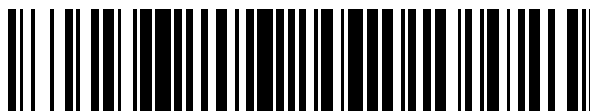


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 199**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/00	(2006.01) A61K 8/97	(2007.01)
A61K 8/02	(2006.01)	
A61K 8/31	(2006.01)	
A61K 8/34	(2006.01)	
A61K 8/35	(2006.01)	
A61K 8/36	(2006.01)	
A61K 8/368	(2006.01)	
A61K 8/49	(2006.01)	
A61K 8/60	(2006.01)	
A61K 8/67	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2013 PCT/IB2013/058928**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14049561**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2013 E 13805542 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2900336**

54 Título: **Composición oral para reforzar la tolerancia de la piel tras la administración tópica de un compuesto retinoide**

30 Prioridad:

28.09.2012 FR 1259213

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PICCARDI, NATHALIE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 691 199 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición oral para reforzar la tolerancia de la piel tras la administración tópica de un compuesto retinoide

5 [0001] La presente invención pretende proporcionar un cosmético nuevo o proceso no terapéutico utilizando una composición oral con motivo de aumentar la tolerancia cutánea de un sujeto con respecto a un tratamiento cosmético tópico con al menos un compuesto retinoide.

10 [0002] En el contexto de la presente invención, los tratamientos cosméticos considerados son más particularmente aquellos dedicados a actuar sobre la piel.

[0003] El término "piel" se destina a significar el total de la piel del cuerpo humano, incluyendo las áreas de la piel cubiertas con vello corporal.

15 Así, en particular, están previstos la piel de la cara, del escote, de los brazos y de las piernas, los labios y el cuero cabelludo.

[0004] La piel humana consiste en tres compartimentos, es decir, un compartimento superficial, que es la epidermis, la dermis y un compartimento profundo, que es la hipodermis.

20 La epidermis es un epitelio de pavimento queratinizado, estratificado. Principalmente, está constituido, es decir, 90% constituido por queratinocitos, pero también por otras células y restos en una membrana basal que separa esta de la dermis.

[0005] La dermis es un tejido conjuntivo.

25 Su arquitectura resulta de la disposición y las interacciones entre los constituyentes de la matriz extracelular y los fibroblastos, que efectúan su síntesis y su degradación.

La dermis constituye el volumen principal de la piel.

Está constituida de fibras de colágeno y fibras elásticas, y también de glicosaminoglicanos (GAG) y proteoglicanos.

30 Estas estructuras diferentes forman una red compleja que juega un papel clave en las propiedades biomecánicas de la piel.

[0006] Desafortunadamente, el conjunto de propiedades de la piel no se ve inafectado.

35 [0007] Ante todo, la piel está continuamente expuesta a ataques externos físicos, químicos, mecánicos o infecciosos, producidos, en particular, por el clima, radiación ultravioleta, tabaco, polución y/o xenobióticos, por ejemplo, microorganismos.

[0008] Finalmente, está irreparablemente sujeto a envejecimiento cronobiológico y al envejecimiento fotoinducido o dermatoheliosis.

40 Estos fenómenos de envejecimiento se manifiestan a través de un conjunto de signos clínicos característicos que se instalan en la piel que está expuesta de manera crónica a la luz: pigmentación desigual, puntos pigmentarios, tez pálida y amarilla, laxitud, arrugas, sequedad, aspereza, etc.

45 [0009] Histológicamente, las modificaciones predominantes en la dermis están representadas, en particular, por elastosis, una masa constituida de fibras elásticas distróficas.

[0010] A partir de un punto de vista bioquímico, hay una interrupción de la actividad metabólica de fibroblastos, asociada a síntesis anormal cualitativa y cuantitativamente de los componentes de matriz extracelular, elastina, colágeno y glicosaminoglicanos.

50 [0011] A partir de un punto de vista patogénico, mientras el papel deletéreo de radiación ultravioleta y en particular radiación A ultravioleta en la creación de envejecimiento fotoinducido ahora está bien demostrado, los mecanismos moleculares implicados siguen siendo poco conocidos.

55 El estrés oxidativo provocado por irradiación ultravioleta juega probablemente un papel clave en la formación de daño dérmico, en la modificación del programa genético de fibroblastos y en la activación de metaloproteasas de matriz, que son enzimas que participan en la degradación matricial extracelular.

[0012] Además, en la menopausia, el envejecimiento de la piel se acelera y el grosor de la dermis y de la epidermis se reduce.

60 Además, se sabe que las deficiencias hormonales asociadas a la menopausia se acompañan por una ralentización general de metabolismo celular.

Las mujeres luego experimentan una sensación de "piel seca" o piel tirante y se observa una acentuación de las arrugas superficiales y líneas finas.

La piel tiene un aspecto áspero en el palpamiento.

65 Finalmente, la piel muestra flexibilidad reducida.

[0013] Todos los fenómenos anteriormente descritos llevan a la aparición de signos de envejecimiento de la piel. La expresión "signos de envejecimiento de la piel" se destina a significar todas las modificaciones de la aparición externa de la piel debido al envejecimiento, cronobiológico y/o fotoinducido o asociado a la menopausia, tal como, por ejemplo, arrugas y líneas finas, piel marchita, piel flácida, piel fina, piel pálida que carece de luminosidad, una falta de elasticidad y/o de tonicidad de la piel.

[0014] Por obvias razones, todas estas modificaciones o signos de envejecimiento de la piel son frecuentemente difíciles de aceptar por parte del individuo, generalmente por cuestiones estéticas.

[0015] Los retinoides o compuestos retinoides permanecen siendo el tratamiento médico tópico de referencia para el envejecimiento de la piel, ya sea cronobiológico o fotoinducido, reduciendo en particular arrugas profundas y líneas finas, laxitud de la piel e hiperpigmentación

[0016] Sin embargo, en cuanto a cualquier producto tópico, los efectos de retinoides en los signos de envejecimiento de la piel son eficaces realmente solo después de 6 meses de tratamiento y la mayoría de tratamientos va más allá de 6 meses. Como esto ocurre, estos agentes activos no están sin efectos secundarios adversos que limitan su tolerancia cutánea por pacientes.

[0017] Hay por lo tanto una necesidad de productos capaces de reforzar una tolerancia de la piel del individuo con respecto a un tratamiento de cosmético tópico con al menos un compuesto retinoide, capaz de producir efectos adversos (en particular, tirantez, enrojecimiento, descamación, sensación de quemado y un sentimiento de molestia como se expone ahora en adelante) y más particularmente dolencias cutáneas.

[0018] Sigue existiendo una necesidad de productos cosméticos y procesos capaces de proporcionar a un sujeto, tópicamente tratado en paralelo con un compuesto retinoide, capaz de producir efectos secundarios adversos y más particularmente dolencias cutáneas, con una sensación de comodidad.

[0019] El objeto de la presente invención es satisfacer estas necesidades.

[0020] Según el primero de sus aspectos, la presente invención se refiere a un cosmético o proceso no terapéutico para aumentar una tolerancia de la piel del individuo para administración tópica de un compuesto retinoide, que comprende al menos un paso de administración oral a dicho individuo de una composición oral que comprende al menos un carotenoide, al menos un fitoestrógeno y vitamina C.

[0021] Preferentemente, dicho al menos un carotenoide es licopeno.

[0022] Preferentemente, dicho al menos un fitoestrógeno es un isoflavonoide.

[0023] La administración tópica de un compuesto retinoide puede encaminarse a combatir todas los signos de envejecimiento de la piel, es decir, envejecimiento cronobiológico o envejecimiento fotoinducido o envejecimiento cutáneo alternativamente asociado a la menopausia.

[0024] Así, la presente invención también se refiere a un proceso cosmético o no terapéutico de administrar una composición oral que comprende al menos un carotenoide, al menos un fitoestrógeno y vitamina C, para mejorar la tolerancia cutánea a dolencias cutáneas que se pueden provocar por la administración tópica de al menos un compuesto retinoide, en particular para combatir el envejecimiento de la piel.

[0025] Para los fines de la invención, la expresión "reforzar la tolerancia de la piel" significa reducir o incluso prevenir la manifestación de efectos secundarios adversos en la piel o dolencias de piel adversa producidas por la administración tópica del agente activo de retinoide.

[0026] Para los fines de la presente invención, la dolencia cutánea bajo consideración, que aparece reaccionalmente en la aplicación del compuesto retinoide a la piel, puede más particularmente tomar la forma de enrojecimiento y/o prurito.

La dolencia cutánea puede también manifestarse a través de sequedad o descamación de la piel. Finalmente, la dolencia cutánea puede tomar la forma de calor, calentamiento o sensación de ardor y/o sensaciones de hormigueo, o incluso sensaciones de picor o sensaciones incluso de tirantez. Todos estas dolencias cutáneas también pueden ser reagrupadas juntas bajo el término general de irritación cutánea o alternativamente de reacciones incómodas de la piel.

[0027] Así, los inventores han notado, sorprendentemente y de forma imprevista, que la administración de una composición oral conforme a la invención hace posible significativamente aumentar el umbral de tolerancia cutánea de un sujeto que está simultáneamente recibiendo tratamiento cosmético tópico usando al menos un compuesto retinoide con una naturaleza irritable potencial.

La reducción de efectos adversos provocada por estos tratamientos, obtenida a través de la administración de la composición oral conforme a la presente invención, permite la mejor adherencia a dichos tratamientos por los sujetos tratados.

- 5 [0028] Ciertamente, suplementos alimenticios relacionados con las composiciones orales consideradas según la invención ya han sido proporcionados y, en particular, en la aplicación WO 02/34210, para uso cosmético. Sin embargo, estos suplementos esencialmente están expuestos para su efecto estimulador en la síntesis de colágeno y/o su efecto inhibitorio en colagenasas.
- 10 Dada esta actividad biológica, se propone usarlas en composiciones cosméticas dedicadas para evitar y/o tratar los signos de envejecimiento de la piel, siendo posible para estas composiciones también opcionalmente contener otros agentes activos, en particular anti-inflamatorios, agentes keratolíticos, eliminadores de radicales libres o demás agentes que modulan la diferenciación y/o proliferación y/o pigmentación de la piel, como, por ejemplo, ácido retinoico y vitamina D y derivados de los mismos.
- 15 [0029] En consecuencia, al conocimiento de los inventores, la eficacia de tales composiciones orales para reducción o incluso prevención de una reacción de intolerancia inducida por un tratamiento cosmético relativo nunca ha sido caracterizada y el uso de estas composiciones orales para estos fines ha sido incluso menos descrito.
- 20 [0030] Como esto ocurre, como se desprende de las pruebas presentadas de ahora en adelante, se nota que la administración de una composición oral conforme a la invención permite obtener refuerzo significativo del umbral de tolerancia cutánea de un sujeto conjuntamente sometido a un tratamiento tópico utilizando un compuesto retinoide capaz de producir o supuestamente producir efectos adversos.
- 25 En particular, se ha mostrado que la administración oral de una composición tal como se ha definido anteriormente hace posible reducir la molestia general creada por el tratamiento de anti envejecimiento de la piel vía administración tópica de un compuesto retinoide.
- Lo que es más, esta ganancia en la tolerancia cutánea no se ha obtenido en detrimento de la eficacia del tratamiento cosmético, que permanece confirmada o incluso mejorada.
- 30 [0031] Según una forma de realización particular del primer aspecto, el proceso se caracteriza por el hecho de que la administración tópica y la administración oral se realizan al menos parcialmente juntas.
- [0032] Según otra forma de realización particular del primer aspecto, el proceso se caracteriza porque dicha administración tópica y dicha administración oral se realizan simultáneamente, por separado o sucesivamente.
- 35 [0033] Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a un conjunto para administración simultánea, separada o secuencial, dicho conjunto comprende una primera composición cosmética para aplicación tópica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una cantidad eficaz de un compuesto retinoide y una segunda composición para administración oral, para refuerzo de la tolerancia cutánea del individuo tratado con la primera composición, dicha segunda composición comprende al menos un carotenoide, al menos un fitoestrógeno, preferiblemente un isoflavonoide y vitamina C.
- 40
- Compuesto retinoide
- 45 [0034] Entre los compuestos de retinoide, cabe mencionar retinol y ésteres del mismo, ácido retinal retinoico y derivados del mismo tales como los descritos en los documentos FR-A-2 570 377; EP-A-199 636, EP A-325 540 y EP-A-402 072 y adapaleno.
- [0035] Entre los compuestos de retinoide más frecuentemente usados en el tratamiento de envejecimiento de la piel, se puede en particular hacer mención al ácido retinoico, tretinoína, isotretinoína, retinol, retinaldehído, adapaleno, tazaroteno y alitretinoína.
- 50 El acetato de retinilo, propionato de retinilo, palmitato de retinilo y seletinoide G se pueden también citar en la medida en que se realizan estudios en estos derivados de retinoide, que ofrecen potenciales en el campo del tratamiento de envejecimiento de la piel.
- 55 [0036] Las sales y derivados, por ejemplo, formas cis o trans, mezclas racémicas y formas dextrorrotatorias o levorotatorias de los compuestos mencionados anteriormente están también incluidas en la definición para los fines de la presente invención de "compuesto retinoide".
- 60 [0037] El compuesto retinoide puede estar presente en una composición tópica usada en el contexto de la invención, en particular, en el conjunto o equipo que es también el objeto de la invención, en un contenido que varía de 0.001% a 0.15% en peso, preferiblemente de 0.005% a 0.1% en peso y mejor todavía de 0.01% a 0.05% en peso, relativamente al peso total de la composición tópica.

Carotenoide

[0038] En el contexto de la presente invención, el término "carotenoide" se destina a significar ambos un carotenoide con actividad de provitamina A y un carotenoide sin actividad de provitamina A.

[0039] Huelga decir, según la invención, que el carotenoide puede ser una mezcla de carotenoides con actividad de provitamina A y de carotenoides sin actividad de provitamina A. Esta mezcla puede ser en cualquier proporción.

[0040] Según la invención, el carotenoide con provitamina de una actividad puede ser una mezcla de carotenoides con provitamina de una actividad. Esta mezcla puede estar en cualquier proporción. Entre los carotenoides con actividad de provitamina A, ejemplos que se pueden mencionar incluyen β -caroteno o α -caroteno, preferiblemente β -caroteno.

[0041] Según la invención, el carotenoide sin actividad de provitamina A puede ser una mezcla de carotenoides sin actividad de provitamina A. Esta mezcla puede estar en cualquier proporción. Entre los carotenoides sin actividad de provitamina A, se pueden mencionar ejemplos que incluyen zeaxantina, criptoxantina, luteína o licopeno.

[0042] Más particularmente, dicho al menos un carotenoide usado en el contexto de la presente invención es licopeno.

[0043] La astaxantina es también un carotenoide que se puede adecuar para la invención.

[0044] El carotenoide usado según la invención puede ser de origen natural o sintético. El término "origen natural" se destina a significar el carotenoide en la forma pura o en la solución sin tener en cuenta su concentración en dicha solución, obtenida a partir de un elemento natural, tal como un extracto de planta.

Por ejemplo, cuando el carotenoide es licopeno, un extracto de tomate puede más particularmente ser usado.

[0045] El término "origen sintético" se destina a significar licopeno en la forma pura o en la solución sin tener en cuenta su concentración en dicha solución, obtenida vía síntesis química. El licopeno que se puede usar en el contexto de la presente invención quizá en forma química *cis* o *trans*.

[0046] Cuando el carotenoide es de origen natural, puede ser obtenido de material vegetal derivado de la planta entera *in vivo* cultivada o derivada de cultivo *in vitro*.

[0047] El término "cultivado *in vivo*" se destina a significar cualquier cultivo de tipo estándar, es decir, en suelo a cielo abierto o en un invernadero, o alternativamente fuera de la tierra.

[0048] El término "cultivo *in vitro*" se destina a significar todas las técnicas conocidas por los expertos en la técnica para artificialmente obtener una planta o una parte de planta. La presión de selección impuesta por las condiciones fisicoquímicas durante el crecimiento de células vegetales *in vitro* hace posible obtener un material vegetal estandarizado que está disponible en todo el año, en cambio, con plantas cultivadas *in vivo*.

[0049] Preferentemente, según la invención, se usa una planta derivada de cultivo *in vivo*. Cualquier método de extracción conocido por los expertos en la técnica se puede utilizar para preparar el carotenoide usado según la invención.

[0050] Muy preferentemente, en el caso de licopeno, se usa un extracto de tomate rico en licopeno.

[0051] El licopeno está también presente en melón, guayaba y pomelo.

[0052] El licopeno puede estar en la solución alcohólica, en particular, solución etanólica. El carotenoide también puede estar en la solución lipídica o lipoalcohólica.

[0053] Por medio de ejemplo, según la invención, se puede usar un extracto de tomate rico de licopeno, preparado por la compañía Lycored, vendido bajo el nombre LycOMato®, que consiste en un extracto de oleoresina que contiene, por ejemplo, de 6 a 10% de licopeno puro.

[0054] El licopeno puede estar en una suspensión acuosa. Para esto, es posible usar formas que son hidrodispersables bajo condiciones frías o calientes, como vendidas por la compañía Lycored bajo el nombre Lyc-o-Mato CWD.

[0055] Cualquier otro ingrediente basado en licopeno más complejo también se puede usar para la implementación de la invención.

5 [0056] Así, un "ingrediente más complejo" se destina a significar, por ejemplo, una composición primaria que comprende licopeno y una proteína de suero de leche.

Esta composición primaria está en particular descrita en el documento WO 01/91588.

Esta composición primaria es conocida también como lactolicopeno.

10 Este ingrediente se usa en el suplemento alimenticio del ejemplo 1. Tiene la ventaja de aumentar la biodisponibilidad del licopeno y/o de ser fácil de formular en suplementos alimenticios (formas de bolsita, cápsula de gel, pastilla, pastilla recubierta de azúcar, cápsula blanda).

[0057] El lactolicopeno puede en particular ser vendido por la compañía Indena.

15 [0058] La cantidad de extracto que se puede utilizar según la invención obviamente depende del efecto deseado y puede así variar dentro de un rango amplio.

[0059] Para dar un orden de magnitud, el licopeno se puede usar en la forma pura en una cantidad que representa de 0.0001% a 50% en peso, preferiblemente de 0.001% a 10% en peso, preferentemente en una
20 cantidad que representa de 0.02% a 5% en peso relativamente al peso total de la composición oral conforme a la presente invención.

[0060] Huelga decir que, si los expertos en la técnica usan el carotenoide, en particular licopeno, en forma de una solución o un extracto de planta, por ejemplo, estos saben ajustar la cantidad de solución que estos usan en
25 su composición para la cantidad final de carotenoide en la composición para estar de acuerdo con las cantidades utilizables predefinidas.

Fitoestrógeno

30 [0061] Los fitoestrógenos son una familia de compuestos no esteroideos naturalmente producidos por plantas, que abarca isoflavonas y también los fitoestrógenos contenidos en frutos del lúpulo o lignanos, en particular, aquellos de lino y de *Schizandra chinensis*.

[0062] Las isoflavonas son sustancias naturales (fenoles heterocíclicos) de la familia flavonoide.

35 En los granos de soja, las concentraciones de isoflavonas (daidzeína y genisteína) o formas glicosiladas de las mismas (daidzine; genistina) son altas.

En virtud de su similitud estructural a hormonas hembra de tipo estrógeno, genisteína y daidzeína son conocidas también como fitoestrógenos o fitohormonas.

40 En cambio con flavonoides, estas están presentes en solo un número limitado de plantas: soja (leche, grano, harina) es la fuente principal.

Isoflavonoides

45 [0063] Los isoflavonoides constituyen una subclase de flavonoides, formada a partir de un esqueleto 3-fenilcromano que puede comprender sustituyentes variados y diferentes niveles de oxidación. En cambio, con flavonoides, estos están presentes en solo un número muy limitado de plantas.

[0064] Los isoflavonoides abarcan diferentes clases de compuestos, entre los que cabe mencionar isoflavonas, isoflavanonas, rotenoides, pterocarpanos, isoflavanes, isoflavan-3-enas, 3-arilcoumarinas, 3-aril-4-
50 hidroxycoumarinas, coumestanos, coumaronochromonas, α -metildeoxibenzoina o 2-arilbenzofuranos.

[0065] Para una revisión completa de isoflavonoides, sus métodos de análisis y sus fuentes, expertos en la técnica pueden ventajosamente referirse al capítulo 5 "isoflavonoides" escrito por P. M. Dewick en los flavonoides, publicado por Harbone, págs. 125-157 (1988).
55

[0066] Los isoflavonoides que son adecuados para usar en la presente invención pueden ser de origen natural o sintético.

60 El término "origen natural" se destina a significar un isoflavonoide en la forma pura o en la solución a varias concentraciones, obtenido vía varios procesos de extracción a partir de un elemento, generalmente una planta, de origen natural.

El término "origen sintético" se destina a significar un isoflavonoide en la forma pura o en la solución a varias concentraciones, obtenido vía síntesis química.

[0067] Se prefiere usar isoflavonoides de origen natural.

Entre estos, cabe mencionar: daidzeína, formononetina, cuneatina, genisteína, isoprunitina y prunitina, cajanina, orobol, pratenseína, santal, junipegenina A, gliciteína, afrormosina, retusina, tectorigenina, irisolidona, jamaicina y también análogos y/o metabolitos de los mismos.

5 [0068] Según la presente invención, entre los isoflavonoides, se prefiere usar isoflavonas, incluyendo las formas glicosiladas y las formas de aglicona.

Entre las isoflavonas, se prefieren las isoflavonas más simples, entre las que están daidzina, daidzeína, genisteína, genistina, equol y sus mezclas derivadas.

10 Daidzina, daidzeína, genistina y genisteína están presentes en particular en el extracto de soja (*Glycine max*) disponible de Archer Daniels Midland Company bajo el nombre de Novasoy®.

[0069] Los procesos para la preparación de isoflavonas están en particular descritos en la WO 95/10530, WO 95/10512, US-5 679 806, US-5 554 519; EP-812 837 y WO 97/26269.

15 [0070] En una composición conforme a la invención, los isoflavonoides son preferentemente elegidos de isoflavonas, isoflavanonas, rotenoides, pterocarpanos, isoflavanos, isoflavan-3-enas, 3-arilcoumarinas, 3-aril-4-hidroxycoumarinas, cumestanosas coumaronochromonas, α -metildeoxibenzoinas y 2-arilbenzofuranos.

20 [0071] En particular, los isoflavonoides se pueden elegir de daidzeína, formononetina, cuneatina, genisteína, isoprunitina y prunitina, cajanina, orobol, pratenseína, santal, junipegenina A, gliciteína, afrormosina, retusina, tectorigenina, irisolidona y jamaicina.

25 [0072] Además, un isoflavonoide que es adecuado para usar en la invención se puede elegir de genistina, daidzina, genisteína, daidzeína, glicitina, equol, formononetina, cuneatina, isoprunitina y prunitina, cajanina, orobol, pratenseína, santal, junipegenina, gliciteína, afrormosina, retusina, tectorigenina, irisolidona y jamaicina. En ejemplos de realización determinados, dicho isoflavonoide es una isoflavona o una mezcla de isoflavonas.

30 [0073] En ejemplos de realización determinados, dicho isoflavonoide es elegido de daidzina, daidzeína, genistina y genisteína o una mezcla de las mismas.

[0074] En ejemplos de realización determinados, dicho isoflavonoide es elegido de daidzeína y genisteína o una mezcla de las mismas.

35 [0075] En ejemplos de realización determinados, dicha al menos una isoflavona es en forma de una mezcla de isoflavonas.

[0076] En ejemplos de realización determinados, dicha al menos una isoflavona es en forma de un extracto de isoflavonas de soja.

40 [0077] Por medio de ilustración, un extracto de isoflavonas de soja puede ser, por ejemplo, el extracto de soja (*Glycine max*) disponible de Archer Daniels Midland Company bajo el nombre de Novasoy®.

45 [0078] Tales isoflavonas de soja también se pueden usar en la composición conforme a la invención en forma de un extracto de soja, que en particular se puede vender por la compañía ADM.

[0079] El licopeno y el extracto de soja también se pueden usar en una composición conforme a la invención dentro de un ingrediente único, en particular, vendido por la compañía Indena bajo el nombre Lycosypremex.

50 [0080] Para dar un orden de magnitud, las isoflavonas de soja se pueden usar en una cantidad representante de 0.001% a 50% en peso, preferiblemente de 0.01% a 30% en peso, preferentemente en una cantidad representante de 1% a 15% en peso relativamente al peso total de la composición oral conforme a la presente invención.

Vitamina C

55 [0081] Según la invención, la vitamina C o ácido ascórbico y/o análogos de los mismos se pueden utilizar solos o como mezclas de cualquier naturaleza y cualquier proporción y pueden ser de origen natural o sintético.

60 [0082] El ácido ascórbico es generalmente en la forma L, al estar particularmente encontrado en esta forma en el mundo vegetal.

[0083] La cantidad de vitamina C que se puede utilizar según la invención obviamente depende del efecto deseado y puede así variar dentro de un rango amplio.

65 [0084] La vitamina C que se puede usar en la composición oral conforme a la presente invención puede en particular ser vendida por la compañía DSM.

[0085] Para dar un orden de magnitud, en la composición de la invención, la vitamina C en la forma pura puede estar presente en un contenido que varía de 0.0001% a 50% en peso, preferiblemente de 0.1% a 30% en peso y preferentemente en un contenido que varía de 0.2% a 15% en peso relativamente al peso total de la composición.

[0086] Por supuesto, si la vitamina C está presente en forma de una solución, por ejemplo un extracto de planta, los expertos en la técnica sabrán ajustar la cantidad de esta solución en la composición según la invención para obtener los rangos de concentración de vitamina C anteriormente descritos.

Agente activo adicional

[0087] Una composición oral conforme a la invención puede ventajosamente también comprender un cosmético adicional, en particular, agente dermatológico o farmacéutico activo.

[0088] Ventajosamente, tal cosmético adicional, agente activo dermatológico o farmacéutico se puede destinar a ejercer un efecto cosmético, cuidado o higiénico en la piel.

[0089] Un agente activo adicional se elige ventajosamente por expertos en la técnica de manera que éste no dañe el efecto del agente activo de la invención.

En particular, un agente activo adicional que se adecua a la invención se puede elegir de agentes activos destinados a reforzar la barrera cutánea.

[0090] Según otra forma de realización, es posible combinar, con un agente activo de la invención, agentes activos destinados a la prevención y/o tratamiento de afecciones de piel.

[0091] Por medio de agentes activos adicionales que se pueden usar según la invención, cabe mencionar:

- vitaminas, tal como vitamina A, B5, B6, B8, D, E o PP (vitamina B3 o niacina),
- antioxidantes, tales como curcuminoides, compuestos de polifenol, flavonoides tales como catequinas; proantocianidinas, antocianinas, OPC (oligomérico proantocianidinas); ubiquinonas, extractos de café que contienen polifenoles y/o diterpenos; extractos de achicoria; extractos de ginkgo biloba; extractos de uva rica en proantocianidina; extractos capsicum,
- minerales, tales como zinc, calcio, magnesio, cobre, hierro, yodo, manganeso, selenio y cromo (III),
- azúcares,
- aminoácidos, en particular, aminoácidos que comprenden azufre tales como precursores de glutatión, taurina y aminoácidos de selenio,
- 3 y 6 ácidos grasos poliinsaturados,
- prebióticos, elegidos en particular de oligosacáridos, producidos de glucosa, galactosa, xilosa, maltosa, sacarosa, lactosa, almidón, xilano, hemicelulosa, inulina, gomas de tipo acacia, por ejemplo, o una mezcla de las mismas. Más particularmente, el oligosacárido comprende al menos un fructooligosacárido. Más particularmente, este prebiótico puede comprender una mezcla de fructooligosacárido y de inulina,
- fitosteroles,
- el resveratrol,
- hesperidina,
- o mezclas derivadas.

[0092] Como agentes activos adicionales en una fórmula galénica oral, cualquier constituyente usado comúnmente y/o permitido también pueden ser considerado.

Por medio de ilustración, cabe mencionar vitaminas, minerales, lípidos esenciales, oligoelementos, polifenoles, flavonoides, antioxidantes tal como ácido lipoico y coenzima Q10, prebióticos, proteínas y aminoácidos, monosacáridos y polisacáridos, amino azúcares, fitosteroles y alcoholes triterpénicos de origen vegetal.

[0093] Esto puede en particular implicar vitaminas A, D, E y PP y el grupo de vitaminas B, en particular B5, B6 y B8.

[0094] Los minerales y oligoelementos particularmente usados son zinc, calcio, magnesio, cobre, hierro, yodo, manganeso, selenio y cromo (III).

[0095] Entre los polifenoles, polifenoles de uva, de té, de aceituna, de cacao, de café, de manzana, de arándano, de saúco, de fresa, de arándano y de cebolla pueden también en particular ser seleccionados.

[0096] Preferiblemente, se puede elegir entre los aminoácidos adecuados para la invención, taurina, treonina, cisteína, triptófano o metionina, o péptidos y proteínas que los contienen.

[0097] Preferiblemente, entre los lípidos adecuados para la invención, se pueden elegir lípidos del grupo de aceites que contienen de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, tales como ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gama-linolénico, ácido estearidónico, ácidos grasos de cadena larga de omega-3 de pescado tales como EPA y DHA, y ácidos grasos conjugados derivados de plantas o animales, tales como CLA (ácidos linoleicos conjugados).

[0098] Así, una composición destinada a la administración oral también puede comprender al menos un agente activo nutricional elegido de vitamina E y compuestos de polifenol.

[0099] Una composición oral de la invención también puede comprender otros agentes activos nutricionales elegidos de:

- agentes activos nutricionales anti-envejecimiento, tales como antioxidantes alimenticios, nutrientes con propiedades de eliminación de radicales libres y cofactores de enzimas antioxidantes endógenas, vitaminas A y E, xantófilas, determinados minerales tales como zinc, cobre, magnesio o selenio, ácido lipoico, coenzima Q10, superóxido-dismutasa (SOD) o taurina.

Entre los agentes activos de anti-envejecimiento, se puede mencionar, en particular, de las fracciones no saponificables extraídas de lípidos de origen vegetal, aloe vera, colágeno marino nativo o hidrolizado y aceites vegetales o marinos ricos en ácidos grasos omega-3 y omega-6 (con ácido gama-linolénico),

- agentes activos nutricionales fotoprotectores, tales como antioxidantes y eliminadores de radicales libres, vitaminas A y E, xantófilos, minerales determinados tales como zinc, cobre, magnesio y selenio, coenzima Q10 y superóxido-dismutasa (SOD),
- constituyentes nutricionales con hidratación o propiedades moduladoras de la inmunidad, tal como un extracto de Polypodium leucotomos, y aceites vegetales o marinos ricos en ácidos grasos omega-3 y omega-6, con ácido gama-linolénico.

[0100] Según otra forma de realización, un agente depurativo, en particular, elegido, por ejemplo, de extractos de abedul o extractos de rábano negro, también pueden estar presentes en la composición oral conforme a la invención.

Conjunto o equipo

[0101] Alternativamente, la composición oral bajo consideración según la invención se puede usar en un conjunto para administración simultánea separada o secuencial.

[0102] Tal conjunto se puede empaquetar en paquetes separados y puede, en particular, ser empaquetado en uno y el mismo paquete.

[0103] Tal conjunto puede comprender una primera composición cosmética para administración tópica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una cantidad eficaz de un compuesto retinoide y una segunda composición para administración oral, para reforzar la tolerancia cutánea del individuo tratado con la primera composición, dicha segunda composición comprende al menos un carotenoide, al menos un fitoestrógeno y vitamina C.

Uso y proceso

[0104] La administración oral de la composición conforme a la invención puede llevarse a cabo antes de, junto con y/o después de la aplicación tópica de un compuesto retinoide, para lo cual se pretende prescindir de las reacciones cutáneas adversas que es capaz de inducir.

[0105] En algunas formas de realización del proceso de la invención cosmético, dicha administración tópica y dicha administración oral se realizan al menos parcialmente juntas.

[0106] En algunas formas de realización del proceso de la invención cosmético, dicha administración tópica y dicha administración oral de la composición conforme a la invención se realizan simultáneamente, intermitentemente o separadamente a lo largo del tiempo.

[0107] Para los fines de la invención, dicha administración tópica del compuesto retinoide y dicha administración oral del compuesto conforme a la invención se realizan simultáneamente cuando la implementación del proceso comprende al menos un período de tiempo durante el que la administración tópica del compuesto retinoide y la administración oral de la composición conforme a la invención se aplican/administran simultáneamente, es decir, durante el mismo período de 24 horas, por ejemplo, durante el mismo día, cuando proceda, a momentos diferentes del mismo período de 24 horas, cuando proceda, del mismo día.

Dicho período de tiempo durante el que la administración tópica del compuesto retinoide y la composición oral se aplican/administran simultáneamente puede ser de duración variable.

[0108] Para los fines de la invención, dicha administración tópica del compuesto retinoide y la administración oral de la composición conforme a la invención se realizan intermitentemente cuando la administración tópica del compuesto retinoide y la administración oral de la composición conforme a la invención se administran alternativamente a lo largo del tiempo, es decir, en intervalos superiores a 24 horas.

5 Cuando la administración tópica y la administración oral se realizan intermitentemente, (i) el periodo de administración tópica, entre el principio y el fin de dicha administración, y (ii) el periodo de administración oral, entre el principio y el fin de dicho tratamiento oral, se solapan.

10 [0109] Para los fines de la invención, dicha aplicación tópica y dicha administración oral se realizan por separado a lo largo del tiempo cuando dicha composición tópica que comprende al menos un compuesto retinoide y dicha composición oral conforme a la invención se administran durante periodos de tiempo que nunca se solapan.

15 [0110] Así, la composición para administración oral anterior se puede usar exitosamente para parcialmente o totalmente reducir las dolencias de la piel residual resultantes del tratamiento tópico utilizando un compuesto retinoide, cuando dicha composición para administración oral se administra después de dicho tratamiento cosmético.

En otras palabras, dicha composición para administración oral puede ser exitosamente usada en particular después del tratamiento con el compuesto retinoide.

20 [0111] Alternativamente, puede ser ventajoso para el principio del tratamiento tópico utilizar un compuesto retinoide para ser precedido por un periodo preliminar de administración de la composición oral conforme a la presente invención.

25 [0112] Según una forma de realización ventajosa de la invención, el proceso cosmético se caracteriza por el hecho de que éste comprende:

- la administración oral, durante un primer periodo de tiempo, de dicha composición oral conforme a la invención,
- la administración, durante un segundo periodo de tiempo, de una administración tópica de al menos un compuesto retinoide;

30 se entiende que al menos una parte de dicho primer periodo de tiempo y al menos una parte de dicho segundo periodo de tiempo son simultáneas.

35 [0113] El hecho de que al menos una parte de dicho primer periodo de tiempo y al menos una parte de dicho segundo periodo de tiempo sean simultáneas define un periodo conjunto de administración de las dos composiciones.

[0114] La administración oral puede en este caso ser realizada al menos una vez por periodo de tiempo.

Preferiblemente, los periodos de tiempo se pueden dividir en unidades de tiempo, en particular, de la misma duración, por ejemplo, en días o semanas.

40 Típicamente, un uso cosmético o proceso según la invención se puede realizar a diario por ejemplo, a razón de, por ejemplo, una administración única al día o una administración dos veces al día, por ejemplo una vez por la mañana y una vez por la noche.

45 [0115] Así, según una forma de realización, el proceso de la invención comprende (i) un primer periodo de tiempo que comprende la administración de la composición oral conforme a la invención, en ausencia de la administración tópica del compuesto retinoide, dicho primer periodo de tiempo es seguido (ii) de un segundo periodo de tiempo que comprende la administración simultánea o intermitente de la composición oral conforme a la invención y del compuesto retinoide tópicamente.

50 [0116] Según otra forma de realización, el proceso de la invención comprende uno y el mismo periodo de tiempo que comprende la administración simultánea o intermitente de la composición oral conforme a la invención y de la composición de retinoide tópicamente.

55 [0117] Así, en algunas formas de realización del proceso, dicha composición cosmética oral se administra durante solo una parte o durante el total de la duración de administración del compuesto retinoide tópicamente.

[0118] Como ya se ha declarado previamente, un tratamiento tópico con ácido retinoico puede tardar unos pocos meses, en particular, entre tres meses y un año, en particular, aproximadamente 6 meses.

60 [0119] El compuesto retinoide puede así ser administrado tópicamente continuamente, es decir a diario, o de forma irregular, durante un periodo que varía de 10 días a 360 días, en particular de 30 días a 240 días y de 60 días a 180 días, por ejemplo 60 días.

65 [0120] Ventajosamente, la composición conforme a la invención se puede administrar por vía oral continuamente, es decir, a diario, o intermitentemente, durante un periodo que varía de 10 días a 360 días, en particular, de 30 días a 240 días, y de 60 días a 180 días, por ejemplo 60 días.

[0121] Según una forma de realización particular, el proceso según la invención se destina a mujeres menopáusicas.

5 Composición oral

[0122] La expresión "composición cosmética para la administración oral" o "composición cosmética oral" se destina a significar, por ejemplo, composiciones nutricionales, nutracéuticas o cosmeceúticas que comprenden al menos un carotenoide, al menos fitoestrógeno y vitamina C.

10 [0123] Una composición oral conforme a la invención comprende un medio fisiológicamente, nutricionalmente o dermatológicamente aceptable.

15 [0124] Según una forma de realización particular, la composición oral es adecuada para la administración diaria de una combinación de compuestos que comprende (i) de 1 a 25 mg de carotenoide, (ii) de 10 a 300 mg de fitoestrógeno y (iii) de 10 a 1000 mg de vitamina C.

[0125] En el caso de que las composiciones sean adecuadas para administración oral, se prefiere el uso de un soporte ingerible.

20 El soporte ingerible puede ser de naturaleza diversa según el tipo de composición bajo consideración.

[0126] Para ingestión, son posibles numerosos ejemplos de realización de composiciones orales y en particular de suplementos alimenticios.

25 [0127] Tales composiciones se pueden formular vía cualquier proceso común conocido por los expertos en la técnica.

[0128] Así, una composición conforme a la invención puede preferiblemente tomar la forma de una pastilla recubierta de azúcar, una cápsula de gel, una suspensión, un gel, una emulsión, una solución oral, una pastilla para ser ingerida o masticada, una cápsula, en particular, una cápsula blanda o dura, un gránulo para ser disuelto, un jarabe, una gragea o un suplemento alimenticio.

30 [0129] En particular, una composición oral conforme a la invención puede tomar cualquiera de las formas de suplementos alimenticios o alimentos enriquecidos, por ejemplo, barritas alimenticias o polvos compactos o sueltos.

35 Los polvos se pueden diluir en agua, en soda, productos lácteos o derivados de soja, o se puede incorporar en barritas alimenticias.

40 [0130] Según una forma de realización preferida, una composición conforme a la invención administrada por vía oral se puede formular en forma de comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas en gel, geles, emulsiones, comprimidos, cápsulas, hidrogeles, barritas alimenticias, polvos compactos o sueltos, suspensiones líquidas o soluciones, productos de confitería, leches fermentadas, quesos fermentados, goma de mascar, pasta dental o soluciones pulverizadas.

45 [0131] La leche, yogur, queso, leches fermentadas, productos fermentados basados en leche, helados, productos basados en cereales fermentados o no fermentados, polvos basados en leche, fórmulas infantiles y para bebés, pienso para animales en particular para animales domésticos, comprimidos o pastillas, suspensiones bacterianas líquidas, suplementos orales en la forma seca y suplementos orales en forma líquida son, por ejemplo, adecuados como soportes alimenticios.

50 [0132] Las composiciones orales pueden ser bien en forma anhidra o en forma acuosa.

55 [0133] Una composición oral conforme a la invención se puede formular con los excipientes usuales y componentes para este tipo de composiciones orales o suplementos alimenticios, es decir, en particular componentes grasos y/o acuosos, humectantes, espesantes, agentes conservantes, agentes de textura, agentes de sabor y/o agentes de recubrimiento, antioxidantes, agentes conservantes y colorantes que son comunes en el sector alimenticio.

60 [0134] Los agentes de formulación y excipientes para composiciones orales, y en particular para suplementos alimenticios se conocen en este campo y no son el objeto de una descripción aquí detallada.

[0135] En particular, una composición conforme a la invención puede ser una composición alimenticia para consumo humano.

65 Esto puede ser, en particular, alimentos completos nutricionales, bebidas, aguas minerales, sopas, suplementos dietéticos y alimentos de sustitución o sustitutos, barritas nutricionales, confitería, productos basados en leche o productos basados en leche fermentada, yogures, polvos basados en leche, productos nutricionales enterales,

composiciones infantiles y/o de bebés, productos basados en cereales fermentados o no fermentados, helados, chocolate, café, productos "culinarios" tales como mayonesa, puré de tomate o salsas de ensalada.

[0136] Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin limitación de su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1: fórmula para suplemento alimenticio en forma de una pastilla

[0137] La dosificación es 2 comprimidos/día.

Ingrediente	Proveedor	Composición por unidad (mg/pastilla)
Constituyentes activos		
2% Lactolicopeno (1)	Indena	150.00
Extracto de soja (2)	ADM	62.50
Vitamina C (3)	DSM	43.33
Excipientes		
Dihidrato de fosfato cálcico dibásico	Univar/JRS	245.80
Celulosa microcristalina silicificada 2%	JRS	163.87
Croscarmelosa de sodio	JRS	21.00
Dióxido de silicio	Keiser & Mackay	7.20
Dióxido de silicio coloidal	Degussa	3.50
Estearato de magnesio	Quimdis	2.80
Opadri blanco	Colorcon	14.00
Opadri rosa	Colorcon	21.42
(1) equivalente a 3 mg de licopeno/pastilla		
(2) equivalente a 25 mg de isoflavonas/pastilla		
(3) equivalente a 30 mg de vitamina C/pastilla		

Ejemplo 2: fórmula para suplemento alimenticio en forma de una pastilla

[0138] La dosificación es 2 comprimidos/día.

Ingrediente	Proveedor	Composición de unidad (mg/pastilla)
Constituyentes activos		
Licosoipremix (1% licopeno) (1)	Indena	210.530
La vitamina C (2)	DSM	28.890
Excipientes		
Dihidrato de fosfato cálcico dibásico	Univar	76.790
Celulosa microcristalina	SPCI	76.790
Dióxido de silicio coloidal	Degussa	6.000
Croscarmelosa de sodio	JRS	4.000
Estearato de magnesio	Quimdis	1.000
Agentes de recubrimiento de película		
Goma laca	Emiga	5.000
Talco	Dousselin	61.220
Sacarosa	Unipex	264.153
Dióxido de titanio	Lambert Riviére	0.510
Cera carnauba	Unipex	0.140
(1) equivalente a 2 mg de licopeno/pastilla y a 16.67 mg de isoflavonas/pastilla		
(2) equivalente a 20 mg de vitamina C/pastilla		

Ejemplo 3: estudio clínico

[0139] El efecto beneficioso, en cuanto a refuerzo de tolerancia de la piel del suplemento alimenticio de ejemplo 1 fue evaluado en un estudio clínico realizado según el protocolo que sigue:
El estudio realizado bajo control dermatológico (30 dermatólogos) se efectuó en mujeres menopáusicas (n=203), de 50 a 66 años y que muestran signos moderados de fotoenvejecimiento en la cara.

[0140] Estas mujeres fueron divididas en dos grupos de tratamiento:

- grupo 1 tratado con 0,05% de ácido retinoico en peso, relativamente al peso total de la composición, durante 6 meses a razón de una aplicación al día (grupo de control),

- grupo 2 tratado con 0,05% de ácido retinoico en peso, relativamente al peso total de la composición, durante 6 meses a razón de una aplicación al día, combinado con la toma diaria del suplemento alimenticio como se describe en el ejemplo 1.

5 3.1 Evaluación de síntomas

[0141] Los síntomas asociados a tolerancia cutánea fueron evaluados después de 60, 120 y 180 días por, de una parte, dermatólogos y, por otro lado, por los mismos sujetos.

10 Escala de puntuación dermatológica

[0142]

En la cara	Cero	Leve			Moderada			Sustancial		
		+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
<i>Signos de sequedad de la piel</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Signos de descamación</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Signos de enrojecimiento</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Pruritos</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Sensaciones de calor</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

15

Tabla 1: evaluación de los signos en la piel asociados a los efectos secundarios de ácido retinoico por los dermatólogos (*p<0,05). Los resultados se expresan en términos de puntuaciones medias.

		Grupo 1	Grupo 2
Signo de sequedad de la piel	D0	3.2	3
	D60	2.7	2.4
	D120	2.2	1,6*
	D180	1.7	1,1*
Signo de descamación	D0	1.6	1.6
	D60	1.8	1.5
	D120	1.5	1.1
	D180	1.1	0.7
Signo de enrojecimiento	D0	1.2	1.2
	D60	1.6	1.3
	D120	1.3	0,8*
	D180	1.0	0,6*
Prurito	D0	0.6	0.5
	D60	1.2	1.1
	D120	0.9	0,6*
	D180	0.6	0,4*

- 20 [0143] En todo el estudio, los dermatólogos observaron menores signos de intolerancia al tratamiento en el grupo 2 en comparación con el grupo 1. El suplemento alimenticio evaluado por lo tanto permite limitar, en una manera significativa estadísticamente los efectos secundarios de la aplicación tópica de ácido retinoico.

Escala de puntuación del paciente

25

Durante los últimos 2 meses, ustedes han experimentado en la cara

[0144]

<i>Sensaciones de molestia</i>	Ninguna	Moderada	Moderada	Severa
<i>Tirantez</i>	Ninguna	Moderada	Moderada	Severa
<i>Picazón</i>	Ninguna	Moderada	Moderada	Severa
<i>Descamación</i>	Ninguna	Moderada	Moderada	Severa
<i>Enrojecimiento</i>	Ninguno	Moderado	Moderado	Severo

30

Tabla 2: evaluación de los signos en la piel asociados a los efectos secundarios de ácido retinoico por los pacientes (*p<0,05).

Signos de molestia		Grupo 1	Grupo 2
	D60	43% (N), 42% (Mi), 15% (Mo), 0% (S)	48% (N), 46% (Mi), 5% (Mo), 2% (S)
	D120*	52% (N), 35% (Mi), 13% (Mo), 0% (S)	68% (N), 29% (Mi), 3% (Mo), 0% (S)
	D180*	62% (N), 31% (Mi), 7% (Mo), 0% (S)	75% (N), 23% (Mi), 2% (Mo), 0% (S)
Tirantez	D60	40% (N), 49% (Mi), 10% (Mo), 1% (S)	51%, 41%, 7%, 1%
	D120	49% (N), 43% (Mi), 8% (Mo), 0% (S)	63% (N), 32% (Mi), 5% (Mo), 0% (S)
	D180*	57% (N), 35% (Mi), 7% (Mo), 1% (S)	74% (N), 23% (Mi), 3% (Mo), 0% (S)
Picazón	J60*	37% (N), 48% (Mi), 15% (Mo), 0% (S)	52% (N), 47% (Mi), 7% (Mo), 1% (S)
	D120*	51% (N), 42% (Mi), 7% (Mo), 0% (S)	71% (N), 26% (Mi), 3% (Mo), 0% (S)
	D180*	61% (N), 35% (Mi), 4% (Mo), 0% (S)	75% (N), 22% (Mi), 3% (Mo), 0% (S)
Descamación	D60*	37% (N), 41% (Mi), 21% (Mo), 1% (S)	48% (N), 43% (Mi), 9% (Mo), 1% (S)
	D120*	44% (N), 42% (Mi), 14% (Mo), 0% (S)	60% (N), 31% (Mi), 8% (Mo), 1% (S)
	D180*	57% (N), 35% (Mi), 8% (Mo), 0% (S)	71% (N), 26% (Mi), 3% (Mo), 0% (S)
Enrojecimiento	D60	41% (N), 46% (Mi), 13% (Mo), 0% (S)	53% (N), 39% (Mi), 8% (Mo), 0% (S)
	D120*	43% (N), 49% (Mi), 7% (Mo), 1% (S)	68% (N), 29% (Mi), 3% (Mo), 0% (S)
	D180*	59% (N), 35% (Mi), 6% (Mo), 0% (S)	73% (N), 26% (Mi), 1% (Mo), 0% (S)
N: ninguno; Mi: leve; Mo: moderado; S: severo			

[0145] En todo el estudio, los sujetos sintieron menores signos de molestia en la piel en el grupo 2 en comparación con el grupo 1. El suplemento alimenticio permite por lo tanto reducir estadísticamente las sensaciones de molestia de la piel relativa a la aplicación tópica de ácido retinoico.

3.2 Evaluación general de tolerancia

[0146] La tolerancia cutánea a los tratamientos se controló después de 60, 120 y 180 días mediante cuestionarios dados a los dermatólogos y los sujetos que participaron en el estudio.

[0147] Las tablas 1 (evaluaciones por los dermatólogos) y 2 (autoevaluación por los sujetos) resumen los resultados de tolerancia de la piel obtenidos en los grupos 1 y 2. Los resultados se expresan como % de sujetos, en contestación a la pregunta siguiente: "consideras hasta ahora que la tolerancia al tratamiento es". Las posibles respuestas fueron, excelente, buena, media y pobre.

Tabla 3: evaluación de los dermatólogos de la tolerancia cutánea a los tratamientos en los grupos 1 y 2

	Grupo 1			Grupo 2		
	D60	D120	D180	D60	D120	D180
Excelente	15%	20%	23%	34%	47%	53%
Buena	62%	58%	63%	56%	49%	44%
Media	24%	23%	15%	10%	5%	3%
Pobre	0%	0%	0%	0%	0%	0%
G1 Vs G2	Diferencia significativa estadísticamente de D60 progresiva a favor de G2 (p<0.001)					

Tabla 4: evaluación por los sujetos de la tolerancia cutánea a los tratamientos en grupos 1 y 2

	Grupo 1			Grupo 2		
	D60	D120	D180	D60	D120	D180
Excelente	18%	25%	30%	31%	40%	51%
Buena	63%	54%	53%	55%	54%	43%
Media	20%	21%	15%	13%	6%	6%
Pobre	0%	1%	2%	1%	0%	0%
G1 Vs G2	Diferencia significativa estadísticamente de D60 progresiva a favor de G2 (p<0.05)					

[0148] Por medio de ilustración de la tolerancia cutánea a D180, con respecto a los varios síntomas que se exponen en adelante, los sujetos dieron las autoevaluaciones como se ha proporcionado en la tabla 5 en adelante:

Los síntomas seleccionados para estas evaluaciones son:

- reducción de la enrojecimiento,
- reducción de la descamación,
- reducción de picazón,
- reducción de la tirantez y
- reducción en la molestia cutánea.

Tabla 5: evaluación de los síntomas por los sujetos, a D180

	Grupo 1	Grupo 2
	D180	D180
Enrojecimiento	59% (N), 35% (Mi), 6% (Mo), 0% (S)	73% (N), 26% (Mi), 1% (Mo), 0% (S)
Descamación	57% (N), 35% (Mi), 8% (Mo), 0% (S)	71% (N), 26% (Mi), 3% (Mo), 0% (S)
Picazón	61% (N), 35% (Mi), 4% (Mo), 0% (S)	75% (N), 22% (Mi), 3% (Mo), 0% (S)
Tirantez	57% (N), 35% (Mi), 7% (Mo), 1% (S)	74% (N), 23% (Mi), 3% (Mo), 0% (S)
Sensación de molestia en la piel	62% (N), 31% (Mi), 7% (Mo), 0% (S)	75% (N), 23% (Mi), 2% (Mo), 0% (S)
N: ninguna; Mi: presencia leve; Mo: presencia moderada; S: presencia severa		

[0149] Las diferencias son significativas a $p < 0.01$ para "enrojecimiento", "descamación", "picazón" y "sensación de molestia en la piel" y a $p < 0.05$ para "tirantez".

5

[0150] Estas pruebas demostraron claramente la eficacia de la administración de una composición oral según la invención para reforzar una tolerancia de la piel del individuo a la administración tópica de un compuesto retinoide.

REIVINDICACIONES

1. Proceso cosmético o no terapéutico para aumentar una tolerancia de la piel del individuo a la administración tópica de un compuesto retinoide, que comprende al menos un paso de administración oral a dicho individuo de una composición oral que comprende al menos un carotenoide, al menos un fitoestrógeno y vitamina C, dicho proceso está destinado a mujeres menopáusicas.
2. Proceso como se reivindica en la reivindicación precedente, **caracterizado por el hecho de que** el compuesto retinoide se elige de ácido retinoico, tretinoína, isotretinoína, retinol, retinaldehído, adapaleno, tazaroteno y alitretinoína.
3. Proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, para mejorar la tolerancia cutánea a dolencias cutáneas que pueden estar provocadas por la administración tópica de al menos un compuesto retinoide, en particular, para combatir el envejecimiento de la piel.
4. Proceso según la reivindicación 3, **caracterizado por el hecho de que** las dolencias cutáneas se manifiestan a través de enrojecimiento, prurito, sequedad o descamación de la piel, sensación de calor, calentamiento o quemazón y/o sensaciones de hormigueo, sensaciones de picor o incluso sensaciones de tirantez.
5. Proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** dicho al menos un carotenoide es licopeno.
6. Proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** dicho al menos un fitoestrógeno es un isoflavonoide, en particular, elegido de isoflavonas, isoflavanonas, rotenoides, pterocarpanos, isoflavanos, isoflavan-3-enas, 3-arilcoumarinas, 3-aril-4-hidroxicoumarinas, coumestanos, coumaronocromonas, α -metildeoxibenzoinas y 2-arilbenzofuranos, dicho isoflavonoide se elige en particular de genistina, daidzina, genisteína, daidzeína, glicitina, equol, formononetina, cuneatina, isoprunitina y prunitina, cajanina, orobol, pratenseína, santal, junipegenina A, gliciteína, afrormosina, retusina, tectorigenina, irisolidona, jamaicina y más particularmente de daidzina, daidzeína, genistina y genisteína o una mezcla de las mismas.
7. Proceso como se reivindica en la reivindicación precedente, **caracterizado por el hecho de que** el isoflavonoide es una isoflavona y, en particular, es en forma de un extracto de isoflavonas de soja.
8. Proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** la composición oral es adecuada para la administración diaria de una combinación de compuestos que comprende (i) de 1 a 25 mg de carotenoide, (ii) de 10 a 300 mg de fitoestrógeno y (iii) de 10 a 1000 mg de vitamina C.
9. Proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** la administración tópica y la administración oral se realizan al menos parcialmente juntas.
10. Proceso como se reivindica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** la administración tópica y la administración oral se realizan simultáneamente, de manera intermitente o sucesivamente.
11. Proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** éste comprende (i) un primer periodo de tiempo que comprende la administración de la composición oral, en ausencia de la administración tópica del compuesto retinoide, dicho primer periodo de tiempo está seguido (ii) por un segundo periodo de tiempo que comprende la administración simultánea o intermitente de dicha composición oral y del compuesto retinoide por vía tópica.
12. Proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** éste comprende uno y el mismo periodo de tiempo que comprende la administración simultánea o intermitente de la composición oral y del compuesto retinoide por vía tópica.
13. Conjunto de administración simultánea separada o secuencial, dicho conjunto comprende una primera composición cosmética para la aplicación tópica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una cantidad eficaz de un compuesto retinoide y una segunda composición para administración oral, para reforzar la tolerancia cutánea del individuo tratado con la primera composición, dicha segunda composición comprende al menos un carotenoide, al menos un fitoestrógeno, preferiblemente, un isoflavonoide y vitamina C.