

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 891**

51 Int. Cl.:

A61K 36/81 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2005 PCT/US2005/043301**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2006 WO06060470**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2005 E 05852519 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 1817017**

54 Título: **Composiciones de complementos dietéticos antioxidantes y métodos para conservar una piel sana**

30 Prioridad:

02.12.2004 US 632481 P

16.08.2005 US 708498 P

14.11.2005 US 273514

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2017

73 Titular/es:

**CHOMCZYNSKI, PIOTR (100.0%)
5645 MONTGOMERY ROAD
CINCINNATI OH 45212, US**

72 Inventor/es:

CHOMCZYNSKI, PIOTR

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

Observaciones :

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

ES 2 637 891 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

Composiciones de complementos dietéticos antioxidantes y métodos para conservar una piel sana

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud está relacionada y reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos número de serie 60/632.481, Chomczynski, presentada el 2 de diciembre de 2004, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos número de serie 60/708.498, Chomczynski, presentada el 16 de agosto de 2005, ambas incorporados en este documento por referencia.

Sector de la técnica

La presente invención describe el uso de complementos dietéticos antioxidantes, solos y junto con tratamientos tópicos, para conservar la piel sana y aliviar afecciones de la piel tales como enrojecimiento, inflamación, irritación y envejecimiento de la piel.

Estado de la técnica

Una dieta adecuada es un factor que contribuye al mantenimiento de la piel sana. Hay una variedad de complementos dietéticos conocidos que pueden afectar a las afecciones de la piel humana. (International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 2004, y US Pharmacopoeia Dietary Supplement Monographs).

En mi solicitud de patente anterior (Chomczynski, Solicitud de Patente de Estados Unidos con el número de serie 10/925,851, presentada el 25 de agosto de 2004) se desveló que la administración oral de productos de tomate puede ser beneficiosa para conservar una piel sana y para el tratamiento de afecciones de la piel, cuando se usa junto con un tratamiento tópico que incluye derivados de ciclohexanol. Se desveló además que un componente(s) activo(s) del tomate está asociado a un residuo de tomate insoluble en agua (véase también el documento WO 2006/026006 A1). El residuo de tomate insoluble en agua se compone principalmente de polisacáridos vegetales que forman una matriz inter-espaciada con componentes de tomate insolubles en agua, especialmente los carotenoides. Existen varios carotenoides que han sido identificados (Khachik et al., 2002) en el tomate (*Lycopersicon esculantum* y su variedad silvestre). El carotenoide más característico del tomate es el licopeno. El licopeno está presente a una alta concentración en frutas maduras de tomate y también en sandías, pomelos rosados, guayabas rosas y papayas.

Los efectos beneficiosos conocidos del licopeno sobre la salud incluyen: reducir el riesgo de cáncer (como el cáncer de próstata) y proteger los tejidos del daño oxidativo protegiendo especialmente la función adecuada del ojo humano (Khachik et al., 2002). El licopeno se ha utilizado en composiciones cosméticas y complementos orales en seres humanos (www.lycopene.org).

El licopeno también se ha utilizado como parte de composiciones cosméticas y médicas para mejorar la salud de la piel. En las composiciones cosméticas, Berens et al. (Solicitud de Patente publicada de Estados Unidos 2004/0170585, publicada el 2 de septiembre de 2004, párr. 19) usó licopeno como antioxidante en el tratamiento de trastornos pigmentarios de la piel. Cochran describe composiciones para proporcionar nutrientes y componentes reguladores al cuerpo humano; estas composiciones incluyen licopeno como antioxidante (Patente de Estados Unidos 6.048.846, de Cochran, expedida el 11 de abril de 2000).

Gupta, en la Solicitud de Patente publicada de Estados Unidos 2004/0161435, publicada el 19 de agosto de 2004, describe el tratamiento tópico contra el envejecimiento de la piel que promueve el colágeno y la elastina en la piel mediante un tratamiento con una composición que incluye licopeno.

El licopeno se incluye en composiciones tópicas para tratar la piel humana para afectar la actividad de bronceado (documento WO 97/47278) y para el tratamiento del cuero cabelludo y/o el acné que afectan a la actividad de la 5-alfa-reductasa (documento JP-2940964).

Popp et al. describen una composición de complemento dietético para promover la piel sana con licopeno como parte de una composición que contiene otros ingredientes necesarios tales como vitaminas, microelementos y otros componentes químicamente definidos (Patente de Estados Unidos 6.630.158, expedida el 7 de octubre de 2003). El complemento se proporciona en forma de comprimido, polvo, cápsula, oblea, líquido o cápsula llena de líquido.

Gorsek describe el tratamiento de dolencias oculares relacionadas con la edad con una composición ingerida por vía oral que incluye licopeno (Patente de Estados Unidos 6.103.756, expedida el 15 de agosto de 2000).

Lorant et al. (Patente de Estados Unidos 6.623.769, publicada el 23 de septiembre de 2003) utilizan licopeno en forma de suspensión o solución para administración oral y para aplicación tópica para mejorar el envejecimiento cutáneo de la piel.

La adsorción de licopeno por el ser humano a partir de fuentes dietéticas puede ser tan baja como del 2,5 % (Tyssandier et al., 2003). Calentar y procesar los tomates en pasta de tomate aumenta la biodisponibilidad del licopeno (Hof, 2000). Además, la presencia de aceite aumenta la biodisponibilidad de licopeno (Deming, 1999, p.2226).

5 La fibra vegetal puede utilizarse como complemento dietético para obtener un efecto beneficioso sobre la salud intestinal (Patente de Estados Unidos 6.753.019, Lang et al., expedida el 22 de junio de 2004). La fibra descrita en la patente '019 incluye fibra de tomate extraída con agua. El fluido de extracción es lo más preferentemente agua, pero también se pueden usar disolventes orgánicos tales como cloroformo y hexano para la extracción (página 6).
10 Además, se pueden realizar extracciones similares con la ayuda de gases como se muestra en el documento WO 2006/036125. Dado que el licopeno es soluble tanto en cloroformo como en hexano, el beneficio de la composición de fibra descrita en la patente '019 no parece estar relacionado con el licopeno. Además, se indica que el material extraído no se trató ni con ácido ni con álcali (reivindicación 14).

15 Schmoutz et al. (Patente de Estados Unidos 6.713.100, expedida el 30 de marzo de 2004) describe productos de confitería que comprenden al menos el 25 % de grasa, del 6 % al 15 % de azúcar y al menos el 15 % de sólidos vegetales. Los sólidos vegetales pueden incluir sólidos de tomate (reivindicación 6).

Además del licopeno, se utilizaron diversos antioxidantes como parte complementaria del complemento dietético para mejorar las afecciones de la piel (International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 2004, y US Pharmacopoeia Dietary Supplement Monographs, Vaya J, 1).

20 La Patente de Estados Unidos 5.962.517 (Murad, publicada el 5 de octubre de 1999) describe composiciones farmacéuticas y métodos para tratar el acné basándose en el uso de zinc y vitamina A. Estas composiciones comprenden, como ingrediente auxiliar, vitamina C, y pueden administrarse por vía tópica u oral.

La Patente de Estados Unidos 6.235.721 (Ghosal, expedida el 22 de mayo de 2001) describe una formulación antioxidante estabilizada que comprende vitamina C complementada con 0-5 % de ácido gálico. El papel del ácido gálico en la invención es estabilizar y prevenir la oxidación de la vitamina C.

30 La Patente de Estados Unidos 6.869.974 B1 (Del Soldato, expedida el 22 de marzo de 2005) describe el uso de ciertos compuestos farmacéuticos para tratar el estrés oxidativo en situaciones patológicas, incluyendo el acné. Los compuestos descritos son moléculas multicomponentes sintéticas con subcomponentes precursores que comprenden restos de galato y ascorbato.

35 El ácido gálico (ácido trihidroxi benzoico), un potente antioxidante, se describe como agente anti-mutagénico, anticancerígeno y anti-inflamatorio (Shahzad, 2001). En el té, el vino (Singleton, Adv Dietary Res, 1981, 27, 149-242) y el cacao (Lee, 2003) se observa una alta concentración de ácido gálico, ya sea como molécula única o como componente fundamental de los polifenoles.

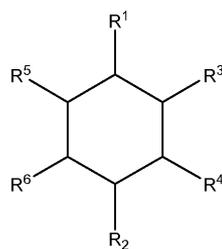
40 Además, la Solicitud de Patente publicada de Estados Unidos 2004/0152760 A1 (Castillo et al., publicada el 5 de agosto de 2004) describe el uso de compuestos polihidroxilados y composiciones para el tratamiento de la amiloidosis, especialmente la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos útiles comprenden ácido gálico y sus derivados. Las composiciones útiles también incluyen ácido ascórbico como antioxidante.

45 **Objeto de la invención**

La presente invención es como se define en el juego de reivindicaciones adjunto. Desvela composiciones administradas por vía oral usadas para aliviar síntomas de afecciones de la piel, incluyendo enrojecimiento, supuraciones y brotes asociados a menudo con el acné, rosácea e inflamación. Las composiciones comprenden antioxidantes que incluyen licopeno, ácido gálico y ácido ascórbico.

55 La presente invención también describe un método para mantener una piel sana y aliviar las afecciones cutáneas asociadas con la inflamación, irritación y envejecimiento de la piel, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de dicho tratamiento un tratamiento cutáneo tópico en el sitio de dicha afección de la piel, junto con la administración a dicho sujeto de una composición antioxidante que comprende licopeno, ácido gálico y/o ácido ascórbico. Las composiciones preferidas para la administración de licopeno son composiciones que han sido extraídas con agua, preferentemente en condiciones ácidas. La administración preferida de otros antioxidantes son composiciones que contienen antioxidante(s) sustancialmente purificado(s) administrado(s) en forma de píldora oral.

60 Las composiciones tópicas preferidas se basan en el compuesto activo



5 en el que R¹ se selecciona entre -OH y alquil C₁-C₃-OH; y R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -OH, COOH, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆; siempre que el activo no incluya más de cinco grupos -OH.

Todas las patentes, solicitudes de patente publicadas y publicaciones comentadas en esta solicitud se incorporan en este documento como referencia.

10 Descripción detallada de la invención

15 La presente invención es como se define en el juego de reivindicaciones adjunto. Desvela composiciones de complementos alimenticios antioxidantes y métodos para mantener una piel sana y para aliviar una serie de afecciones cutáneas, incluyendo enrojecimiento de la piel e inflamación, que están asociadas con dolencias de la piel tales como inflamación, irritación y envejecimiento de la piel. Ejemplos de enfermedades de la piel que se benefician de la presente invención incluyen el acné y la rosácea.

20 El enfoque de la presente invención es combinar la administración oral de complementos médicamente activos que comprenden licopeno y/u otros antioxidantes con tratamientos tópicos para obtener el beneficio sobre la salud de la piel y para tratar síntomas de dolencias de la piel.

25 El complemento antioxidante en la presente invención puede comprender además compuestos o materiales sintéticos y/o naturales, conocidos como complementos dietéticos, o mezclas de estos compuestos y materiales. Ejemplos de estos compuestos y materiales se enumeran en el International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook 2004, y en las US Pharmacopeia Dietary Supplement Monographs, e incluyen, por ejemplo, vitaminas, microelementos, extractos naturales, hormonas, proteínas, carbohidratos y combinaciones de los mismos.

30 El licopeno se puede utilizar en la presente invención como compuesto purificado o como componente de un material derivado de plantas. El licopeno purificado puede utilizarse en la presente invención como solución en líquidos hidrófobos, en forma de pastillas o como dispersión en materiales sólidos o fluidos. La cantidad eficaz de licopeno administrado en el régimen de tratamiento de la presente invención es de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. La cantidad preferida es de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal. El complemento de licopeno también puede comprender componentes naturales o sintéticos que modifican o mejoran su sabor y/o color. El complemento de licopeno también puede incluir otros antioxidantes y componentes que enriquezcan y modifiquen su valor dietético incluyendo, por ejemplo, aditivos de proteínas y carbohidratos o una variedad de componentes dietéticos requeridos por un régimen dietético.

40 El material derivado de plantas que contiene licopeno podría estar en forma de jugo, extractos, suspensiones y sólidos. La fuente de materiales vegetales que contienen licopeno puede incluir, pero no se limita a, tomate, pomelo rosa, rosa mosqueta, guayaba rosa y papaya. El material que contiene licopeno puede complementarse con otros antioxidantes ya sea en forma sustancialmente pura o como componentes de material derivado de plantas. Actualmente, el aditivo común al jugo de tomate es el ácido ascórbico. Los aditivos antioxidantes preferidos en la presente invención comprenden fenoles hidroxilados, flavonoides y polifenoles. Las composiciones preferidas comprenden jugo de tomate complementado con ácido gálico, flavonoides o cacao, o una mezcla de estos complementos.

45 La forma preferida de licopeno en los complementos de la presente invención es la dispersión en una matriz sólida. La matriz sólida puede ser un sólido vegetal que contiene licopeno disperso. Ejemplos de una dispersión de licopeno en sólidos vegetales incluyen sólidos que contienen jugo, salsa y concentrado de pasta. Estos materiales pueden derivarse de cualquier planta que contenga licopeno de forma natural o de una dispersión de licopeno preparada *in vitro*. El sólido vegetal preferido es el sólido de tomate que contiene licopeno. El complemento de licopeno también puede estar en forma de píldora o cápsula, utilizando vehículos farmacéuticos y técnicas de fabricación convencionales.

55 Ahora se ha descubierto que los sólidos vegetales extraídos con agua son preferidos sobre los sólidos vegetales no extraídos. Inesperadamente, la extracción de agua aumenta la potencia de los sólidos vegetales en sus efectos beneficiosos sobre la salud y la piel. Se ha descubierto además en la presente invención que los sólidos vegetales

extraídos con agua más eficaces son los sólidos extraídos con agua a pH ácido. La extracción ácida debe realizarse a un pH por debajo de aproximadamente 6, y preferentemente a un intervalo de pH de aproximadamente pH 1,5 a aproximadamente pH 4. El pH de la solución puede ajustarse, por ejemplo, con HCl. Las condiciones de extracción preferidas son a temperatura ambiente (intervalo de aproximadamente 15 °C-25 °C) y presión atmosférica. La extracción normalmente requiere de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas. Puede haber una sola ronda o múltiples rondas de extracción con agua y/o agua ácida.

También se ha descubierto en la presente invención que un componente importante de los sólidos vegetales extraídos con agua es el licopeno y que los sólidos vegetales extraídos con ácido son la formulación más eficaz que proporciona licopeno. El licopeno purificado administrado en pastillas es menos eficaz. La dispersión de licopeno en una matriz vegetal contribuye a la eficacia del licopeno en los métodos de tratamiento de la presente invención. Además del licopeno, los sólidos vegetales extraídos con agua retienen varios compuestos que contribuyen a la salud y/o a la salud de la piel, por ejemplo, polisacáridos, glicoalcaloides y carotenoides. Los carotenoides, con su actividad antioxidante, contribuyen especialmente a la eficacia del licopeno en los métodos de tratamiento de la presente invención. Estos carotenoides beneficiosos incluyen compuestos tales como fitoeno, fitoflueno, carotenos, neurosporeno y luteína.

Los sólidos vegetales que contienen licopeno de esta invención pueden administrarse como complemento dietético en forma de pasta, polvo o suspensión. Pueden administrarse como parte de la administración oral/tópica de la presente invención o como productos dietéticos independientes. El complemento sólido de licopeno también puede contener componentes procedentes de más de una fuente vegetal. También puede comprender sólidos vegetales que no contienen licopeno y otros componentes derivados de plantas, tales como jugo, extractos, polvos y puré.

La pasta de tomate extraída con agua o la pasta de tomate extraída con agua ácida pierde la mayor parte de su sabor y olor a tomate en comparación con la pasta no extraída. Las características organolépticas del tomate pueden modificarse adicionalmente mezclando el producto de tomate extraído con otros componentes, tales como jugo, extractos o puré, derivados de una variedad de fuentes, incluyendo manzana, plátano, pera, uva, cacao y hierbas.

Los aditivos que cambian el gusto permiten la sustitución de la sal en los productos de tomate.

El complemento sólido de licopeno también puede comprender componentes químicos (sintéticos o naturales) que cambian o mejoran su sabor, olor y color. El complemento de licopeno puede comprender además componentes que enriquecen y modifican su valor dietético, incluyendo, por ejemplo, proteínas, carbohidratos y otros aditivos dietéticos como los que se requiere en una dieta. Una dieta puede incluir el consumo del producto que contiene licopeno solo o simultáneamente con el tratamiento tópico de la presente invención.

El complemento sólido de licopeno también puede incluir componentes que aumentan la biodisponibilidad del licopeno. Dichos componentes incluyen líquidos hidrófobos, tales como aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva o aceite de canola. La elección de productos con diversas propiedades organolépticas y dietéticas es beneficiosa para el tratamiento descrito en la presente invención.

El complemento sólido de licopeno además puede comprender componentes con un efecto beneficioso sobre la salud y/o la piel incluyendo, por ejemplo, antioxidantes añadidos, vitaminas y microelementos. El antioxidante añadido preferido es el ácido gálico. Para mejorar las características organolépticas y de salud de los productos de tomate extraídos o no extraídos se pueden mezclar con cacao. Además del sabor mejorado, esta composición dietética se enriquece naturalmente en ácido gálico y otros antioxidantes y constituyentes del cacao (Ki, 2003).

Actualmente, el tomate y otros jugos de frutas se enriquecen con vitamina C para mejorar la estabilidad y los beneficios para la salud del producto de jugo. En la presente invención se describe que el ácido gálico se puede añadir a los jugos de frutas y verduras, purés y otros productos alimenticios como antioxidante para sustituir la vitamina C, o puede añadirse junto con la vitamina C. Además de su mayor potencia antioxidante, el ácido gálico es más eficaz que la vitamina C en la supresión de las enfermedades de la piel, incluidos los síntomas observados en el acné y la rosácea. Para formar un producto estable con ácido gálico como aditivo en forma no oxidada, un jugo de fruta o de verdura y otro producto alimenticio debe tener acidez alrededor de pH 5 o inferior. Esta estabilidad del ácido gálico es inesperada, ya que Friedman et al., 2000, encontraron que el ácido gálico era inestable y no se recomendaba como conservante alimentario. Sin embargo, Friedman no probó la estabilidad del ácido gálico en soluciones con pH ácido.

En la presente invención, el ácido gálico puede añadirse a un jugo de tomate no extraído o extraído de otros productos alimenticios que comprenden jugos, purés y productos alimenticios secos. Por ejemplo, la piña, el jugo de uva, y el puré de manzana se pueden complementar con ácido gálico. Preferentemente, el ácido gálico se puede complementar en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2 g por litro y más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,3 g a aproximadamente 1 g por litro. Además de los efectos beneficiosos sobre la piel, las composiciones de la presente invención se pueden usar como fuente de antioxidantes en bebidas saludables y deportivas y otros productos alimenticios. Otra forma preferida de preparar el ácido gálico y otros

antioxidantes para su uso en esta invención es la preparación de un complemento sólido, preferentemente en forma de píldora oral. El complemento sólido asegura la vida útil a largo plazo de los antioxidantes. Los ésteres del ácido gálico, incluyendo galato de propilo, se han usada en cosméticos y en la industria alimentaria como aditivos antioxidantes (Merck Index, 2004). Sin embargo, los ésteres del ácido gálico no son activos para mejorar las afecciones de la piel en la presente invención.

Como se indica en la sección de Antecedentes, se han utilizado licopeno y otros antioxidantes como parte de composiciones y métodos para mejorar las afecciones de la piel. Ejemplos adicionales incluyen:

10 Hedgpeth et al., en la Solicitud de Patente publicada de Estados Unidos 2004/0223932 A1, publicada el 11 de noviembre de 2005, describe el tratamiento adhesivo para el acné que incluye la aplicación tópica de ácido gálico como compuesto anti-acné.

15 McDaniel en la Patente de Estados Unidos 6.887.260 B1, expedida el 3 de mayo de 2005, describe un método y un aparato que implica el uso de luz UV para el tratamiento del acné que comprende la aplicación tópica de vitamina C y otros antioxidantes.

20 Marion et al. en la Solicitud de Patente publicada de Estados Unidos 2005/0004146 A1, publicada el 6 de enero de 2005, describen composiciones y métodos para el tratamiento de la rojez de la piel empleando cafeína y que comprenden diversos compuestos adyuvantes que incluyen antioxidantes.

25 En la presente invención se ha comprobado que un solo antioxidante cuando se administra simultáneamente con un tratamiento tópico es suficiente para evocar efectos beneficiosos sobre la piel. La administración de antioxidantes purificados o parcialmente purificados permite la eliminación de los compuestos de complementos dietéticos que afectan negativamente a las afecciones de la piel. Por ejemplo, se sabe que el té, el café, el chocolate y las especias contienen diversos antioxidantes y otros ingredientes beneficiosos para la salud humana (Ki et al., 2003). Sin embargo, las personas que sufren de rosácea deben evitar tomar té, café y ciertas especias, ya que inducen respuestas inflamatorias de la piel, como enrojecimiento, supuraciones y brotes (sitio web de la Sociedad Nacional de Rosácea en www.rosacea.org). Se desconoce qué ingredientes particulares en el alimento son responsables de inducir las respuestas inflamatorias de la piel.

35 Las composiciones preferidas de antioxidantes en la presente invención comprenden antioxidante sustancialmente puro o una mezcla de antioxidantes sustancialmente puros. Los extractos de plantas no purificados o parcialmente purificados u otro material derivado de plantas que contienen antioxidantes también se pueden usar en la presente invención. Los antioxidantes más preferidos para su uso en la presente invención son ácido gálico, ácido ascórbico y sus derivados activos, y mezclas de los mismos. Los ésteres del ácido gálico tales como el galato de metilo y el galato de propilo no son eficaces en las composiciones orales de la presente invención. Ejemplos de otros antioxidantes que se pueden usar en la presente invención comprenden rutina, hidroxitirosol, ácido cafeico y oleuropeína.

40 El ácido gálico es un compuesto presente en una variedad de plantas, especialmente en el té, las uvas y el cacao. Como componente de extractos vegetales o en forma purificada el ácido gálico se ha utilizado en remedios tradicionales (Felter, 1898). Actualmente, el ácido gálico y sus ésteres tienen un uso diverso debido a sus propiedades anticancerígenas y antimicrobianas (Ow, 2003). El ácido gálico y sus ésteres pueden complementar composiciones tópicas de la presente invención como agentes antimicrobianos adyuvantes.

50 El antioxidante oral combinado con el tratamiento tópico de la presente invención es especialmente eficaz para mejorar el enrojecimiento de la piel y las afecciones inflamatorias en el acné y la rosácea. Ambas enfermedades de la piel se sabe que se ven afectados por una multitud de factores, incluyendo bacterias, hongos, factores hormonales e inmunológicos. En la presente invención se describe que inesperadamente las afecciones de la piel que surgen del acné y la rosácea se pueden mejorar mediante la adición de un complemento que contiene solo un antioxidante o una mezcla de antioxidantes.

55 La cantidad de antioxidante en la dieta humana puede estar relacionada con la cantidad de vitamina C. En la actualidad, la dosis diaria recomendada (DDR) por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) es de 60 mg de vitamina C. En esta invención, la dosis efectiva de vitamina C administrada es de al menos aproximadamente 200 mg. Esto es más del triple de la DDR actual para la vitamina C. La dosis diaria preferida de vitamina C en la presente invención está en el intervalo de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 1,5 g. Con excepción de las vitaminas A y E, no se ha establecido la DDR para otros antioxidantes. No se recomienda el exceso de vitamina A y E en la dieta humana y estas vitaminas se excluyen del uso en la presente invención. Asumiendo que el peso de una persona es de al menos aproximadamente 50 kg y no más de aproximadamente 100 kg, la dosis diaria mínima efectiva en la presente invención para el licopeno es de aproximadamente 20 mg y para el ácido gálico es de aproximadamente 100 mg. La dosis diaria preferida para el licopeno está en el intervalo de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 180 mg y para el ácido gálico está en el intervalo de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg.

La cantidad de antioxidantes fenólicos también puede expresarse como el equivalente del ácido gálico (EAG). El EAG está determinado por la reacción de Folin-Ciocalteu (Ki, 2003).

5 Se ha comprobado que la ingestión de cantidades relativamente altas de antioxidantes, particularmente antioxidantes ácidos tales como ácido ascórbico o ácido gálico, puede dar como resultado problemas en el sistema digestivo, incluyendo acidez excesiva, acidez estomacal, reflujo gástrico, náuseas, gases o hinchazón. Complementar la ingesta de antioxidantes con jengibre (por ejemplo, polvo de raíz de jengibre), un extracto de jengibre, rutina o una mezcla de esos materiales, puede aliviar estos problemas. Estos materiales se pueden administrar junto con los antioxidantes en una cantidad eficaz para resolver el problema, por ejemplo, de 10 aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg por día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Los materiales se pueden formular en una dosis única con el antioxidante, por ejemplo, en una dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg para el jengibre y en una dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg para el extracto de jengibre y la rutina.

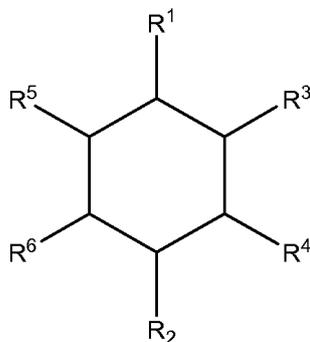
15 Un efecto adicional inesperado de las composiciones tópicas de la presente invención es su efecto hidratante sobre la piel. Este efecto beneficia la textura de la piel y reduce el aspecto de las arrugas en el envejecimiento de la piel.

En el aspecto del método de tratamiento de la presente invención, el complemento que contiene antioxidante se administra por vía oral, al mismo tiempo que un tratamiento tópico para mejorar la afección de la piel.

20 Por "tratamiento concurrente" se entiende que el complemento oral se administra en su dosis recomendada durante el mismo período de tiempo que se administra el tratamiento tópico en su dosis recomendada. Por ejemplo, durante un período de dos semanas, el complemento oral de licopeno (o antioxidante) se administra una vez al día y el ungüento tópico se aplica a una zona seleccionada de piel dos veces al día (por ejemplo, por la mañana y antes de acostarse).

Se puede usar cualquier tratamiento tópico convencional para mejorar las afecciones cutáneas derivadas del acné, la rosácea, la inflamación de la piel (por ejemplo, esteroides tópicos), la irritación y el envejecimiento (por ejemplo, ácidos grasos alfa-hidroxi) simultáneamente con el régimen de tratamiento oral de la presente invención.

30 Un tratamiento preferido utiliza la aplicación tópica de un material activo que tiene la siguiente fórmula:



35 En esta fórmula, R¹ se selecciona entre -OH y alquil C₁-C₃-OH (alcoholes C₁-C₃); y R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre -H, -OH, -COOH, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆. El número total de grupos -OH en el material activo no debe exceder de cinco. En esta fórmula se prefiere que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionen entre -H y -OH, y además que la molécula en su totalidad no contenga más de cinco grupos hidroxilo, y preferentemente no más de tres grupos hidroxilo. Los compuestos preferidos para su uso en la presente invención se seleccionan entre ciclohexanol, 2-ciclohexiletanol, ciclohexilmetanol, 3-ciclohexil-1-propanol, 1,4-ciclohexanodiol, 1,3-ciclohexanodiol, 1,2-ciclohexanodiol, 4-ciclohexilciclohexanol, 4-metilciclohexanol, 1,2,3-ciclohexanotriol, 1,3,5-ciclohexanotriol y 1,4,5-ciclohexanotriol. También se pueden usar mezclas de estos materiales. En este documento se pueden usar los dos isómeros cis y trans (o sus mezclas) de los materiales activos. Está previsto que los isómeros estereoquímicos y los derivados de fosfato y fosfatidilo, y los metabolitos de los compuestos activos estén incluidos dentro de estas definiciones de compuestos.

Los compuestos particularmente preferidos para su uso en el aspecto de tratamiento tópico de la presente invención incluyen 1,2-ciclohexanodiol, 1,3-ciclohexanodiol, 1,4-ciclohexanodiol, 1,3,5-ciclohexanotriol y 1,2,3-ciclohexanotriol, y mezclas de estos materiales. Los isómeros cis y trans, así como los diversos isómeros ópticos de estos materiales, también son activos en la presente invención.

El material activo se aplica tópicamente a la piel en el sitio a tratar (por ejemplo, el sitio donde hay enrojecimiento de la piel o síntomas asociados, por ejemplo, a rosácea, acné o inflamación de la piel). El material activo normalmente se aplica a la piel en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/cm², preferentemente de

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/cm², más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mg/cm², pero esto puede variar dependiendo de la formulación, de la persona tratada y de la naturaleza de la afección específica que se está tratando. Mantener una piel sana y aliviar las afecciones de la piel, en el contexto de la presente invención, incluye mantener el cuero cabelludo y el cabello sanos; calmar la piel irritada; reducir el enrojecimiento, hinchazón y las cicatrices de la piel; mantener la textura de la piel; limpiar los poros obstruidos e inflamados; y mejorar las afecciones de la piel y aliviar los problemas de la piel que comprenden la reducción o eliminación de síntomas relacionados con manchas de la piel, manchas e inflamación y mejora en el aspecto de la piel envejecida. El material activo puede aplicarse en combinación con aditivos farmacéuticos o cosméticos y vehículos tópicos. Los aditivos o vehículos farmacéuticos o cosméticos tópicos son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos 6.723.755, de Chomczynski, expedida el 20 de abril de 2004; la patente de Estados Unidos 6.696.069, de Harichian et al., expedida el 24 de febrero de 2004; la Patente de Estados Unidos 6.692.754, de Makimoto et al., expedida el 17 de febrero de 2004; la patente de Estados Unidos 6.660.283, de Breton et al., expedida el 9 de diciembre de 2003; y la Patente de Estados Unidos 6.623.778, de Harichian et al., expedida el 23 de septiembre de 2003; todas ellas que se incorporan en este documento por referencia.

Cuando se usa con un vehículo tópico, el material activo y el vehículo tópico juntos comprenden una composición tópica. En dichas composiciones tópicas, el material activo generalmente comprende de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 % de la composición, el resto que comprende el vehículo.

Ejemplos

Los siguientes complementos orales se usan solos o junto con las composiciones tópicas que contienen derivados de ciclohexanol. La composición tópica se aplica dos veces al día por la mañana y por la noche en una zona de enrojecimiento de la piel. La composición tópica comprende el 0,5 % de Carbómero 940 (Spectrum Quality Products, Gardena, CA), el 1 % de 1,4-ciclohexanodiol (cis/trans), el 0,3 % de glicerina y agua (equilibrado hasta el 100 %). La solución se ajusta con hidróxido sódico a pH 7,0.

Cuando los tratamientos orales y tópicos se administran simultáneamente, los complementos orales se consumen una vez al día o dos veces al día por la mañana y por la noche en la cantidad indicada a continuación. En cada ejemplo, el enrojecimiento de la piel se reduce o se elimina después de dos semanas.

Ejemplo de Referencia 1 (complemento de jugo de tomate)

Jugo de tomate (Tomato Drink, Cinna Health Products, Molecular Research Center, Inc., Cincinnati, OH) que contiene 300 mg de vitamina C/litro y complementado con 20 mg de pantoteno/litro. Se consumen 250 ml de jugo una vez al día.

Ejemplo de Referencia 2 (complemento de pasta de tomate)

Se mezclan 200 g de pasta de tomate (pasta de tomate HUNT'S®, ConAgra Dietaries, Irvine, CA) que contiene 36 mg de vitamina C y 300 UI de vitamina A con 1000 ml de agua. Se consumen 250 ml de la mezcla una vez al día.

Ejemplo de Referencia 3 (complemento de píldora de licopeno)

Se administran píldoras de licopeno (Nature Bounty, Inc., Bohemia, NY), cada una de las cuales contienen 5 mg de licopeno disuelto en aceite de soja por vía oral (5 píldoras consumidas una vez al día).

Ejemplo de Referencia 4 (complemento extraído con agua)

Se mezclan 340 g de pasta de tomate (pasta de tomate HUNT'S®) con 660 ml de agua y la mezcla se almacena a temperatura ambiente. Después de 6 horas de almacenamiento, la mezcla se sedimenta y se extrae de nuevo un sedimento que contiene licopeno con 660 ml de agua. El sedimento resultante extraído con agua se suspende en 660 ml de agua. Se consumen 200 ml de la suspensión una vez al día.

Ejemplo 5 (complemento ácido extraído con agua)

Se mezclan 340 g de pasta de tomate (pasta de tomate HUNT'S®) con 660 ml de agua. La mezcla se acidifica a pH 3 con HCl y se almacena a temperatura ambiente. Después de 6 horas de almacenamiento, la mezcla se sedimenta y se extrae de nuevo un sedimento que contiene licopeno con 660 ml de agua a pH 3. El sedimento resultante extraído con ácido se suspende en 660 ml de agua. El pH de la mezcla se ajusta a pH 4 con hidróxido sódico. Se mezclan 200 ml de la suspensión con 0,5 ml de aceite de maíz (ACH Dietary Companies, Inc., Memphis, TN) y se consume una vez al día.

Ejemplo 6 (complemento de tomate extraído con ácido mezclado con jugo de pomelo)

Se mezclan 340 g de pasta de tomate (pasta de tomate HUNT'S®) con 660 ml de agua. La mezcla se acidifica a pH 3 con HCl y se almacena a temperatura ambiente. Después de 6 horas de almacenamiento, la mezcla se sedimenta y se extrae de nuevo un sedimento que contiene licopeno con 660 ml de agua a pH 3. El sedimento extraído con ácido resultante se suspende en 660 ml de jugo de pomelo Ruby Red (Citrus World, Inc., Lake Wales, FL) que contiene 300 mg/litro de vitamina C y 0,4 mg de tiamina/litro. El pH de la mezcla se ajusta a pH 4 con hidróxido sódico. Se consumen 200 ml de la suspensión una vez al día.

Ejemplo 7 (complemento de tomate extraído con ácido mezclado con puré de manzana)

Se mezclan 340 g de pasta de tomate (pasta de tomate HUNT'S®) con 660 ml de agua. La mezcla se acidifica a pH 3 con HCl y se almacena a temperatura ambiente. Después de 6 horas de almacenamiento, la mezcla se sedimenta y se extrae de nuevo un sedimento que contiene licopeno con 660 ml de agua a pH 3. El sedimento extraído con ácido resultante se mezcla con 450 g de salsa de manzana (Mott Inc., Stamford, CT) que contiene 48 mg de vitamina C. El pH de la mezcla se ajusta a pH 4 con hidróxido de sodio. Se consumen 90 g de la mezcla una vez al día.

Ejemplo 8 (complemento de tomate/manzana extraído por ácido fortificado con vitaminas)

Se mezclan 340 g de pasta de tomate (pasta de tomate HUNT'S®) con 660 ml de agua. Después de 6 horas de almacenamiento, la mezcla se sedimenta y se extrae de nuevo un sedimento que contiene licopeno con 660 ml de agua a pH 3. El sedimento resultante extraído con ácido se suspende en 450 g de puré de manzana. El pH de la mezcla se ajusta a pH 4 con hidróxido sódico. Se mezclan 90 g de la mezcla con una píldora multivitamínica triturada (CENTRUM®, Wyeth Consumer Healthcare, Madison, NJ) y se consume una vez al día. La píldora multivitamínica contiene vitamina A 3500 UI, vitamina C 60 mg, vitamina D 400 UI, vitamina E 45 UI, vitamina K 0,01 mg, tiamina 1,5 mg, riboflavina 1,7 mg, niacina 20 mg, vitamina B6 3 mg, ácido fólico 0,4 mg, vitamina B12 0,025 mg, biotina 0,03 mg, ácido pantoténico 10 mg, calcio 0,2 g, fósforo 48 mg, yodo 0,15 mg, magnesio 0,1 g, zinc 15 mg, selenio 0,02 mg, cobre 2 mg, cromo 0,15 mg, molibdeno 0,075 Mg, cloruro 0,075 mg, potasio 80 mg, boro 0,15 mg, níquel 0,005 mg, silicio 2 mg, vanadio 0,01 mg, luteína 0,25 mg y licopeno 0,3 mg.

Ejemplo de Referencia 9 (Jugo de tomate con complemento de ácido gálico)

1 l de Tomato Drink (Cinna Health Products, MRC, Inc., Cincinnati, OH), que contiene pasta de tomate, aceite de maíz, sal y ácido ascórbico (400 mg/l) se complementa con 800 mg de ácido gálico y 200 mg de rutina Products, (Spectrum Quality Products, Inc.), pH = 4,7. Se consumen 200 ml de la bebida una vez al día.

ReferenciaEjemplo 10 (Jugo de piña con complemento de ácido gálico)

1 l de jugo de piña (Dole Packaged Foods Corp., Westlake Village, CA) que contiene 678 mg de vitamina C se complementa con 1 g de ácido gálico (Spectrum Quality Products, Inc.). Se consumen 200 mg del jugo dos veces al día.

Ejemplo de referencia 11 (pastilla de ácido gálico)

200 mg de ácido gálico (Spectrum Quality Products, Inc.) se introducen en una cápsula vegetal (Capsuline, FL). Se consumen diariamente dos pastillas antes del desayuno y la cena.

Ejemplo de referencia 12 (píldora de vitamina C)

1 g de ácido ascórbico (Spectrum Quality Products, Inc.) se introduce en una cápsula vegetal (Capsuline, FL). Se consumen diariamente dos pastillas antes del desayuno y la cena.

Estos complementos de licopeno y antioxidantes pueden tomarse simultáneamente con un tratamiento cutáneo tópico, tal como ciclohexanodiol, para mejorar el acné, la rosácea, la inflamación de la piel o la irritación en un paciente.

Además, los complementos definidos anteriormente pueden contener de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg de polvo de raíz de jengibre seco para aliviar molestias estomacales que pueden acompañar a la ingestión de altos niveles de antioxidantes.

Referencias

Deming, D.M. and Erdman, J.W., Mammalian Carotenoid Absorption and Metabolism, Pure Appl Chem, 71, 2213-

2223.

Felter H.W., Lloyd J.U. Acidum Gallicum-Gallic Acid in King's American Dispensatory.

Friedman, M. and Jurgens, H.S., Effect of pH on the Stability of Plant Phenolic Compounds, J Agri Chem, 2000, 2101-2110.

5 Hof, K.H. et al., Carotenoid Bioavailability in Humans from Tomatoes Processed in Different Ways Determined from the Carotenoid Response in the Triglyceride-Rich Lipoprotein Fraction of Plasma after Single Consumption and in Plasma after Four Days of Consumption, J. Nutr, 2000, 130, 1189-1196.

Khachik, F. et al., Chemistry, Distribution, and Metabolism of Tomato Carotenoids and Their Impact on Human Health, Exp Biol Med 2002, 227, 845-851.

10 Ki et al., Cocoa Has More Phenolic Phytochemicals and a Higher Antioxidant Capacity than Teas and Red Wine, J. Agric. Food Chem., 51(25):7292-7295 (2003).

Ow, Y.Y., Stupans, J., Gallic Acid and Gallic Acid Derivatives: Effect on Drug Metabolizing Enzymes, Curr. Drug Metab., 2003, 4, 241-248.

15 Shahrzad S., Aoyagi K., Winter A., Koyama A. and Bitsch I, Pharmacokinetics of Gallic Acid and Its relative Bioavailability from Tea in Healthy Humans, J. Nutr. 2001, 131, 1207-1210.

Tyssandier, V. et al., Processing of Vegetable-Borne Carotenoids in the Human Stomach and Duodenum, A. J. Pyhysiol Gastroinest Liver Physiol, 284, G913-G923.

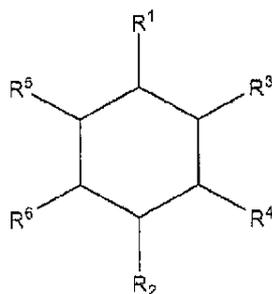
H.J. Heinz Company, sponsor, www.lycopene.org.

National Rosacea Society, www.rosacea.org.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el consumo oral que comprende una dispersión de licopeno en una matriz vegetal que se puede obtener de acuerdo con un proceso que comprende la extracción de un material sólido derivado de plantas que contiene licopeno con agua a un pH de 1,5 a 4 para producir residuos insolubles en agua que contienen compuestos hidrófilos dispersos en una matriz vegetal insoluble en agua.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el material sólido derivado de plantas que contiene licopeno procede de frutos seleccionados entre tomates, sandías, pomelo, guayaba, papaya y mezclas de los mismos.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además sólidos vegetales que no contienen licopeno.
4. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además materiales auxiliares seleccionados entre vitaminas, antioxidantes, microelementos, extractos naturales, aditivos dietéticos, hormonas, proteínas, ácidos grasos, aceites, alcohol, hidratos de carbono y mezclas de los mismos.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la composición se complementa con otros antioxidantes seleccionados entre fenoles hidroxilados, polifenoles, flavonoides y mezclas de los mismos.
6. La composición de la reivindicación 5, en la que dichos antioxidantes comprenden ácido gálico, rutina, hidroxitirosol, oleuropeína y mezclas de los mismos.
7. La composición de la reivindicación 6, en la que el material derivado de la planta contiene al menos de 10 mg a 2 g de ácido gálico por litro.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7 que adicionalmente comprende una cantidad eficaz de un material seleccionado entre jengibre, extracto de jengibre y mezclas de los mismos.
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha composición está en forma de pasta, polvo o suspensión.
10. Un proceso para preparar una dispersión de licopeno en una matriz vegetal en la que se extrae un material sólido derivado de plantas que contiene licopeno con agua a un pH de 1,5 a 4 para producir residuos insolubles en agua que contienen compuestos hidrófilos dispersos en una matriz vegetal insoluble en agua.
11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el alivio de afecciones cutáneas asociadas con el acné, la rosácea, la inflamación, la irritación y el envejecimiento de la piel, dicha composición que se administra por vía oral en una cantidad eficaz y en combinación con la administración en el sitio de la afección de la piel de una composición tópica para su uso en el alivio de afecciones de la piel.
12. La composición de la reivindicación 11 para su uso en el alivio de las afecciones de la piel, en la que dicha composición tópica comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto que tiene la siguiente fórmula



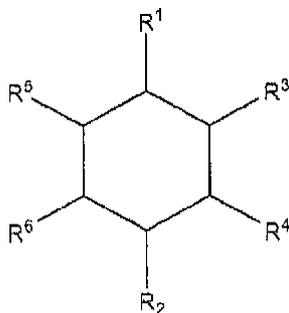
- en la que R¹ se selecciona entre -OH y alquilo C₁-C₃ OH; y R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -OH, -COOH, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆; siempre que el compuesto no incluya más de cinco grupos -OH.
13. La composición de la reivindicación 12 para su uso en el alivio de las afecciones de la piel, en la que el compuesto se aplica a la piel en una cantidad de 0,001 a 10 mg/cm².
14. La composición de la reivindicación 12 o 13 para su uso en el alivio de las afecciones de la piel, en la que el compuesto se aplica a la piel en un vehículo tópico.

15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 para su uso en el alivio de las afecciones de la piel, en la que el compuesto se selecciona entre ciclohexanol, 2-ciclohexiletanol, ciclohexilmetanol, 3-ciclohexil-1-propanol, 1,4-ciclohexanodiol, 1,3-ciclohexanodiol, 1,2-ciclohexanodiol, 4-ciclohexilciclohexanol, 4-metilciclohexanol, 1,2,3-ciclohexanotriol, 1,3,5-ciclohexanotriol, 1,4,5-ciclohexanotriol, y mezclas de los mismos.

5 16. La composición de la reivindicación 15 para su uso en el alivio de las afecciones de la piel, en la que el compuesto se selecciona entre 1,2-ciclohexanodiol, 1,3-ciclohexanodiol, 1,4-ciclohexanodiol, 1,2,3-ciclohexanotriol, 1,3,5-ciclohexanotriol y mezclas de los mismos.

10 17. Un método cosmético para conservar una piel de aspecto saludable, comprendiendo dicho método cosmético la administración oral de una cantidad eficaz de la composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con la administración en el sitio de una afección de la piel, de una composición tópica para conservar una piel de aspecto saludable.

15 18. El método cosmético de la reivindicación 17, en el que dicha composición tópica comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto que tiene la siguiente fórmula



20 en la que R¹ se selecciona entre -OH y alquil C₁-C₃-OH; y R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre -H, -OH, -COOH, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆; siempre que el compuesto no incluya más de cinco grupos -OH.

25 19. El método cosmético de la reivindicación 18, en el que el compuesto se selecciona entre ciclohexanol, 2-ciclohexiletanol, ciclohexilmetanol, 3-ciclohexil-1-propanol, 1,4-ciclohexanodiol, 1,3-ciclohexanodiol, 1,2-ciclohexanodiol, 4-ciclohexilciclohexanol, 4-metilciclohexanol, 1,2,3-ciclohexanotriol, 1,3,5-ciclohexanotriol, 1,4,5-ciclohexanotriol, y mezclas de los mismos, y preferentemente de 1,2-ciclohexanodiol, 1,3-ciclohexanodiol, 1,4-ciclohexanodiol, 1,2,3-ciclohexanotriol, 1,3,5-ciclohexanotriol y mezclas de los mismos.