

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 567**

51 Int. Cl.:

A61K 8/67 (2006.01)
A61K 8/97 (2007.01)
A61Q 19/06 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 31/01 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 36/15 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2009 PCT/IB2009/055489**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10064210**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2009 E 09774759 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2352487**

54 Título: **Asociación de licopeno, polifenol y vitaminas para el tratamiento de las materias queratínicas**

30 Prioridad:

03.12.2008 FR 0858235
16.12.2008 US 122985 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.10.2017

73 Titular/es:

NUTRICOS TECHNOLOGIES (100.0%)
41 rue Martre
92117 Clichy Cedex, FR

72 Inventor/es:

MANISSIER, PATRICIA;
MONTASTIER, CHRISTIANE y
PICCIRILLI, ANTOINE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 636 567 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 licopeno, polifenol y vitaminas para el tratamiento de las materias queratínicas

- 5 La presente invención se refiere al ámbito de los complementos nutricionales destinados para el tratamiento de la piel. La invención se refiere también a la utilización de una composición para la administración oral que comprende una asociación de agentes activos destinada a prevenir y/o tratar los signos cutáneos seleccionados entre: arrugas o pequeñas arrugas a nivel de los ojos y bolsas u ojeras bajo los ojos.
- 10 La piel humana está constituida por tres compartimentos: la epidermis, la dermis y la hipodermis. Este último compartimento está esencialmente constituido por un tipo de células especializadas en la acumulación y almacenamiento de las grasas, los adipocitos. La hipodermis es el depósito energético del organismo.
- 15 La epidermis humana natural está compuesta principalmente por tres tipos de células que son los queratinocitos, muy mayoritarios, los melanocitos y las células de Langerhans. Cada uno de estos tipos celulares contribuye por sus funciones propias al papel esencial que desempeña la piel.
- 20 La dermis proporciona a la piel un soporte sólido. Es igualmente su elemento nutricional. Está principalmente constituida por fibroblastos y por una matriz extracelular compuesta principalmente por colágeno, elastina y una sustancia, denominada sustancia fundamental, de componentes sintetizados por el fibroblasto.
- 25 Se encuentran en ella también leucocitos, mastocitos o incluso macrófagos tisulares. Igualmente, la atraviesan vasos sanguíneos y fibras nerviosas. En una piel normal, es decir no patológica ni cicatricial, el fibroblasto se encuentra en estado quiescente, es decir no proliferativo.
- 30 Son las fibras de colágeno las que aseguran la solidez de la dermis. 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 enmarañado de las fibras de colágeno amontonadas las unas contra las otras en todos los sentidos. Las fibras de colágeno participan en la elasticidad y en la tonicidad de la piel y/o de las mucosas.
- 35 Las fibras de colágeno se renuevan constantemente pero esta renovación disminuye con la edad lo cual produce un adelgazamiento de la dermis. Este adelgazamiento de la dermis se debe igualmente a causas patológicas como, por ejemplo, la hipersecreción de hormonas corticoides, ciertas patologías o también carencias vitamínicas (como el caso de la vitamina C en el escorbuto). Está igualmente admitido que factores extrínsecos como los rayos ultravioleta, el tabaco o ciertos tratamientos (Glucocorticoides, vitamina D y derivados por ejemplo) tienen igualmente un efecto sobre la piel y sobre su porcentaje de colágeno.
- 40 Diversos factores producen la degradación del colágeno, con todas las consecuencias que se pueden considerar sobre la estructura y/o la firmeza de la piel y/o de las mucosas.
- 45 A pesar de ser muy resistentes, las fibras de colágeno son sensibles a ciertas enzimas denominadas colagenasas. Una degradación de las fibras de colágeno produce el aspecto de piel blanda y arrugada que el ser humano, al preferir el aspecto de una piel lisa y estirada, busca desde siempre combatir.
- 50 Las colagenasas forman parte de una familia de enzimas llamadas metaloproteinasas (MMP, por sus siglas en inglés) que son por sí mismas los miembros de una familia de enzimas proteolíticas (endoproteasas o endopeptidasas) que tienen un átomo de zinc coordinado con 3 residuos cisteína y una metionina en su emplazamiento activo y que degradan los componentes macromoleculares de la matriz extracelular y membranas basales de pH neutro (colágeno, elastina, etc). muy ampliamente difundidas en el mundo en el que vivimos, Estas enzimas, están presentes, pero débilmente expresados, en situaciones fisiológicas normales como el crecimiento de los órganos y la renovación de los tejidos.
- 55 Su sobreexpresión en el hombre y su activación está relacionada con numerosos procesos, a veces patológicos, que implican la destrucción y el remodelado de la matriz. Esto implica o bien una resorción no controlada de la matriz extracelular, o, a la inversa, la instalación de un estado de fibrosis.
- 60 La familia de las metaloproteinasas está constituida por varios grupos bien definidos en función de sus semejanzas en términos de estructura y de especificidad de sustrato. Entre estos grupos, se pueden citar las colagenasas destinadas a degradar los colágenos fibrilares (MMP-1 o colagenasa intersticial, MMP-8 o colagenasa de neutrófilo, MMP-13 o colagenasa 3), las gelatinasas que degradan el colágeno de tipo IV o cualquier forma de colágeno desnaturalizado (MMP-2 o gelatinasa A (72 kDa), MMP-9 o gelatinasa B (92 kDa)), las estromelisininas (MMP-3) cuyo amplio espectro de actividad se dirige a las proteínas de la matriz extracelular tales como las glucoproteínas (fibronectina, laminina), los proteoglicanos, etc., o también las metaloproteinasas membranares.
- 65 Además, algunos proteoglicanos tales como los que pertenecen a la familia de los proteoglicanos pequeños ricos en leucina (SLRP, por sus siglas en inglés), constituyen un blanco interesante para prevenir los efectos negativos del

- 5 envejecimiento y el deterioro de las propiedades mecánicas de la piel. Estos SLRP están, en efecto, directamente implicados en la fibrillogénesis y la hidratación de los espacios perifibrilares. Los SLRP contribuyen particularmente a aumentar la biodisponibilidad de algunos factores de crecimiento tales como el TGF- β ; entre los SLRP, se pueden citar la decorina, el lumicano, la fibromodulina, el biglicano. Por otro lado, algunas observaciones inmunohistoquímicas demuestran una disminución de la acumulación de biglicano en la piel envejecida. De igual modo, la disminución marcada de lumicano y de fibromodulina induce a una alteración de la fibrillogénesis del colágeno así como a una perturbación de la arquitectura fibrilar. Por consiguiente, los proteoglicanos de la familia de los SLRP juegan un papel fundamental en la organización arquitectural de las estructuras de la piel.
- 10 Por último, los SLRP son no solamente sensibles a la acción de los MMP, sino igualmente a la acción proteolítica de las agregasas o ADAMTS (desintegrina y metaloproteasa con motivos de trombospondina tipo 1). Algunos miembros de esta nueva familia de metaloproteasas, en particular ADAMTS 1 y 4, han sido identificados a nivel de la piel, y ADAMTS4 es conocido por escindir la decorina.
- 15 La exposición prolongada a las radiaciones ultravioleta, particularmente a las radiaciones ultravioleta de tipo A y/o B, tiene por efecto un estímulo de la expresión de las colagenasas, particularmente de la MMP-1. Esto constituye uno de los componentes del envejecimiento cutáneo fotoinducido.
- 20 Por otro lado, en la menopausia, las principales modificaciones con respecto a la dermis son una disminución del porcentaje de colágeno y del espesor dérmico. Eso produce en la mujer menopáusica un adelgazamiento de la piel y/o de las mucosas. La mujer experimenta entonces una sensación de "piel papirácea" o de piel tirante y se observa una acentuación de las arrugas finas y arrugas pequeñas superficiales. La piel presenta un aspecto rugoso al tocarse. Por último, la piel presenta una flexibilidad disminuida.
- 25 Por último, en el sujeto con sobrepeso y más particularmente durante el aumento de peso, los adipocitos tienen tendencia a aumentar rápidamente de volumen (almacenado de cantidades crecientes de lípidos). Los lóbulos grasos se distienden entonces poco a poco para formar porciones conjuntivas, paralelas entre sí y perpendiculares a la superficie cutánea. La fuerte presión producida por los adipocitos sobre la dermis provoca rápidamente una deformación de la superficie de la piel. En el plano cutáneo, este fenómeno llamado celulitis, se traduce por un aspecto almohadillado dando por partes los signos de «piel de naranja». Por último, en el plano clínico, la celulitis se traduce en una modificación de la textura de los tejidos subcutáneos y superficiales, caracterizada en particular por:
- 30 - una piel en su conjunto más densa,
 - una piel más consistente,
 - una piel más sensible que puede incluso, en función de la fase de avance de la celulitis, ser dolorosa en la palpación, y/o
- 35 - tejidos cutáneos menos móviles debido a la pérdida de adherencia y de cohesión de las capas profundas de la piel.
- 40 También, este fenómeno es más visible en las mujeres, ya que tienen una piel más fina con tramos conjuntivos que presentan una estructura vertical, que en contraste con el hombre, tienen una estructura oblicua e entrecruzada.
- 45 La celulitis, que a menudo está agravada por el sobrepeso y la obesidad, se localiza sobre todo a nivel de la pelvis y de los miembros inferiores (celulitis en «cartucheras» o «pantalón de zuavo» (prenda de payaso)). Estas modificaciones pueden también producir deformaciones cicatrizales definitivas.
- 50 La hipertrofia del tejido adiposo va acompañada a nivel dérmico de un tensado de las redes fibrosas, produciendo una alteración funcional de las células residentes. En efecto, esta hipertensión dificulta los intercambios celulares, la circulación venosa y linfática por la compresión de los capilares, de modo que el fenómeno se automantiene. Al final, las fibras se degeneran y la piel pierde sus estructuras fundamentales.
- 55 En el plano biológico, cuando los fibroblastos son sometidos a una tensión tisular normal, sintetizan activamente colágeno, elastina, glucosaminoglicanos, moléculas fundamentales que contribuyen a reforzar los tejidos de mantenimiento de la piel. De forma análoga, los adipocitos sobrecargados de lípidos ejercen también una tensión sobre la dermis, creando una sobreproducción de colágeno hasta llegar a la fibrosis.
- 60 Por el contrario, al perder peso y particularmente durante las dietas adelgazantes, el desalmacenado rápido de los adipocitos produce una disminución importante de la tensión ejercida por la hipodermis sobre los tejidos de mantenimiento. Por consiguiente, la dermis no está ya bajo tensión y el tejido conjuntivo pierde progresivamente su cohesión: pérdida de fijación de los fibroblastos al colágeno, disminución de la cantidad de neocolágeno, distensión de las fibras de elastina, despolimerización de los proteoglicanos, etc. Por lo tanto, los fibroblastos en menor interacción con las fibras de la matriz extracelular, no reciben ya de su entorno las señales de actividad y de reparación que controlan la síntesis de las macromoléculas fundamentales de la dermis. Además, los fibroblastos al no recibir ya señales de su entorno fibrilar, segregan metaloproteasas matriciales (MMP), enzimas que producen la degradación de las estructuras fibrosas. Esta disminución marcada del metabolismo de los fibroblastos, así como la degradación de las fibras por los MMP, se traduce consecuentemente en una alteración de las propiedades viscoelásticas o biomecánicas de la piel (pérdida de firmeza, tonicidad, elasticidad, etc.).
- 65

Se comprende entonces con la lectura de lo que antecede, la importancia del colágeno y de los glucosaminoglicanos en la estructura de los tejidos, particularmente de la piel y/o de las mucosas, y la importancia que existe por combatir su degradación para así luchar contra una alteración de las propiedades viscoelásticas o biomecánicas de la piel (pérdida de firmeza, de tonicidad, etc.) ya esté relacionada o no con el envejecimiento cutáneo, cronobiológico o fotoinducido.

En la presente se describe una nueva asociación de agentes activos útil para paliar y/o prevenir una alteración de las propiedades biomecánicas de la piel y por consiguiente la manifestación de las alteraciones cutáneas directamente relacionadas con tal alteración como, por ejemplo, las alteraciones asociadas, el adelgazamiento de la dermis y/o la degradación de las fibras de colágeno produciendo esta última consecuencia, el aspecto de piel blanda, fofa y/o arrugada.

La presente invención se interesa más particularmente por la prevención y/o por el tratamiento por vía oral y/o parenteral de los signos cutáneos relacionados con una alteración de las propiedades viscoelásticas o biomecánicas de la piel. La misma se refiere más particularmente a mantener y/o restaurar las propiedades biomecánicas de la piel.

Más precisamente, los inventores han descubierto que la administración por vía oral y/o parenteral de una asociación de licopeno, vitamina C, vitamina E y de al menos un compuesto polifenólico, en particular un compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino, presenta una actividad beneficiosa sobre las materias queratínicas y en particular los constituyentes de la dermis, y permite luchar contra una alteración de las propiedades biomecánicas de una materia queratínica y/o actúa favorablemente principalmente sobre el mantenimiento y/o la restauración de las propiedades biomecánicas de una materia queratínica, en particular de un tejido conjuntivo y más particularmente de la piel.

El licopeno es un pigmento natural que se encuentra en los frutos maduros, particularmente en el tomate. Pertenece a la familia de los carotenoides y su estructura es parecida a la del β -caroteno.

El papel del licopeno en la maduración de los frutos es conocido en la técnica anterior. El licopeno se utiliza en composiciones de actividad bronceadora por su papel en la síntesis de la melanina (WO 97/47278), en composiciones destinadas para el tratamiento del cabello y/o del acné por su actividad sobre las 5α -reductasas (JP-2940964), como agente anti-radicalar (JP-A-8-283136) o también se utiliza en composiciones destinadas a tratar, de forma preventiva y/o curativa, los signos cutáneos del envejecimiento (EP 1 090 628).

Los compuestos polifenoles son particularmente conocidos por su fuerte poder antioxidante y se utilizan habitualmente en productos cosméticos. Se ha descrito igualmente su papel en la prevención de enfermedades cardiovasculares por vía oral. Algunos de ellos se utilizan igualmente en composiciones para uso tópico por ejemplo en forma esterificada en el documento FR 2.706.478 con el fin de hacerlos liposolubles para mejorar su estabilidad a la oxidación.

La vitamina C (o ácido ascórbico) es conocida por estimular la síntesis del colágeno, impidiendo, como co-factor, la auto-inactivación de las enzimas lisina- y prolina-hidroxilasas y aumentando la síntesis de los ARNm de procolágenos. El ácido ascórbico (o vitamina C) es igualmente conocido por estimular la síntesis de la elastina de la piel o para tratar las arrugas.

Los compuestos anteriormente citados están ya propuestos en asociación con otros agentes activos en composiciones orales, como tipo de complementos alimentarios por ejemplo, dedicados particularmente a proporcionar a los sujetos así tratados un buen estado fisiológico que se traduce particularmente en una mejor protección con respecto a las enfermedades cardíacas, reumáticas, circulatorias (US 6.605.296) o también un mejor aspecto de la piel en términos de alisado y suavidad.

Por el documento WO 02/34210 es conocida la utilización de la asociación de al menos un carotenoide y vitamina C para tratar los signos cutáneos del envejecimiento.

Por el documento WO 2006/000226 es conocida por otro lado una composición para la administración oral útil para tratar los signos cutáneos del envejecimiento que comprende vitamina E, vitamina C, y un extracto de té blanco, así como opcionalmente un antioxidante extraído de las pepitas de uva, de tomate, de soja y/o de manzanilla, un extracto que comprende glucosaminoglicanos y al menos un metal de transición.

Por último, Segger et al. describen una composición oral que comprende, como agentes activos, una mezcla de vitaminas, de carotenoides, de selenio, de zinc, de ácidos aminados, de glucosaminoglicanos, de un extracto de mirtillo y de Pycnogenol[®] y la proponen particularmente para tratar la rugosidad y/o un defecto de elasticidad de la piel (Journal of Dermatological Treatment (2004), 15, 222-226).

De un modo general, la pérdida de elasticidad cutánea es la consecuencia de modificaciones a nivel de la red de

fibras elásticas dérmicas pero igualmente de la disminución de los glucosaminoglicanos que controlan la fluidez del líquido intersticial que rodea las fibras de la red dérmica. A este respecto, no es específica de una clase de población y puede así aparecer desde la edad más joven.

5 La presente invención se refiere, más particularmente por su parte a la protección, incluso a la mejora de la tonicidad, firmeza, flexibilidad y/o densidad de la piel.

10 Las deficiencias en tonicidad, firmeza, flexibilidad y/o densidad de la piel son la consecuencia más corriente de un envejecimiento cutáneo pero igualmente de un estado de cansancio. Así, estas deficiencias pueden ser directamente el origen de la aparición de signos de envejecimiento cutáneo tales como las arrugas y/o pequeñas arrugas que se manifiestan normalmente a partir de los 30 años, pero también signos cutáneos no relacionados directamente con la edad sino que se encuentran más particularmente en adultos, tales como las bolsas bajo los ojos y las ojeras.

15 En términos de mecanismo biológico, las arrugas se producen por una pérdida muscular o por tensiones musculares repetidas, por una pérdida de los tejidos grasos, por fuerzas gravitacionales persistentes y por la pérdida de hueso y del cartílago a nivel de la cara. El aplanamiento de la unión entre la dermis y la epidermis así como la disminución del colágeno IV se consideran factores que influyen en la formación de las arrugas.

20 Desde un punto de vista histológico, la epidermis aparece atrofiada, manifestación distinta de la ptosis de los tejidos cutáneos observada en una pérdida de elasticidad cutánea.

25 De forma inesperada, los inventores han observado por consiguiente que era posible tratar la manifestación de estos signos cutáneos, a saber principalmente las arrugas, las pequeñas arrugas, bolsas y ojeras de los ojos, estimulando eficazmente las propiedades biomecánicas de la piel por medio de la administración de una composición muy específica.

30 Se conocen por otro lado tratamientos tópicos que permiten luchar contra los signos cutáneos particularmente relacionados con el envejecimiento. Sin embargo, los agentes activos tópicos preconizados no actúan siempre, debido a su baja penetración cutánea, a nivel dérmico. Además, los productos tópicos actúan por definición localmente sobre las zonas a tratar, zonas sobre las cuales pueden encontrarse desigualmente repartidos, y necesitan aplicaciones cuidadosas y repetidas. En algunos casos, pueden ser el origen de reacciones cutáneas secundarias, incluso de incomodidad.

35 Por el contrario, la vía oral presenta la ventaja de actuar de forma global sobre el conjunto de la piel y en sus capas profundas (dermis, hipodermis), con un modo de administración rápido y poco molesto. En efecto, los metabolitos y otros nutrientes activos están en particular distribuidos en el seno de la matriz dérmica por medio de la circulación sanguínea. La vía oral o la administración por parche presentan igualmente la ventaja de un modo de administración rápido y poco molesto.

40 La asociación considerada en esta invención permite también más particularmente mantener y/o restaurar las propiedades de tonicidad, firmeza, flexibilidad y/o de densidad de la piel.

45 La asociación según la invención se refiere más particularmente a una asociación de licopeno, de vitamina C, de vitamina E y de al menos un compuesto polifenol procedente de corteza de pino a título de único principio activo.

50 La invención tiene así por objeto la utilización cosmética por vía oral de una asociación de licopeno, de vitamina C, de vitamina E y de al menos un compuesto polifenol procedente de corteza de pino a título de único principio activo, destinada a prevenir y/o tratar los signos cutáneos seleccionados de entre: las arrugas o las pequeñas arrugas a nivel de los ojos, y las bolsas u ojeras debajo de los ojos.

55 La invención tiene en particular por objeto la utilización de una asociación de este tipo para prevenir y/o tratar signos cutáneos tales como las arrugas y las pequeñas arrugas alrededor de los ojos y/o para prevenir y/o tratar los signos cutáneos de cansancio tales como las bolsas perioculares, las ojeras perioculares y la piel apagada y sin brillo, de preferencia para prevenir y/o tratar las bolsas perioculares.

60 Según un modo de realización preferente, la asociación considerada según la invención permite prevenir y/o tratar los signos cutáneos de cansancio tales como las bolsas perioculares, las ojeras perioculares y la piel apagada y sin brillo.

La asociación de agentes activos descrita en la presente permite igualmente mejorar la calidad de las uñas.

65 Esta asociación se muestra muy particularmente interesante en términos de efectos beneficiosos en el mantenimiento y/o la restauración de la firmeza cutánea en las mujeres menopáusicas. Se ha demostrado así un incremento de la actividad celular de la dermis, una mejora de la calidad de la matriz extracelular de la dermis y una mejor hidratación del gel matricial de la matriz extracelular, consecutivamente a la administración oral de un

complemento oral que contiene esta asociación.

La presente descripción muestra además la utilización de una asociación de licopeno, vitamina C, vitamina E y de al menos un compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino, como agente activo para la preparación de una composición para la administración oral y/o parenteral destinada a favorecer la cicatrización.

En particular, las composiciones son particularmente útiles para mantener y/o restaurar las propiedades de tonicidad, de firmeza, de flexibilidad, y/o de densidad de la piel.

También se describe en la presente la utilización cosmética por vía oral de una asociación de licopeno, vitamina C, vitamina E y de al menos un compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino como agente activo destinado para mejorar la calidad de las uñas.

También se describe una composición para la administración oral y/o parenteral que comprende como único principio activo la asociación de licopeno, vitamina C, vitamina E y de al menos un compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino.

También se describe una composición para la administración oral y/o parenteral que comprende la asociación de licopeno, vitamina C, vitamina E y de al menos un compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino, en la cual el valor de la relación entre el contenido en peso en compuesto polifenólico con relación a la suma de los contenidos en peso en licopeno, vitamina C y vitamina E se encuentra comprendido entre 0,05 y 1,2, en particular entre 0,2 y 1, y en particular entre 0,3 y 0,7.

Ventajosamente, una composición de este tipo se presenta además en forma de cápsulas blandas, grageas precintadas, geles, emulsiones secas o líquidas, comprimidos, polvos para diluir o ampollas bebibles, o de alimentos funcionales tales como por ejemplo yogures, bebidas...

Las composiciones descritas son particularmente útiles para mantener y/o restaurar las propiedades de tonicidad, de firmeza, de flexibilidad y/o de densidad de la piel.

En particular, la asociación de licopeno, vitamina C, vitamina E y de al menos un compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino es particularmente útil para la preparación de una composición para la administración oral y/o parenteral destinada a prevenir y/o tratar los signos cutáneos relacionados con una alteración de las propiedades anteriormente citadas.

Por «propiedades viscoelásticas o biomecánicas de la piel» en el marco de la presente invención, se entienden las propiedades de extensibilidad, de tonicidad, de firmeza y/o de flexibilidad de la piel.

Por «signos cutáneos» se entienden todas las modificaciones del aspecto exterior de la piel, como por ejemplo las arrugas, particularmente a nivel de los ojos y de las comisuras de los labios, las pequeñas arrugas, la piel marchita, la piel blanda, la piel flácida, la piel fina, la piel apagada y sin brillo, los bolsos bajo los ojos, los surcos cutáneos, la falta de elasticidad y/o de tono de la piel, pero igualmente cualesquiera modificaciones internas de la piel que no se traduzcan sistemáticamente por un aspecto exterior modificado, como por ejemplo cualquier degradación interna de la piel, particularmente de las fibras de colágeno, como consecuencia de una exposición a las radiaciones ultravioleta.

Por «signos cutáneos de cansancio» se entienden todas las modificaciones del aspecto exterior de la piel inducidas y/o acentuadas por un gran cansancio, una falta de sueño y/o una vida estresante, como por ejemplo las bolsas periorbitales, las ojeras periorbitales o también la piel apagada y sin brillo.

Por «alteración cutánea inducida por los regímenes adelgazantes y/o de reducción» se entienden todas las modificaciones del aspecto exterior de la piel como por ejemplo el aspecto de piel flácida que puede estar más o menos acusado como consecuencia de una pérdida de peso.

Por «alteración cutánea inducida por la celulitis», se entienden todas las modificaciones del aspecto exterior de la piel como por ejemplo los flotadores o «piel de naranja» que pueden estar más o menos localizados en las zonas de sobrecarga ponderal tales como los muslos, los brazos o el abdomen.

Se entiende en el marco de la presente invención que «la utilización cosmética por vía oral» cubre la utilización de productos administrados por vía oral; estos productos, por ejemplo en forma de complemento alimentario o de alimento funcional como se expone a continuación para el caso de la vía oral, producen un efecto a nivel de la piel en el plano estético y de la comodidad, o también dirigida a la belleza, por ejemplo con miras a protegerla, mantenerla en buen estado, modificar el aspecto, y particularmente embellecerla.

Dentro del marco de la presente invención, por vía parenteral se entiende la inyección intramuscular, la inyección intravenosa o también la administración por parche de dirección sistémica. Dicho de otro modo, esta definición

pretende cubrir todos los demás modos de administración distintos de la vía oral (o digestiva) siempre que los agentes activos pasen por la circulación sanguínea.

5 La administración por parche de dirección sistémica es preferida como administración parenteral. El parche de efecto exclusivamente local se excluye de la presente invención.

Por «dispositivo transdérmico», «parche» o «sistema de liberación transdérmica» en el sentido de la invención, se entiende todo sistema que permita una liberación activa o pasiva de la sustancia activa por transdermia, es decir que permita su transferencia a través de la piel hasta la circulación general sistémica.

10

LICOPENO

15 El licopeno utilizado según la invención puede ser de origen natural o sintético. Por origen natural, se entiende el licopeno, en estado puro o en solución sea cual fuere su concentración en la indicada solución, obtenido a partir de un elemento natural como por ejemplo un extracto vegetal, particularmente el tomate. Por origen sintético, se entiende el licopeno, en estado puro o en solución sea cual fuere su concentración en la indicada solución, obtenido por síntesis química.

20 Cuando el licopeno es de origen natural, puede ser obtenido a partir de material vegetal procedente de la planta entera cultivada *in vivo* o procedente de cultivo *in vitro*.

Por cultivo *in vivo* se entiende todo cultivo de tipo clásico es decir al sol y al aire libre o en invernadero, o también sin sol.

25 Por cultivo *in vitro*, se entiende el conjunto de técnicas conocidas por el experto en la materia que permita de forma artificial la obtención de un vegetal o de una parte de un vegetal. La presión de selección impuesta por las condiciones físico-químicas en el desarrollo de las células vegetales *in vitro* permite obtener un material vegetal estandarizado y disponible todo el año contrariamente a las plantas cultivadas *in vivo*.

30 Preferentemente según la invención, se utiliza un vegetal procedente de cultivo *in vivo*. Muy preferentemente según la invención, se utiliza un extracto de tomate rico en licopeno.

El licopeno está igualmente presente en el melón, la guayaba y el pomelo.

35 Cualquier método de extracción conocido por el experto en la materia puede ser utilizado para preparar el licopeno utilizado según la invención.

El licopeno puede estar en suspensión acuosa. Para ello, se pueden utilizar formas hidrodispersables, en frío o en caliente, tales como las comercializadas por la Sociedad Lycored bajo las denominaciones Lyc-o-Mato CWD®.

40

Como ejemplo, según la invención se puede utilizar un extracto de tomate rico en licopeno, preparado por la Sociedad Lycored, comercializado bajo la denominación LycOMato® constituido por un extracto de oleoresina que contiene por ejemplo de un 6 a un 10% de licopeno puro.

45 Cualquier otro ingrediente más complejo a base de licopeno puede igualmente ser utilizado para la realización de la invención.

Así, se entiende como ingrediente más complejo por ejemplo una composición primaria que comprende el licopeno y una proteína de suero. Esta composición primaria se describe particularmente en el documento WO 01/91588. Esta composición primaria lleva igualmente el nombre de lactolicopeno. Es este ingrediente el que se utiliza en el complemento alimentario del ejemplo 1. Presenta el interés de aumentar la biodisponibilidad del licopeno y/o ser fácilmente formulable en los complementos alimentarios (formas de bolsitas, cápsulas, comprimidos, grageas, cápsulas blandas, etc.).

50

55 La cantidad de extracto utilizable según la invención está por supuesto en función del efecto buscado y puede por consiguiente variar en una amplia medida.

Para proporcionar un orden de magnitud, se puede utilizar el licopeno en estado puro en una cantidad que represente de un 0,0001 a un 50% en peso, de preferencia de un 0,001 a un 10% en peso, preferentemente en una cantidad que represente de un 0,05 a un 0,2 en peso con relación al peso total de la composición.

60

Por ejemplo, cuando la composición está más particularmente destinada a prevenir y/o tratar signos cutáneos de cansancio tales como las bolsas periorculares, las ojeras periorculares y la piel apagada y sin brillo, se puede utilizar el licopeno en estado puro en una cantidad que representa del 0,001 al 1% en peso, particularmente del 0,005 al 0,1% en peso con relación al peso total de la composición.

65

Por supuesto, el experto en la materia, si utiliza el licopeno bajo la forma de una solución, un extracto vegetal por ejemplo, sabe ajustar la cantidad de solución que utiliza en su composición con el fin de que la cantidad final de licopeno en la composición esté de acuerdo con las cantidades utilizables anteriormente definidas.

5 VITAMINA C

Según la invención, la vitamina C o el ácido ascórbico y/o sus análogos pueden ser utilizados solos o en mezcla de cualquier naturaleza y cualquier proporción y pueden ser de origen natural o sintético.

10 El ácido ascórbico se encuentra generalmente en forma L, pues es particularmente bajo esta forma que se encuentra en el mundo vegetal.

La cantidad de vitamina C utilizable según la invención va por supuesto en función del efecto buscado y puede por consiguiente variar en una amplia medida.

15 Para proporcionar un orden de magnitud, en la composición de la invención, la vitamina C en estado puro puede estar presente en un contenido que va del 0,0001 al 50% en peso, de preferencia del 0,1 al 10% en peso, y preferentemente en un contenido que oscila entre un 3% y un 6% en peso con relación al peso total de la composición.

20 Por ejemplo, cuando la composición está destinada a prevenir y/o tratar los signos cutáneos de cansancio tales como las bolsas perioculares, las ojeras perioculares y la piel apagada y sin brillo, la vitamina C en estado puro puede estar presente en un contenido que oscila entre el 0,001 y el 5% en peso, particularmente entre un 0,05 y un 1% en peso con relación al peso total de la composición.

25 Por supuesto, si la vitamina C está presente en forma de una solución, por ejemplo un extracto de planta, el experto en la materia sabrá ajustar la cantidad de esta solución en la composición según la invención, con el fin de obtener las gamas de concentraciones en vitamina C anteriormente descritas.

30 VITAMINA E

La vitamina E puede estar presente en la composición para la administración oral y/o parenteral en un contenido que oscila entre un 0,0001 y un 50% en peso, de preferencia entre un 0,1 y un 10% en peso, de forma aún más preferida entre un 0,5 y un 2% en peso con relación al peso total de la composición.

35 Por ejemplo, cuando la composición está destinada a prevenir y/o tratar los signos cutáneos de cansancio tales como las bolsas perioculares, las ojeras perioculares y la piel apagada y sin brillo, la vitamina E puede estar presente en un contenido que oscila entre un 0,001 y un 5% en peso particularmente entre un 0,005 y un 1% en peso con relación al peso total de la composición.

40 COMPOSICIÓN POLIFENÓLICA

45 Los compuestos polifenólicos reagrupan una gran familia de compuestos muy ampliamente extendidos en el reino vegetal. Se los encuentra así particularmente en las plantas, desde las raíces hasta los frutos. Entre las clases de polifenoles, se pueden particularmente citar los flavonoides, las proantocianidinas, los lignanos, las ligninas, los estilbenos, las cumarinas. Así, el compuesto polifenólico utilizado en el marco de la presente invención puede presentarse bajo todas estas formas anteriormente citadas.

50 Los compuestos polifenólicos pueden particularmente derivarse de extractos vegetales seleccionados entre los extractos del té verde, de uva tales como *Vitis Vinifera*, de pino y particularmente de la corteza de pino, de manzana, de arándano, de lúpulo, de guayaba, de cacao, de maderas tales como el castaño, el roble, el castaño de Indias, el avellano.

55 El término «compuesto polifenólico» en el marco de la presente invención se extiende por consiguiente igualmente al extracto vegetal propiamente dicho, rico en estos compuestos polifenólicos.

Los flavonoides representan el principal grupo de polifenoles.

60 Los polifenoles catéquicos constituyen, en cuanto a ellos, un grupo de los flavonoides, que comprenden igualmente las flavanonas, las flavonas y antocianinas, y los flavonoles.

El compuesto polifenólico es precisamente un polifenol catéquico tal como se define a continuación.

65 El subgrupo de polifenoles catéquicos comprende un conjunto de compuestos clásicamente aislados de plantas tales como el cacao, el té, la viña y sus derivados, el pino (*Pinus maritima*), el cachú, algunos frutos, que presenta un grado de polimerización variable.

La unidad de base, también llamada catequina o catecol es el 3,5,7,3',4'-pentahidroxi-2,3-dihidro-2-fenil cromeno, que puede encontrarse en forma cis o trans; la epicatequina y su isómero puede igualmente estar presente en forma cis o trans.

5 Los polifenoles catéquicos abarcan tanto los diversos isómeros de las unidades de base (monómeros), como oligómeros (o proantocianidoles) o polímeros (taninos).

10 Más particularmente, los polifenoles catéquicos útiles según la invención son seleccionados entre el grupo que comprende: catequina, epicatequina, galocatequina, epigalocatequina y sus sales, sus ésteres y/o sus derivados, en forma de monómeros u oligómeros.

Cuando se utilizan oligómeros, comprenden ventajosamente de 2 a 14 unidades de base, particularmente de 2 a 10.

15 De preferencia su grado de polimerización es inferior o igual a 5.

Se utilizan en particular compuestos generalmente llamados proantocianidoles o procianidoles, también llamados precursores de antocianinas u oligómeros procianidólicos (OPC). Estos oligómeros se degradarán, por una parte, después de la absorción por vía oral y/o parenteral para liberar los monómeros.

20 Estos polifenoles pueden conjugarse con azúcares como por ejemplo glucosa, galactosa, ramnosa, ácido galacturónico.

25 Por polifenoles catéquicos se entienden particularmente en el presente texto mezclas en cualquier proporción de monómeros y de diferentes oligómeros que comprenden de 2 a 14 unidades, tales como se han definido anteriormente.

30 Entre los dímeros ampliamente extendidos de la familia de los procianidoles u oligómeros procianidólicos y cuya utilización es particularmente ventajosa en el marco de la presente invención, se pueden citar la procianidina B1, la procianidina B2, la procianidina B3 o también la procianidina B6 o B7.

35 Las procianidinas B1, B2, B3 están presentes en extractos vegetales de corteza de pino, de cacao, de manzana, de arándano, de castaño de Indias, de lúpulo, de guayaba y de avellano. Así, la composición según la presente invención comprende ventajosamente uno de estos extractos vegetales.

El compuesto polifenólico presente en la composición objeto de la presente invención procede de la corteza de pino.

40 Un compuesto polifenólico de este tipo procedente de la corteza de pino presenta ventajosamente un contenido en trómeros fenólicos que puede oscilar entre un 5 y un 25% en peso, de preferencia entre un 10 y un 20% en peso con relación al peso total del compuesto polifenólico. De igual modo, presenta ventajosamente un contenido en dímeros polifenólicos de al menos un 5% en peso o que puede oscilar entre un 5 y un 25% en peso, de preferencia de al menos un 10% en peso o que puede oscilar entre un 10 y un 20% en peso con relación al peso total del compuesto polifenólico.

45 El compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino contiene también ventajosamente de un 2 a un 15% en peso, por ejemplo de un 5 a un 10% en peso, de ácidos fenólicos de tipo ácido ferrúlico, ácido p-cumárico, ácido caféico y ácido protocatéquico, con relación al peso total del compuesto polifenólico.

50 Así, el compuesto polifenólico, particularmente ventajoso para la realización de la invención, puede presentar las características siguientes:

Análisis/criterio	Especificación
Pérdida en el secado	≤ 5,0%
Cenizas sulfúricas	≤ 0,4%
Insolubles en agua (solución al 1%, T = 37°C)	≤ 5,0%
Insolubles en THF (solución al 1%, T = 20°C)	≤ 1,0%
pH (solución acuosa al 4%, T = 20°C)	2,5 - 4,5
Trómeros polifenólicos	10 - 20%
Dímeros polifenólicos	10 - 20%
Taxifoliol + taxifoliol glucósido	> 3%
Contenidos en ácidos fenólicos ⁽¹⁾	2 - 15 %

⁽¹⁾ ácidos ferrúlico + p-cumárico + protocatéquico + cafeico.

55 También, según una variante de realización de la invención, el compuesto polifenólico procedente de la corteza de

pino proviene de un extracto de pino marítimo. Un extracto de este tipo de pino marítimo se describe particularmente en el artículo «A review of the French Maritime Pine Bark Extract (PYCNOGENOL®), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology», P. ROHDEWALD, International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 40-No. 4/2002 (158-168).

5 Una composición descrita en la presente comprende de preferencia el compuesto polifenólico en un contenido que oscila entre un 0,0001 y un 50% en peso y de preferencia entre un 0,001 y un 10% en peso, de forma aún más preferida entre un 0,5 y un 2% en peso con relación al peso total de la composición.

10 Por ejemplo, cuando la composición está destinada a prevenir y/o tratar los signos cutáneos de cansancio tales como las bolsas periorculares, las ojeras periorculares y la piel apagada y sin brillo, el compuesto polifenólico puede estar presente en un contenido que oscila entre un 0,001 y un 5%, particularmente entre un 0,1 y un 1% en peso con relación al peso total de la composición.

15 Como lo ilustran los ejemplos que siguen, los inventores han demostrado que una composición que contiene licopeno, vitamina C, vitamina E y un compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino en la relación de contenido requerido, podía actuar favorablemente sobre la matriz dérmica, por medio de un aumento de la actividad celular de la dermis, una mejora de la calidad de la matriz extracelular de la dermis y una mejor hidratación del gel matricial de la matriz extracelular.

20 Una composición según la presente invención está así destinada a luchar contra los signos cutáneos del envejecimiento y muy particularmente destinada a mantener y/o a restaurar las propiedades biomecánicas de la piel.

25 Así, como se ha precisado anteriormente, una composición según la invención resulta particularmente útil para mantener y/o restaurar las propiedades de tonicidad, de firmeza, de flexibilidad y/o de densidad de la piel.

30 Por consiguiente, dicha composición está particularmente destinada a la prevención y/o a el tratamiento cosmético de las alteraciones cutáneas inducidas por el cronoenvejecimiento, en particular de pieles maduras de las mujeres pre- o post-menopáusicas, pero también a la prevención y/o el tratamiento cosmético de las alteraciones inducidas por el fotoenvejecimiento.

Dicha composición está por consiguiente igualmente adaptada a la prevención y/o a el tratamiento de las alteraciones cutáneas inducidas por la menopausia.

35 Así, la presente invención se refiere a la utilización cosmética de tal composición para la prevención y/o el tratamiento de las alteraciones cutáneas inducidas por la menopausia.

40 Dicha composición está también particularmente adaptada a la prevención y/o a el tratamiento cosmético de las alteraciones cutáneas inducidas por la pérdida de peso tal como la observada en el transcurso de regímenes adelgazantes y/o reductores, tales como el relajamiento de los tejidos de mantenimiento, pérdida de la tonicidad y de flexibilidad cutánea, y visibilidad incrementada de los flotadores.

45 Se describe igualmente la utilización cosmética de una composición conforme a la presente invención composición destinada como a luchar contra la falta de flexibilidad y/o de tono de la piel.

Finalmente se describe la utilización cosmética de una composición conforme a la invención composición destinada como a prevenir y/o tratar los aspectos visuales relacionados con la celulitis, tales como flotadores y «piel de naranja».

50 Tal y como se ha ilustrado en el ejemplo 1, el gen de la vitamina se ha aumentado significativamente, de forma que ha resultado que la asociación considerada por la presente invención presenta una acción favorable sobre la cicatrización.

55 Finalmente se describe la utilización cosmética de tal composición como composición destinada a prevenir y/o tratar signos cutáneos tales como las arrugas y las pequeñas arrugas y/o para prevenir y/o tratar los signos cutáneos de cansancio tales como las bolsas periorculares, las ojeras periorculares y la piel apagada y sin brillo.

60 Según un modo de realización preferente, el licopeno está presente en esta composición en un contenido que oscila entre un 0,05 y un 0,2% en peso, la vitamina C está presente en un contenido que oscila entre un 3 y un 6% en peso, la vitamina E está presente en un contenido que oscila entre un 0,5 y un 2% en peso, y el compuesto polifenólico está presente en un contenido que oscila entre un 0,5 y un 2% en peso, con relación al peso total de la composición.

65 Cuando la composición está más particularmente destinada a prevenir y/o tratar los signos cutáneos de cansancio tales como las bolsas periorculares, las ojeras periorculares y la piel apagada y sin brillo, el licopeno está presente en esta composición en un contenido que oscila entre un 0,005 y un 0,1% en peso, la vitamina C está presente en un

contenido que oscila entre un 0,05 y un 1% en peso, la vitamina E está presente en un contenido que oscila entre un 0,005 y un 1% en peso, y el compuesto polifenólico está presente en un contenido que oscila entre un 0,1 y un 1% en peso, con relación al peso total de la composición.

5 Según también otro modo de realización preferente, el valor de la relación entre el contenido en peso en compuesto polifenólico con relación a la suma de los contenidos en peso en licopeno, vitamina C y vitamina E se encuentra comprendido entre 0,2 y 1 y de forma aún más preferida entre 0,3 y 0,7.

10 Cuando la composición está más particularmente destinada a prevenir y/o tratar los signos cutáneos de cansancio tales como las bolsas perioculares, las ojeras perioculares y la piel apagada y sin brillo, el valor de la relación entre el contenido en peso en compuesto polifenólico con relación a la suma de los contenidos en peso en licopeno, vitamina C y vitamina E se encuentra comprendido entre 0,3 y 0,7 y de forma aún más preferida entre 0,4 y 0,6.

15 COMPOSICION

Una asociación según la invención es una asociación de licopeno, vitamina C, vitamina E y al menos un compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino como único principio activo.

20 Una asociación según la invención es administrada por vía oral. Las composiciones correspondientes pueden presentarse en cualquier forma galénica normalmente utilizada según el modo de administración en cuestión.

Puede tratarse de una composición de tipo complemento alimentario o de un alimento funcional, o bien de una composición farmacéutica.

25 Una composición conforme a la invención puede particularmente presentarse en forma de cápsulas blandas, de grageas precintadas, de geles, de emulsiones secas o líquidas, de comprimidos, de polvos para diluir o de ampollas bebibles o cualquier otra forma conocida por experto en la materia. La composición puede eventualmente contener excipientes de formulación apropiados tales como colorante, edulcorante, aromatizante, agente de carga, ligante, conservante, etc.

30 Según otro modo de realización preferente de la invención, la asociación de licopeno, vitamina C, vitamina E y compuesto polifenólico de extracto de pino como único principio activo puede también incorporarse en matrices alimentarias para producir alimentos funcionales tales como barras alimentarias, alimentos enriquecidos tales como aceites, mantequillas, margarinas, polvos compactados, fibras o también en forma de emulsión en bebidas.

35 Así, dicha composición puede ser un alimento funcional.

40 A título indicativo, las dosis de licopeno aportadas para lograr los fines de la invención se adaptarán en función del efecto buscado. Por ejemplo, se podrá prever una dosis que oscila entre 1 y 22 mg, por ejemplo que oscila entre 2 y 11 mg/día, incluso entre 4 y 7 mg/día.

45 De igual modo, las dosis de compuestos polifenólicos en forma de monómero o de oligómero aportadas para lograr los fines de la invención pueden variar de 6 a 75 mg, por ejemplo de 13 a 75 mg, particularmente de 20 a 75 mg/día, y más particularmente de 30 a 50 mg/día.

Además, las dosis de vitamina C aportadas para lograr los fines de la invención pueden variar de 10 a 105 mg, por ejemplo de 20 a 105 mg, particularmente de 33 a 105 mg/día, ventajosamente de 50 a 70 mg/día.

50 Por último, las dosis de vitamina E aportadas para lograr los fines de la invención pueden variar de 1 a 17 mg, por ejemplo de 3 a 17 mg, particularmente de 6 a 17 mg/día, ventajosamente de 9 a 11 mg/día.

55 Cuando la asociación según la invención está más particularmente destinada a prevenir y/o tratar los signos cutáneos de cansancio tales como las bolsas perioculares, las ojeras perioculares y la piel apagada y sin brillo, de preferencia a prevenir y/o tratar las bolsas perioculares, la dosis diaria de licopeno puede estar comprendida entre 2 y 11 mg y/o la dosis diaria de vitamina C puede estar comprendida entre 20 y 70 mg y/o la dosis diaria de vitamina E puede estar comprendida entre 3 y 12 mg y/o la dosis diaria de compuesto polifenólico puede estar comprendida entre 13 y 50 mg.

60 Se describe en la presente una composición para la administración oral que comprende una asociación de licopeno, de vitamina C, de vitamina E y de al menos un compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino, en la cual el valor de la relación entre el contenido en peso de compuesto polifenólico con relación a la suma de los contenidos en peso de licopeno, vitamina C y vitamina E está comprendido entre 0,3 y 0,7, caracterizada porque se presenta en forma de cápsulas blandas, grageas precintadas, geles, emulsiones secas o líquidas, comprimidos, polvos para diluir o ampollas bebibles, o de alimentos funcionales tales como por ejemplo yogures, bebidas, etc.

65 En el sentido de la presente invención, una composición cosmética designa una composición que es apta para

producir un efecto a nivel de la piel en el plano estético y de la comodidad, o también dirigida a la belleza, por ejemplo para protegerla, mantenerla en buen estado, modificar su aspecto, y particularmente embellecerla. Esta puede presentarse en forma de un producto nutricional.

5 La presente invención se ilustra por los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1: estudio clínico exploratorio relativo a la cuantificación de los ARNm de referencia inducidos por la toma del complemento alimentario A

10 **Fórmula del complemento alimentario A**

- Forma galénica: comprimidos revestidos
- Posología: 2 comprimidos/día
- Fórmula Complemento Alimentario A

15 **TABLA 1**

	Nombre usual del ingrediente/excipiente	Composición (mg/cp)
INGREDIENTES NUTRICIONALES	Lactolicopeno al 2% ⁽¹⁾	100,00
	Vitamina C (90%) ⁽²⁾	28,9
	Extracto de corteza de pino marítimo ⁽³⁾	13,3
	Vitamina E ⁽⁴⁾	4,9

(1) 2% de licopeno.

(2) 90% de ácido L-ascórbico

20 (3) Conforme a las especificaciones de la monografía USP28, Maritime Pine Extract, Appendix A (a)

De los cuales:

- 65 a 75% de procianidinas;

- ≤ 8% de pérdida por secado.

25 (4) Conforme a las especificaciones de la monografía USP (Vitamin E), Ph. Eur. 5(RRR-alpha-Tocopheryl Hydrogen Succinate) y FCC IV (d-alpha-Tocopheryl Acid Succinate).

El complemento alimentario A está preferentemente destinado a las mujeres menopáusicas que se enfrentan a una pérdida de firmeza cutánea.

30 **Objetivo del ensayo clínico**

Evaluar el efecto del complemento alimentario A contra placebo, en biomarcadores cutáneos susceptibles de asociarse a un cambio de propiedades biomecánicas de la piel después de 2 meses de toma del complemento alimentario A.

35

Metodología

- Estudio de 2 meses en 18 mujeres menopáusicas desde hace más de dos años (9 en el grupo que toma el complemento alimentario A / 9 en el grupo placebo), con edades de más de 50 años, sin seguir un tratamiento hormonal sustitutivo, y presentando una falta de firmeza cutánea a nivel de la cara interna del brazo.
 - Realización de biopsias de 3 mm en el brazo de T0 y T2 meses para la extracción de los ARNm totales.
 - Cuantificación de los ARNm específicos codantes para proteínas susceptibles de asociarse a un cambio de propiedades biomecánicas de la piel.
- 45 Preparación de los ARNm para la RT-PCR

Las dos biopsias se juntaron, se trituraron en nitrógeno líquido (Mikro Dismembrator S, B. Braun Biotech International), luego el ARN total se extrajo y se purificó por ultracentrifugación sobre gradiente de cloruro de cesio. La cantidad de ARN purificado fue evaluada midiendo la DO (densidad óptica) a 260 nm (Nanodrop) y la calidad del ARN extraído se validó mediante el cálculo de la relación DO260/DO280. La integridad de los ARN extraídos ha sido igualmente comprobada utilizando el BioAnalyzer de Agilent. Se prepararon soluciones stock de ARN con el fin de obtener una concentración próxima a 1,25 ng/μl.

50

Evaluación de la cantidad de biomarcadores cutáneos

55

La concentración en ARN se normalizó con relación a la cantidad de ARN ribosomal 28S. La técnica de RT-PCR se hizo cuantitativa añadiendo en cada tubo de reacción un estándar interno de concentración conocida, y constituido por un ARN sintético, que será co-transcrito y co-amplificado al mismo tiempo que el ARN buscado. Las muestras correspondientes al T0 y al T2 de cada voluntario se analizaron en la misma serie, y se hizo objeto de un depósito y

de una migración en el mismo gel de poliacrilamida. El análisis estadístico se realizó por medio de un ensayo de Student unilateral por muestra emparejada, comparando en cada grupo los valores de T0 y de T2. Una relación T2/T0 = 1,00 significa que los dos valores son comparables. Una relación T2/T0 > 1,00 es el reflejo de un aumento del transcrito estudiado. Al contrario, una relación T2/T0 < 1,00 es el reflejo de una disminución de la expresión del ARNm estudiado.

Resultados/Cuantificación de ARNm blancos

Tabla II: expresión de los biomarcadores blanco después de la toma del complemento alimentario A (versus placebo)

	T2/T0		T2/T0	
	<u>PLACEBO</u> (n=9)	t ensayo emparejado	<u>COMPLEMENTO ALIMENTARIO A</u> (n=9)	t ensayo emparejado
VIM	1,02±0,36	NS	1,24±0,25	0,03
DEC	1,33±0,58	NS	1,40±0,51	0,03
FIBMOD	1,17±0,44	NS	1,48±0,57	0,02
LUM	1,25±0,53	NS	1,40±0,30	0,002
XYL	0,92±0,27	NS	1,25±0,27	0,01

VIM: vimentina; DEC: decorina; LUM: lumicano; FIBMOD: fibromodulina; XYL: xilosiltransferasa.

En el grupo que ha consumido el complemento alimentario, el ARNm codante para la vimentina está significativamente aumentado (p=0,03). En las células de origen mesenquimatoso, tales como los fibroblastos y las células endoteliales, la vimentina es un compuesto estructural principal de los filamentos intermediarios. Esta red del citoesqueleto está directamente implicada en las funciones mecánicas celulares. En particular, una pequeña expresión de la vimentina afecta a los procesos de cicatrización. Las células deficitarias en vimentina presentan particularmente una baja estabilidad mecánica así como una motilidad y propiedades contráctiles reducidas. Además, la vimentina participa en la organización espacial de los complejos focales, en la organización de los microfilamentos actina-dependientes así como en las interacciones con la matriz extracelular. Algunas de estas interacciones están directamente afectadas por el envejecimiento cutáneo a semejanza de las que influyen sobre el control de la migración, de la proliferación y de la contracción celular o también sobre el control del fenotipo metabólico.

El estudio del ARNm de la vimentina indica por consiguiente que el complemento alimentario A actúa favorablemente sobre el citoesqueleto de los fibroblastos. Es el signo de una actividad incrementada de la célula.

Por otro lado, el ARNm codante para la decorina se sobreexpresa de forma significativa como continuación a la toma del complemento alimentario A (p=0,03), mientras que la expresión de este ARNm no se modifica como consecuencia de la toma del placebo. La decorina es una pequeña proteína glucosilada (proteoglican) que pertenece a la familia de los proteoglicanos pequeño ricos en leucina (SLRP). La decorina está presente en el conjunto de la dermis, pero ausente en la epidermis. Esta se sintetiza y segrega por los fibroblastos. Su papel principal es la regulación de la fibrilógenesis del colágeno. En efecto, la decorina contribuye a la buena cohesión de las fibras de colágeno: fijándose sobre las fibras, esta les permite organizarse entre sí para formar un haz de colágeno. Se ha demostrado que la decorina disminuye en el transcurso del envejecimiento.

Los resultados sobre la decorina muestran que el complemento alimentario A parece presentar un efecto estabilizador sobre la estructura de las fibras de colágeno y contribuye pues a mejorar la calidad de la matriz extracelular de la dermis.

Después de la toma complementaria, se aprecia también un aumento significativo de los ARNm codantes para otros proteoglicanos pequeño ricos en leucina (SLRP), en particular los del lumicano (p=0,002) y la fibromodulina (p=0,02) que están fuertemente implicados en la fibrilógenesis y la hidratación de los espacios perifibrilares.

Por último, otro ARNm ha sido sobreexpresado de forma significativa a continuación de la toma del complemento alimentario A. Se trata del ARNm codante para la xilosiltransferasa (p=0,01) que es la primera enzima que interviene en la síntesis de los proteoglicanos de tipo condroitina sulfato o dermatano sulfato en los fibroblastos. La xilosiltransferasa es la enzima que inicia la glucosilación, es decir la fijación de los azúcares en la cadena protéica central del proteoglicano. Los proteoglicanos pasan seguidamente a la matriz extracelular donde forman un gel hidratado al absorber las moléculas de agua. En este gel se bañan las células dérmicas así como las fibras de colágeno y de elastina. Los proteoglicanos juegan un papel no solamente de depósito hídrico que permite resistir a las fuerzas de compresión sino también un papel organizacional en la estructura de la matriz y de transmisión de las informaciones. Los proteoglicanos disminuyen con la edad lo cual produce una degradación del gel matricial. El

complemento alimentario A que actúa sobre la xilosiltransferasa participa en parte en la restauración de la calidad de este gel. Al fijar mejor las moléculas de agua, este gel matricial hidratado permite «rehinchar» la dermis y por consiguiente mejorar el estado superficial de la piel.

5 **Conclusión**

El conjunto de estos resultados muestra que el complemento alimentario «A» tiene una acción global sobre la calidad de la dermis:

10 1) que aumenta el metabolismo de los fibroblastos por medio del aumento de la transcripción del gen de la vimentina, proteína clave del citoesqueleto;

2) que mejora el gel hidratado de la matriz extracelular en el cual se bañan las fibras y las células de la dermis, por medio del aumento de la transcripción del gen de la xilosiltransferasa, primera enzima que interviene en la formación de los proteoglicanos;

15 3) que estructura las fibras de colágeno por medio del aumento de la transcripción del gen del lumicano, de la fibromodulina y de la decorina, de los proteoglicanos que intervienen en la fibrilogénesis.

Ejemplo 2: Evaluación de la eficacia del complemento alimentario A versus placebo sobre las propiedades biomecánicas de la piel

20 La fórmula del complemento alimentario y su posología de administración son conformes a las utilizadas en el ejemplo 1.

Objetivo del ensayo clínico: Estudio de la influencia de la toma del complemento alimentario A sobre la alteración de las propiedades biomecánicas de la piel y del microrrelieve cutáneo.

25

Metodología

Estudio monocéntrico en doble ciego sobre 2 grupos de los cuales uno es un placebo. Un procedimiento aleatorio bajo condiciones se realizó para asegurar una mejor comparabilidad de los grupos en la inclusión.

30

Setenta y dos voluntarios sanos de sexo femenino, con edades de 40 a 65 años que corresponden a los criterios de inclusión y de no inclusión han participado en este estudio por un tiempo total de 6 meses.

35

Complemento alimentario A: n=49.

Placebo: n=23

La eficacia del complemento alimentario A fue evaluada:

- 40 - por un dermatólogo por medio de diferentes atlas fotográficos
- por un dermatólogo según un marcador clínico de 6 puntos de 0 a 5. Cuanto más es considerado el estado del parámetro como bueno, más se aproxima la nota de 5 y a la inversa.
- por mediciones instrumentales (Torquemètre® y análisis de imágenes a partir de moldes cutáneos).
- por un cuestionario de auto-evaluación informado por los voluntarios.

45

Medición con el Torquemètre®

El Torquemètre® es un dispositivo no invasivo. El cabezal de medición del DTM está compuesto por un disco central móvil de 20 mm de diámetro y por una placa circular fija. Este dispositivo se coloca sobre la piel por mediación de una cinta adhesiva de dos caras concéntricas fija. El ángulo de rotación del disco central se midió por un sensor angular de una resolución muy grande. En la aplicación del cabezal de medición, el disco central pivota. Una fuerza de torsión de un ángulo Ue se aplica entonces a la zona de la piel comprendida entre el disco central móvil y el anillo fijo periférico (deformación rápida). Luego el ángulo de rotación continua aumentando a velocidad reducida de un ángulo Uv.

50

Después de la parada del par de torsión, la piel vuelve a su estado inicial en dos tiempos, rápido (deformación Ur) y lento hasta el principio.

55

Las zonas precisas de medición se marcaron con la ayuda de una máscara de forma circular. Los parámetros medidos son (Ue, Uv, Ur).

60

Análisis de imágenes a partir de moldes cutáneos

Una réplica negativa de las arrugas de la superficie cutánea se realizó con la ayuda de caucho siliconado. Para el análisis, este molde se iluminó mediante una luz rasante que genera sombras llevadas detrás de cada arruga.

65

El análisis de las arrugas se realizó con el programa Toposurf.

Resultados**Evaluación dermatológica por medio de los atlas fotográficos**

5

Tabla 2: Evolución de los signos cutáneos- Complemento alimentario A

PARÁMETROS	T0 (media ± DS)	T12 (media ± DS)	T12/T0 Ensayo de Tukey para comparaciones múltiples	T24 (media ± DS)	T24/T0 Ensayo de Tukey para comparaciones múltiples	Análisis de la varianza
Profundidad de las arrugas de pata de gallo	3,3 ± 1,1	2,6±0,9	MEJORA p=0,003	2,8 ±1,0	MEJORA p=0,045	MEJORA p=0,004
Bolsas	2,4±1,2	2,0±1,4	NS	1,8±1,2	MEJORA p=0,034	MEJORA p=0,042
Arrugas de la comisura de los labios	2,7±1,7	1,9±1,7	MEJORA p=0,048	1,9±1,7	NS (tendencia, p=0,055)	MEJORA p=0,027

DS: desviación estándar

10

Tabla 3: Evolución de los signos cutáneos- Placebo

PARÁMETROS	T0 (media + DS)	T12 (media + DS)	T12/T0 Ensayo de Tukey para comparaciones múltiples	T24 (media + DS)	T24/T0 Ensayo de Tukey para comparaciones múltiples	Análisis de la varianza
Profundidad de las arrugas de pata de gallo	3,3 + 1,3	2,8+1,2	NS	2,7 +1,1	NS	NS
Bolsas	1,9+1,1	1,9+1,2	NS	2,0+1,3	NS	NS
Arrugas de la comisura de los labios	2,5+1,5	1,6+1,5	NS	2,2+1,8	NS	NS

DS: desviación estándar; NS: estadísticamente no significativo

15

En el grupo que ha consumido el complemento alimentario A, la profundidad de las arrugas de pata de gallo ha disminuido estadísticamente a partir de las 12 semanas. La toma del complemento alimentario A produce igualmente una disminución estadísticamente significativa de las arrugas de la comisura de los labios a partir de las 12 semanas, así como de las bolsas bajo los ojos a las 24 semanas. Estos parámetros no evolucionan en el grupo placebo.

20

Evaluación dermatológica según el marcador clínico

Tabla 4: Evolución de los signos cutáneos- Complemento alimentario A

25

PARÁMETROS	T0 (media ± DS)	T12 (media ± DS)	T12/T0 Ensayo de Tukey para comparaciones múltiples	T24 (media ± DS)	T24/T0 Ensayo de Tukey para comparaciones múltiples	Análisis de la varianza
Flexibilidad de la piel	2,7 ± 0,9	3,4±0,8	MEJORA p=3,32E-04	3,6 ± 0,8	MEJORA p=3,36E-04	MEJORA p=2,19E-06
Pequeñas arrugas	2,5±1,0	2,9±1,0	NS	3,3±1,0	MEJORA p=0,001	MEJORA p=0,001
Arrugas de la cara	2,3±1,0	2,9±1,0	MEJORA p=0,01	2,8±0,9	MEJORA p=0,032)	MEJORA p=0,007
Arrugas del	3,2±1,4	3,2±1,0	NS	4,1±1,1	MEJORA	MEJORA

escote					p=0,001	p=1,83E-04
--------	--	--	--	--	---------	------------

DS: desviación estándar; NS: estadísticamente no significativo

Tabla 5: Evolución de los signos cutáneos- Placebo

PARÁMETROS	T0 (media ± DS)	T12 (media ± DS)	T12/T0 Ensayo de Tukey para comparaciones múltiples	T24 (media ± DS)	T24/T0 Ensayo de Tukey para comparaciones múltiples	Análisis de la varianza
Flexibilidad de la piel	2,7 ± 0,9	3,2±0,8	NS	3,2 ± 0,9	NS	NS
Arrugas	2,9±1,1	3,2±1,0	NS	3,5±0,9	NS	NS
Arrugas de la cara	3,0±1,1	3,2±1,1	NS	3,3±1,3	NS	NS
Arrugas del escote	4,0±0,7	3,3±1,1	DETERIORO p=0,047	4,5±1,1	NS	p=0,001

DS: desviación estándar; NS: estadísticamente no significativo

El complemento alimentario A mejora de forma estadísticamente significativa los signos cutáneos como son las arrugas y pequeñas arrugas, así como la flexibilidad de la piel. El placebo no modifica estos parámetros.

Evaluación instrumental

Medición con el Torquemètre® después de 6 meses de suplementación con el complemento alimentario A o el placebo

Tabla 6: Evolución de las propiedades biomecánicas de la piel- Complemento alimentario A

PARÁMETROS	T0 (media ± DS)	T24 (media ± DS)	T24/T0 Análisis de la varianza
Ue (extensibilidad)	2,91 ± 0,571	3,207 ± 0,687	MEJORA p=0,023
Uv (plasticidad)	1,894 ± 0,438	2,085 ± 0,376	MEJORA p=0,024
Ur (tonicidad)	1,099 ±0,175	1,253 ±0,240	MEJORA p=0,001

DS : desviación estándar

Tabla 7: Evolución de las propiedades biomecánicas de la piel- Placebo

PARÁMETROS	T0 (media ± DS)	T24 (media ± DS)	T24/T0 Análisis de la varianza
Ue (extensibilidad)	3,189 ± 0,695	3,179 ± 0,645	NS
Uv (plasticidad)	1,960 ± 0,389	2,092 ± 0,340	NS
Ur (tonicidad)	1,131 ±0,167	1,209 ±0,168	NS

DS: desviación estándar ; NS : no significativo estadísticamente

Después de 6 meses de toma del complemento alimentario A, los parámetros relativos a las propiedades biomecánicas de la piel se mejoran estadísticamente. Estos parámetros no se modificaron por la toma del placebo.

Análisis de imágenes a partir de moldes cutáneos después de 6 meses de suplementación con el complemento alimentario A o el placebo

Tabla 8: Evolución de la topografía cutánea- Complemento alimentario A

PARÁMETROS	T0 (media ± DS)	T24 (media ± DS)	T24/T0 Análisis de la varianza
------------	--------------------	---------------------	-----------------------------------

SRvm (altura media de los valles)	0,059 ± 0,009	0,053 ± 0,01	MEJORA p=0,026
Densidad <Z1 (densidad de los surcos con una altura ≤ a 10 µm)	8,06 ± 7,187	14,402 ± 10,192	MEJORA p=0,019
Densidad <Z2 (densidad de los surcos con una altura > a 20 µm)	73,307 ± 14,935	55,733 ± 18,878	MEJORA p=0,001
Anisotropía(densidad de los surcos en función de su altura y de su orientación)	43,926 ± 14,561	34,011 ± 12,114	MEJORA p=0,016

DS: desviación estándar

Tabla 9 : Evolución de la topografía cutánea- Placebo

5

PARÁMETROS	T0 (media ± DS)	T24 (media ± DS)	T24/T0 Análisis de la varianza
SRvm (altura media de los valles)	0,059 ± 0,019	0,053 ± 0,01	NS
Densidad <Z1 (densidad de los surcos con una altura ≤ a 10 µm)	13,763 ± 12,956	16,76 ± 8,729	NS
Densidad <Z2 (densidad de los surcos con una altura > a 20 µm)	65,231 ± 22,12	52,168 ± 18,494	NS
Anisotropía(densidad de los surcos en función de su altura y de su orientación)	39,117 ± 16,255	33,224 ± 13,099	NS

DS: desviación estándar ; NS : estadísticamente no significativo

10 El relieve cutáneo es muy fino y visible únicamente con la ayuda de una lupa dermatológica en los niños, mientras que se hace visible a simple vista en las personas de edad. Por otro lado, el relieve cutáneo está correlacionado con las propiedades mecánicas de la dermis. Las fibras de colágeno de la dermis profunda, que se entrecruzan, mantienen la piel tensa en las personas jóvenes formando una red apretada. Esta red se desorganiza con la edad, la piel se desploma, y los surcos se hacen más profundos. La topografía cutánea revela una red particular: surcos paralelos y entrecruzados que forman rectángulos, cuadrados, trapecios, rombos y triángulos. Las líneas primarias son grandes y profundas de 20 a 100 µm según el emplazamiento y la edad. Las líneas secundarias son estrechas.

15 La toma del complemento alimentario A durante 6 semanas produce una mejora estadísticamente significativa de la anisotropía cutánea, un aumento de la densidad de los surcos secundarios (Densidad<Z1) y una disminución de los surcos primarios (Densidad>Z2). Estos parámetros no se modifican en el grupo placebo. En otras palabras, el complemento alimentario A produce una reaparición de los surcos secundarios (Densidad<Z1) característicos de las pieles jóvenes, una disminución de la profundidad de los surcos primarios (Densidad>Z2) característicos de las pieles de edad y una disminución de la anisotropía cutánea que aumenta normalmente con la edad.

25 **Auto-evaluación por los voluntarios**

La calidad de las uñas ha sido evaluada por los voluntarios por medio de una escala visual analógica (0 cm: mala calidad; 10 cm : buena calidad). Un aumento de la medición y por consiguiente sinónimo de mejora.

Tabla 10: Evolución de la calidad de las uñas-Complemento alimentario A

30

PARÁMETRO	T0 (media ± DS)	T6 (media ± DS)	T6/T0 Ensayo de Tukey para comparaciones múltiples	T12 (media ± DS)	T12/T0 Ensayo de Tukey para comparaciones múltiples	T24 (media ± DS)	T24/T0 Ensayo de Tukey para comparaciones múltiples
Calidad de las uñas	4,24 ± 2,96	6,13 ± 2,11	MEJORA p=4,68E-04	6,48 ± 2,16	MEJORA p=2,19E-05	6,48 ± 1,93	MEJORA p=2,11E-05

DS: desviación estándar

Tabla 11: Evolución de la calidad de las uñas-Placebo

35

PARÁMETRO	T0 (media ± DS)	T6 (media ± DS)	T6/T0 Ensayo de Tukey para	T12 (media ± DS)	T12/T0 Ensayo de Tukey para	T24 (media ± DS)	T24/T0 Ensayo de Tukey para
-----------	--------------------	--------------------	----------------------------------	---------------------	-----------------------------------	---------------------	-----------------------------------

	DS)		comparaciones múltiples	DS)	comparaciones múltiples	DS)	comparaciones múltiples
Calidad de las uñas	4,85 ± 2,90	5,83 ± 2,26	NS	6,47 ± 2,23	NS	6,52 ± 2,35	NS

DS : desviación estándar ; NS : estadísticamente no significativo

- 5 La calidad de las uñas mejora de forma estadísticamente significativa en los voluntarios que toman el complemento alimentario A. La toma de placebo no modifica este parámetro.

Conclusión

- 10 El conjunto de estos resultados muestra que el complemento alimentario A permite corregir los signos particularmente cutáneos indeseables relacionados con una pérdida de los rendimientos biomecánicos en particular de la piel mejorando la topografía así como el relieve cutáneos. El complemento alimentario A ayuda en la reestructuración de la piel interior para una piel más firme y para obtener resultados tangibles en la superficie.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización cosmética por vía oral de una asociación de licopeno, de vitamina C, de vitamina E y de al menos un compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino como agente activo, destinada a prevenir y/o tratar los signos cutáneos seleccionados entre: arrugas o pequeñas arrugas a nivel de los ojos y bolsas u ojeras bajo los ojos.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el valor de la relación entre el contenido en peso de compuesto polifenólico con relación a la suma de los contenidos en peso en licopeno, vitamina C y vitamina E se encuentra comprendido entre un 0,05 y un 1,2.
- 15 3. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la dosis diaria de licopeno se encuentra comprendida entre 1 y 22 mg.
4. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la dosis diaria de vitamina C se encuentra comprendida entre 10 y 105 mg.
- 20 5. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la dosis diaria de vitamina E se encuentra comprendida entre 1 y 17 mg.
6. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la dosis diaria de compuesto polifenólico se encuentra comprendida entre 6 y 75 mg.
- 25 7. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que está destinada a prevenir y/o tratar las bolsas periorbitales y por que la dosis diaria de licopeno se encuentra comprendida entre 2 y 11 mg, y/o la dosis diaria de vitamina C se encuentra comprendida entre 20 y 70 mg, y/o la dosis diaria de vitamina E se encuentra comprendida entre 3 y 12 mg y/o la dosis diaria de compuesto polifenólico se encuentra comprendida entre 13 y 50 mg.
- 30 8. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino presenta un contenido en trómeros fenólicos que puede oscilar entre un 5 y un 25% en peso, con relación a su peso total.
- 35 9. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino presenta un contenido en dímeros polifenólicos de al menos un 5% en peso con relación a su peso total.
10. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el compuesto polifenólico procedente de la corteza de pino presenta de un 2 a un 15% en peso de ácidos fenólicos de tipo ácido ferrúlico, ácido p-cumárico, ácido cafeico y ácido protocatéquico, con relación a su peso total.