertos minerales tales como el zinc, el cobre, el magnesio, el selenio, la coenzima Q10, el superóxido dismutasa (SOD), los probióticos,
 - los ingredientes nutricionales que presentan propiedades de hidratación o incluso inmunomoduladoras tales como el extracto de *Polypodium leucotomos*, los aceites vegetales o marinos ricos en ácidos grasos oméga-3, en oméga-6, incluido el ácido gamma-linolénico,
 - los activos nutricionales activos sobre los signos clínicos de la menopausia (por ejemplo sofocos...), tales como las isoflavonas, los lignanos, la DHEA, los extractos de ñame, de salvia, de lúpulo, el calcio, el magnesio, los hidrolizados de proteínas, los aceites vegetales o marinos ricos en ácidos grasos oméga-3,
 - los ingredientes nutricionales utilizados en el campo de la pérdida de peso, tales como los extractos de té verde, mate, castaña de indias, cola, cafeína, teobromina, sinefrina, bromelina, efedra, *Citrus aurantium*, calcio, hoodia, garcinia, quitosano, fibras vegetales (cactus, manzanas, piña, ...), hinojo, casis, reina de los prados, rábano negro.
- [0085] El procedimiento de tratamiento cosmético de prevención y/o de tratamiento de las pieles flácidas y/o de las estrías de la invención, y en particular los procedimientos de tratamiento cosmético para atenuar el aspecto de la celulitis y de la piel de naranja, se pueden utilizar particularmente aplicando las composiciones cosméticas o asociaciones tales como las definidas anteriormente, según la técnica de uso habitual de estas composiciones.
- [0086] Según una forma de realización, el procedimiento de tratamiento cosmético según la invención puede estar precedido de un régimen de adelgazamiento.
- [0087] El procedimiento cosmético según la invención se puede llevar a cabo por administración oral, diaria, por ejemplo, de composiciones cosméticas, o la asociación según la invención que se puede formular, por ejemplo, en forma de geles, lociones, emulsiones o soportes ingeribles.
- [0088] El procedimiento según la invención puede comprender una administración única.
- [0089] Según otra forma de realización, la administración se repite por ejemplo de 2 a 3 veces al día durante un día o más y habitualmente tiene una duración prolongada de al menos 4 semanas, incluso de 4 a 15 semanas, con uno o varios períodos de interrupción en su caso.
- [0090] En la descripción y en los ejemplos siguientes, excepto que se indique lo contrario, los porcentajes son porcentajes en peso y los rangos de valores escritos de forma "entre ... y ..." incluyen los límites inferior y superior

precisados. Los ingredientes se mezclan, antes de darles forma, en el orden y las condiciones fácilmente determinadas por el experto en la técnica.

[0091] Los ejemplos y figuras que aparecen a continuación se presentan a título ilustrativo y no limitativo del dominio de la invención.

Figura 1: muestra la expresión del colágeno IV observada en la unión dermoepidérmica en una población de sujetos suplementados por vía oral con hesperidina contra una población de control.

Figura 2: muestra la expresión del colágeno VII en la dermis papilar en una población de sujetos suplementados por vía oral con hesperidina contra una población de control.

Ejemplo 1: cápsula

[0092]

	mg/cápsula
Vitamina C	60
Hesperidina comercializada por la empresa SELECTCHEMIE (hesperidina en forma micronizada pura al 93%)	15
Glicerina	150
Estearato de magnesio	0,02
Aroma natural	cs

[0093] Se pueden tomar de una a tres cápsulas al día.

Ejemplo 2

[0094] Se añade a la formulación del ejemplo 1 un complejo vitamínico que comporta 60 mg de vitamina C, 100 µg de vitamina E y 6 mg de β-caroteno.

Ejemplo 3

[0095] Se añade a la formulación del ejemplo 1 un complejo vitamínico que incluye 100 mg de vitamina C, 100 µg de vitamina E y 6 mg de licopeno por cápsula.

Ejemplo 4: estudio del efecto de la hesperidina sobre los colágenos IV y VII

[0096] El estudio se ha realizado en sujetos mayores y sanos sometidos, durante 24 semanas, a un régimen alimenticio que incluía o no hesperidina.

[0097] El primer grupo de sujetos (grupo E) es un grupo de control sometido a un régimen alimenticio estándar desprovisto de hesperidina.

[0098] El segundo grupo de sujetos (grupo F) es un grupo sometido a un régimen alimenticio que incluye 0,1% en peso de hesperidina con respecto al régimen alimenticio estándar, lo que corresponda a 50 mg de hesperidina por kg de peso corporal del sujeto y por día.

[0099] El tercer grupo de sujetos (grupo G) es un grupo sometido a un régimen alimenticio que comporta 0,5% en peso de hesperidina con respecto al régimen alimenticio estándar, lo que corresponde a 250 mg de hesperidina por kg de peso corporal del sujeto y por día.

[0100] Se tomaron y analizaron muestras de piel para estudiar por inmunofluorescencia la expresión de los marcadores cutáneos colágeno IV y colágeno VII característicos de la unión dermoepidérmica.

A) Efecto de la hesperidina sobre el colágeno IV

Protocolo experimental

[0101] La inmunotinción del colágeno IV se efectuó por inmunohistoquímica con un anticuerpo primario "anticolágeno tipo IV policlonal" (Rockland (revendido por TEBU-BIO), dilución 1/50) y un anticuerpo secundario "anti-conejo FITC" (SANTA CRUZ, dilución 1/100).

[0102] El marcaje se realizó sobre cortes congelados de 5 µm de espesor originarios de tomas cutáneas.

[0103] Las láminas se recuperaron en el PBS durante 5 minutos, se incubaron con el anticuerpo primario durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad, se enjuagaron en el PBS dos veces durante 5 minutos, luego se incubaron con el anticuerpo secundario durante 1 hora a temperatura ambiente en la oscuridad, luego se enjuagaron de nuevo en el PBS dos veces durante 5 minutos.

[0104] Las láminas se montaron a continuación con el Vectashield (Vector) que contenía DAPI (4,6-diamino-2-fénilindol), luego se recubrieron con una lámina.

Resultados

[0105] El marcaje colágeno IV se localiza en la epidermis, exclusivamente en la unión dermoepidérmica (UDE) y en la dermis, en las estructuras internas.

[0106] Una expresión más importante del colágeno IV se observa en los dos grupos tratados con respecto al control en la lámina basal (fig. 1).

[0107] La tabla que aparece a continuación resume el número de cortes efectuados en cada grupo, donde la intensidad del marcaje colágeno IV se muestra medio y fuerte en la UDE:

Grupos	Número de cortes (de 12) con un marcaje medio y fuerte de la UDE	%
E	6	50
F	7	58
G	12	100

[0108] La hesperidina permite obtener una reestructuración de la red colagénica en el tejido dérmico y un aumento de la expresión del colágeno IV, uno de los marcadores específicos de la unión dermoepidérmica.

B) Efecto de la hesperidina sobre el colágeno VII

Protocolo experimental

[0109] La inmunotinción del colágeno VII se efectúa como se ha indicado anteriormente pero utilizando, como anticuerpo primario, "anticolágeno tipo VII policlonal" (EUROMEDEX (revendido por CHEMICON), dilución 1/500) y como anticuerpo secundario "anti-1g de ratones FITC" (DAKO, dilución 1/100).

Resultados

[0110] El marcaje colágeno VII se localiza en la unión dermoepidérmica y a veces está presente también en la dermis papilar.

[0111] Se constata un aumento de la intensidad de fluorescencia de forma más particular para el grupo G en la UDE y de la dermis papilar (fig.2).

[0112] La tabla siguiente resume el número de cortes efectuados en cada grupo con un marcaje colágeno VII en la UDE y en la dermis papilar en función de los diferentes tratamientos y el porcentaje asociado:

Grupos	Número de cortes (de 12) con un marcaje de la UDE y un marcaje en la dermis papilar	%
E	3	25
F	6	50
G	11	92

[0113] La hesperidina permite obtener una reestructuración de la red colagénica en el tejido dérmico y un aumento de la expresión del colágeno VII, uno de los marcadores específicos de la unión dermoepidérmica.

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados, elegidos entre sus formas agliconas, sus formas chalconas, sus formas glicosiladas y sus formas metiladas, así como sus formas sulfatadas o glucuronidadas que se encuentran como productos metabólicos en el flujo sanguíneo como agente reafirmante de la piel.
2. Uso cosmético por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o de uno de sus derivados, elegidos entre sus formas agliconas, sus formas chalconas, sus formas glicosiladas y sus formas metiladas, así como sus formas sulfatadas o glucuronidadas que se encuentran como productos metabólicos en el flujo sanguíneo como agente para prevenir y/o tratar las pieles flácidas.
3. Uso cosmético por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o de uno de sus derivados, elegidos entre sus formas agliconas, sus formas chalconas, sus formas glicosiladas y sus formas metiladas, así como sus formas sulfatadas o glucuronidadas que se encuentran como productos metabólicos en el flujo sanguíneo como agente para mantener y/o restaurar la tonicidad y/o la firmeza de la piel.
4. Uso cosmético por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o de uno de sus derivados, elegidos entre sus formas agliconas, sus formas chalconas, sus formas glicosiladas y sus formas metiladas, así como sus formas sulfatadas o glucuronidadas que se encuentran como productos metabólicos en el flujo sanguíneo como agente para atenuar el aspecto de la celulitis y de la piel de naranja.
5. Uso cosmético por vía oral de una cantidad eficaz de hesperidina o de uno de sus derivados, elegidos entre sus formas agliconas, sus formas chalconas, sus formas glicosiladas y sus formas metiladas, así como sus formas sulfatadas o glucuronidadas que se encuentran como productos metabólicos en el flujo sanguíneo como agente para tratar las estrías o prevenir su aparición.
6. Uso cosmético de una cantidad eficaz de hesperidina o de uno de sus derivados, elegidos entre sus formas agliconas, sus formas chalconas, sus formas glicosiladas y sus formas metiladas, así como sus formas sulfatadas o glucuronidadas que se encuentran como productos metabólicos en el flujo sanguíneo por vía oral para prevenir y/o tratar las pieles flácidas.
7. Uso según la reivindicación precedente, en la que los derivados se obtienen por tratamientos enzimáticos o incluso se obtienen por síntesis.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** se utiliza la hesperidina y sus derivados, elegidos entre la hesperidina y el glucurónido de hesperidina.
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados se utiliza en una proporción de 0,00001% a 20% en peso, por ejemplo de 0,001 a 10% en peso con respecto al peso total de una composición que lo contiene.
10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados está asociada a al menos otro activo elegido entre las vitaminas A, B3, B5, B6, B8, C, D, E o PP, los curcuminoides, los carotenoides, los compuestos polifenoles y minerales, los azúcares, los aminoácidos, los aminoácidos azufrados, los ácidos grasos poliinsaturados 3 y 6, los probióticos, la taurina y los fitosteroles.
11. Procedimiento cosmético de tratamiento y/o de prevención de las pieles flácidas y/o de las estrías que comprende la administración por vía oral a un sujeto de una cantidad eficaz de hesperidina o de uno de sus derivados, elegidos entre sus formas agliconas, sus formas chalconas, sus formas glicosiladas y sus formas metiladas, así como sus formas sulfatadas o glucuronidadas, que se encuentran como productos metabólicos en el flujo sanguíneo.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicho sujeto es una mujer embarazada.
13. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicho sujeto es un sujeto que sigue un régimen de adelgazamiento.
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que la cantidad eficaz de hesperidina o uno de sus derivados es tal y como se define en la reivindicación 9.

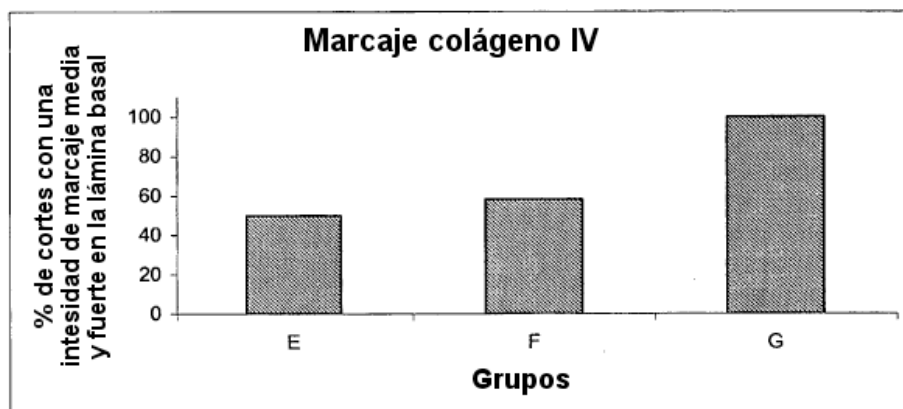


FIGURA 1

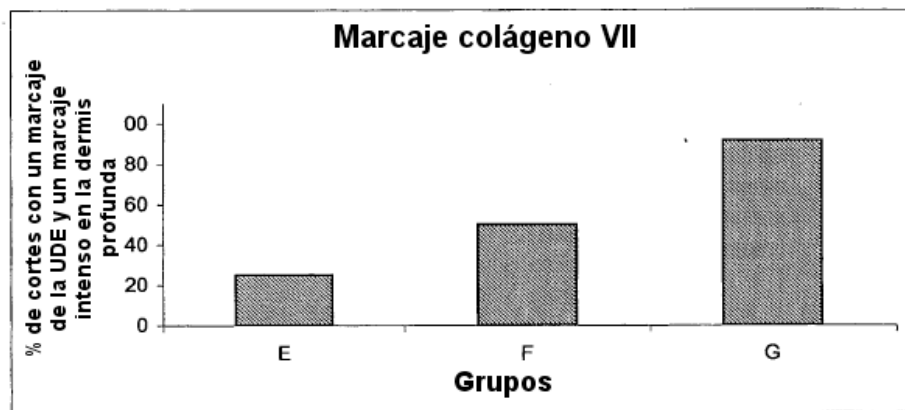


FIGURA 2