



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0922686-9 B1



(22) Data do Depósito: 03/12/2009

(45) Data de Concessão: 04/05/2021

(54) Título: USO COSMÉTICO POR VIA ORAL DE UMA ASSOCIAÇÃO DE LICOPENO, VITAMINA C, VITAMINA E UM COMPOSTO POLIFENOL

(51) Int.Cl.: A61K 8/31; A61K 8/34; A61K 8/67; A61K 8/97; A61Q 19/08; (...).

(52) CPC: A61K 8/31; A61K 8/347; A61K 8/676; A61K 8/678; A61K 8/97; (...).

(30) Prioridade Unionista: 03/12/2008 FR 08 58235; 16/12/2008 US 61/122,985.

(73) Titular(es): NUTRICOS TECHNOLOGIES.

(72) Inventor(es): PATRICIA MANISSIER; CHRISTIANE MONTASTIER; ANTOINE PICCIRILLI.

(86) Pedido PCT: PCT IB2009055489 de 03/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/064210 de 10/06/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 03/06/2011

(57) Resumo: ASSOCIAÇÃO DE LICOPENO, POLIFENOL E VITAMINAS PARA O CUIDADO DAS MATÉRIAS QUERATÍNICAS. A presente invenção visa a utilização cosmética por via oral de uma associação de licopeno, de vitamina C, de vitamina E e de pelo menos um composto polifenol oriundo de casca de pinheiro a título de ativo destinado a manter e/ou restaurar as propriedades biomecânicas de matérias queratínicas, e notadamente da pele .

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO COSMÉTICO POR VIA ORAL DE UMA ASSOCIAÇÃO DE LICOPENO, VITAMINA C, VITAMINA E UM COMPOSTO POLIFENOL"**.

[001] A presente invenção refere-se ao domínio dos complementos nutricionais destinados ao cuidado da pele. Ela visa assim a utilização de uma composição para a administração oral e/ou parenteral, compreendendo uma associação de ativos destinada a manter e/ou a restaurar as propriedades biomecânicas matérias queratínicas como os tecidos conjuntivos, e, mais particularmente, da pele. Ela se refere também uma composição para a administração por via oral e/ou parenteral constituída de uma associação particular desses ativos.

[002] A pele humana é constituída de três compartimentos: a epiderme, a derme e a hipoderme. Este último compartimento é essencialmente constituído de um tipo de células especializadas no acúmulo e na armazenagem das gorduras, os adipócitos. A hipoderme é o reservatório energético do organismo.

[003] A epiderme humana natural é composta principalmente de três tipos de células que são os queratinócitos, muito majoritários, os melanócitos e as células de Langerhans. Cada um desses tipos celulares contribui por funções próprias ao papel essencial exercido pela pele.

[004] A derme fornece à pele um suporte sólido. É também seu elemento alimentar. É principalmente constituída de fibroblastos e de uma matriz extracelular composta ela mesma principalmente de colágeno, de elastina e de uma substância, dita substância fundamental, componentes sintetizados pelo fibroblasto.

[005] Encontram-se aí também leucócitos, mastócitos ou ainda macrófagos tissulares. Ele é também atravessado por vasos

sanguíneos e fibras nervosas. Em uma pele normal, isto é, não patológico, nem cicatricial, o fibroblasto está no estado quiescente, isto é, não proliferativo.

[006] São as fibras de colágeno que asseguram a solidez da derme. As fibras de colágeno são constituídas de fibrilas agarradas umas às outras, formando assim mais de dez tipos de estruturas diferentes. A solidez da derme é em grande parte devido ao emaranhamento das fibras de colágeno amontoadas umas contra as outras em todos os sentidos. As fibras de colágeno participam da elasticidade e da tonicidade da pele e/ou das mucosas.

[007] As fibras de colágeno são constantemente renovadas, mas essa renovação diminui com a idade, o que acarreta um emagrecimento da derme. Esse emagrecimento da derme é também devido a causas patológicas, como, por exemplo, a hipersecreção de hormônios corticoides, certas patologias ou ainda carências vitamínicas (caso da vitamina C no escorbuto). É também admitido que fatores extrínsecos como os raios ultravioletas, o tabaco ou certos tratamentos (Glicocorticoides, vitamina D e derivados, por exemplo) têm também um efeito sobre a pele e sobre sua taxa de colágeno.

[008] Diversos fatores acarretam a degradação do colágeno, com todas as consequências que se podem considerar sobre a estrutura e/ou a firmeza da pele e/ou das mucosas.

[009] Embora muito resistentes, as fibras de colágeno são sensíveis a certas enzimas denominadas collagenases. Uma degradação das fibras de colágeno acarreta a aparência de pele mole e enrugada que o ser humano, preferindo a aparência de uma pele lisa e esticada, busca há muito tempo sempre combater.

[0010] As collagenases fazem parte de uma família de enzimas denominadas metaloproteinases (MMPs) que são elas próprias os membros de uma família de enzimas proteolíticas (endoproteases ou

endopeptidases) que possuem um átomo de zinco coordenado com 3 resíduos cisteína e uma metionina em seu local ativo e que degradam os componentes macromoleculares da matriz extracelular e membranas basais com pH neutro (colágeno, elastina, etc.). Muito amplamente difundidas no mundo vivo, essas enzimas estão presentes, mas ligeiramente expressas, em situações fisiológicas normais como o crescimento de órgãos e a renovação dos tecidos.

[0011] Sua superexpressão no homem e sua ativação está ligada a numerosos processos patológicos, que implicam a destruição e a remodelação da matriz. Isto acarreta seja uma ressorção não controlada da matriz extracelular seja inversamente a instalação de um estado de fibrose.

[0012] A família das metaloproteinases é constituída de vários grupos bem definidos baseados em suas semelhanças em termos de estrutura e de especificidade de substrato. Dentre esses grupos, podem-se citar as collagenases destinadas a degradar dos colágenos fibrilares (MMP-1 ou collagenase intersticial, MMP-8 ou collagenase de neutrófilo, MMP-13 ou collagenase 3), as gelatinases que degradam o colágeno de tipo IV ou qualquer forma de colágeno desnaturado (MMP-2 ou gelatinase A (72 kDa), MMP-9 ou gelatinase B (92 kDa)), as estromelisinases (MMP-3), cujo largo espectro de atividade se endereça às proteínas da matriz extracelular, tais como as glicoproteínas (fibronectina, laminina), as proteoglicanos, etc., ou ainda as metaloproteinases membranárias.

[0013] Além disso, certos proteoglicanos, tais como aqueles que pertencem à família dos *Small Leucine-Rich Proteoglycans* (SLRP), constituem um alvo interessante, visando prevenir os efeitos negativos do envelhecimento e a deterioração das propriedades mecânicas da pele. Esses SLRP são, com efeito, diretamente implicados na fibrillogênese e a hidratação dos espaços perifibrilares. Os SLRP

contribuem notadamente para aumentar a biodisponibilidade de certos fatores de crescimento, tais como o TGF- β : dentre os SLRP, podem-se citar a decorina, o lumican, a fibromodulina, o biglican. Por outro lado, certas observações imuno-histoquímicas demonstram uma diminuição do acúmulo de biglican na pele envelhecida. Da mesma forma, a diminuição marcada de lumican e de fibromodulina induz uma alteração da fibrillogênese do colágeno, assim como uma perturbação da arquitetura fibrilar. Por conseguinte, os proteoglicanos da família dos SLRP exercem um papel fundamental na organização arquitetural das estruturas da pele.

[0014] Enfim, os SLRPs são não somente sensíveis à ação dos MMPs, mas também à ação proteolítica das agrecanases ou ADAMTS (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin tipo I repeat). Certos membros dessa nova família das metaloproteases, em particular ADAMTS 1 e 4, foram identificados no nível da pele, e ADAMTS4 é conhecido para clivar a decorina.

[0015] A exposição prolongada aos raios ultravioletas, particularmente aos raios ultravioletas de tipo A e/ou B, tem por efeito um estímulo da expressão das collagenases, particularmente da MMP-1. Está aí uma das componentes do envelhecimento cutâneo fotoinduzido.

[0016] Por outro lado, na menopausa, as principais modificações referentes à derme são uma diminuição da taxa de colágeno e da espessura dérmica. Isto acarreta na mulher na menopausa um emagrecimento da pele e/ou das mucosas. A mulher sente então uma sensação de "pele envelhecida" ou de pele que repuxa e constata-se uma acentuação das finas rugas e ruguinhas de superfície. A pele apresenta um aspecto rugoso na palpação. Enfim, a pele apresenta uma flexibilidade diminuída.

[0017] Enfim, no indivíduo com sobrepeso e mais particularmente,

quando da avaliação de peso, os adipócitos têm tendência a aumentar rapidamente de volume (armazenagem de quantidades crescentes de lipídeos). Os lóbulos gordurosos se distendem, então, pouco a pouco para levar à formação de espaços conjuntivos, paralelos entre si e perpendiculares na superfície cutânea. A elevada pressão exercida pelos adipócitos sobre a derme provoca rapidamente uma deformação da superfície da pele. No plano cutâneo, esse fenômeno dito de celulite, se traduz por um aspecto capital que dá por sinais locais de "casca de laranja". Enfim, no plano clínico, a celulite se traduz por uma modificação da textura dos tecidos subcutâneos e superficiais, caracterizada em particular por:

- uma pele em sua globalidade mais espessa;
- uma pele mais consistente;
- uma pele mais sensível que pode mesmo em função do estado de avanço da celulite ser dolorosa à palpitação e/ou
- tecidos cutâneos menos móveis devido à perda de aderência e de coesão das camadas profundas da pele.

[0018] Também, esse fenômeno é mais visível nas mulheres, pois elas têm uma pele mais fina com espaços conjuntivos que apresentam uma estrutura vertical, que, por contraste no homem, têm uma estrutura oblíqua e intercruzada.

[0019] A celulite, que é frequentemente agravada pelo sobrepeso e pela obesidade, é, sobretudo, localizada no nível da bacia e dos membros inferiores (celulite em "calças de cavalo" ou "calças de besta"). Essas modificações podem também levar a deformações cicatriciais definitivas.

[0020] A hipertrofia do tecido adiposo é acompanhada no nível dérmico de uma colocação de tensão das redes de fibras, acarretando uma alteração funcional das células residentes. Com efeito, essa hipertensão entrava as trocas celulares, a circulação venosa e linfática

por compressão de capilares, embora o fenômeno se automantém. Como tempo, as fibras se degeneram e a pele perde suas estruturas fundamentais.

[0021] No plano biológico, quando os fibroblastos são submetidos a uma tensão tissular normal, eles sintetizam ativamente colágeno, elastina, glicosaminoglicanos, moléculas fundamentais que contribuem para reforçar os tecidos de manutenção da pele. De forma análoga, os adipócitos sobrecarregados de lipídeos exercem também uma tensão sobre a derme, acarretando uma superprodução de colágeno até a fibrose.

[0022] Ao contrário, quando de uma perda de peso e notadamente no decorrer dos regimes emagrecedores, a desestocagem rápida dos adipócitos acarreta uma diminuição considerável da tensão exercida pela hipoderme sobre os tecidos de manutenção. Por conseguinte, a derme não estando mais sob tensão, o tecido conjuntivo perde progressivamente sua coesão: perda de ligação dos fibroblastos ao colágeno, diminuição da quantidade de neocolágeno, distensão das fibras de elastina, despolimerização dos proteoglicanos, etc. Desde então, os fibroblastos em menor interação com as fibras da matriz extracelular, não recebem mais de seu ambiente os sinais de atividade e de reparo que comandam a síntese das macromoléculas fundamentais da derme. Além disso, os fibroblastos que não recebem mais sinais de seu ambiente fibrilar secretam metaloproteases matriciais (MMPs), enzimas acarretando a degradação das estruturas fibrosas. Essa diminuição marcada do metabolismo dos fibroblastos, assim como a degradação das fibras pelas MMPs, se traduzem por conseguinte, por uma alteração das propriedades viscoelásticas ou biomecânicas da pele (perda de firmeza, de tonicidade, de elasticidade, etc.).

[0023] Compreende-se, então, com a leitura do que precede a importância do colágeno e dos glicosaminoglicanos na estrutura dos

tecidos, particularmente da pele e/ou das mucosas, e a importância que há em combater sua degradação para assim lutar contra uma alteração das propriedades viscoelásticas ou biomecânicas da pele (perda de firmeza, de tonicidade, etc.) quer ela esteja ligada ou não ao envelhecimento cutâneo, cronobiológico ou fotoinduzido.

[0024] A invenção visa precisamente a propor uma nova associação de ativos útil para prevenir e/ou remediar uma alteração das propriedades biomecânicas da pele e, portanto, a manifestação de alterações cutâneas diretamente ligadas a essa alteração como, por exemplo, os distúrbios associados, o emagrecimento da derme e/ou a degradação das fibras de colágeno, esta última consequência acarretando a aparência de pele mole, flácida e/ou enrugada, contra a qual o objeto da presente invenção é precisamente de lutar.

[0025] A presente invenção se interessa mais particularmente pela prevenção e/ou o tratamento por via oral e/ou parenteral dos sinais cutâneos ligados a uma alteração das propriedades viscoelásticas ou biomecânicas da pele. Ela visa mais particularmente a manter e/ou restaurar as propriedades biomecânicas da pele.

[0026] Mais precisamente, os inventores descobriram que a administração por via oral e/ou parenteral de uma associação de licopeno, de vitamina C, de vitamina E e de pelo menos um composto polifenol em particular um composto polifenol oriundo de casca de pinheiro, apresenta uma atividade benéfica sobre as matérias queratínicas e, em particular, constituintes da derme, e permite lutar contra uma alteração das propriedades biomecânicas de uma matéria queratínica e/ou age favoravelmente, sobretudo sobre a manutenção e/ou a restauração das propriedades biomecânicas de uma matéria queratínica, em particular de um tecido conjuntivo e, mais particularmente, da pele.

[0027] O licopeno é um pigmento natural que se acha nos frutos

maduros particularmente no tomate. Ele pertence à família dos carotenoides e sua estrutura é próxima daquela do β -caroteno.

[0028] O papel do licopeno na maturação dos frutos é conhecido na técnica anterior. O licopeno é utilizado em composições com atividade bronzeadora por seu papel sobre a síntese da melanina (WO 97/47278), em composições destinadas ao tratamento da cabeleira e/ou da acne por sua atividade sobre as 5 α -redutases (JP-2940964), como agente antirradicalar (JP-A-8-283136) ou ainda é utilizado em composições destinadas a tratar, de maneira preventiva e/ou curativa, os sinais cutâneos do envelhecimento (EP 1 090 628).

[0029] Os compostos polifenóis são notadamente conhecidos por seu forte poder antioxidante e são comumente utilizados em produtos cosméticos. Descreveu-se também seu papel na prevenção das doenças cardiovasculares por via oral. Determinados dentre elas são também utilizados em composições de usos tópico, por exemplo, sob a forma esterificada no documento FR 2 706 478, de modo a torná-los lipossolúveis, a fim de melhorar a estabilidade à oxidação.

[0030] A vitamina C (ou ácido ascórbico) é conhecida por estimular a síntese de colágeno, impedindo, como cofator, a autoinativação das enzimas lisina- e prolina-hidroxilases e aumentando a síntese de RNAm de procolágenos. O ácido ascórbico (ou vitamina C) é também conhecido por estimular a síntese da elastina da pele ou tratar as rugas.

[0031] Os compostos pré-citados já são propostos em associação com outros ativos em composições orais e, de tipo complementos alimentares, por exemplo, dedicados notadamente a oferecer aos indivíduos tratados um bom estado fisiológico que se traduz notadamente por uma melhor proteção em relação às doenças cardíacas, reumatismos, doenças cardíacas (US 6.605.296) ou ainda um melhor aspecto da pele em termos de alisamento e de suavidade.

[0032] Do documento WO 02/34210 é conhecida a utilização da

associação de pelo menos um carotenoide e da vitamina C, para tratar os sinais cutâneos do envelhecimento.

[0033] Do documento WO 2006/000226 é, por outro lado, conhecida uma composição para a administração oral útil para tratar os sinais cutâneos do envelhecimento que compreende a vitamina E, a vitamina C, e um extrato de chá branco, m assim com opcionalmente um antioxidante extraído de uvas, de tomate, de soja e/ou de camomila, um extrato que compreende glicosaminoglicanos e pelo menos um metal de transição.

[0034] Enfim, Segger et al. descrevem uma composição oral que compreende, a título de ativos, uma mistura de vitaminas, de carotenoides, de selênio, de zinco, de ácidos aminados, de glicosaminoglicanos, de um extrato de mirtila e de Pycnogenol®, e propõe notadamente para tratar as rugas e/ou um defeito de elasticidade da pele (Journal of Dermatological Treatment (2004), 15, 222-226).

[0035] De maneira geral, a perda de elasticidade cutânea é a consequência de modificações no nível da rede de fibras elásticas dérmicas, mas também da diminuição dos glicosaminoglicanos que controla a fluidez do líquido intersticial que envolve as fibras da rede dérmica. A esse respeito, ela não é específica a uma classe de população e pode assim aparecer desde a mais jovem idade.

[0036] A presente invenção é, por sua vez, mais particularmente referida pela proteção, até mesmo a melhoria da tonicidade, firmeza, flexibilidade e/ou densidade da pele.

[0037] As deficiências em tonicidade, firmeza, flexibilidade e/ou densidade da pele são a consequência mais frequentemente de um envelhecimento cutâneo, mas também de um estado de fadiga. Assim, essas deficiências podem ser diretamente a origem do aparecimento de sinais de envelhecimento cutâneo, tais como rugas e/ou ruguinhas que

se manifestam tipicamente a partir de 30 anos para as rugas, mas também de sinais cutâneos não diretamente ligados à idade, mas, todavia, mais particularmente encontrados no adulto, tais como as bolsas e as olheiras.

[0038] Em termos de mecanismo biológico, as rugas resultam de uma perda muscular ou de tensões musculares repetidas, de uma perda dos tecidos gordurosos, das forças gravitacionais persistentes e da perda dos ossos e da cartilagem no nível do rosto. O achatamento da junção entre a derme e a epiderme, assim como a diminuição do colágeno IV são considerados como fatores que influenciam a formação das rugas.

[0039] De um ponto de vista histológico, a epiderme aparece atrofiada, manifestação distinta da ptose dos tecidos cutâneos observada, quando de uma perda de elasticidade cutânea.

[0040] De maneira inesperada, os inventores constataram, portanto, que era possível tratar a manifestação desses sinais cutâneos, a saber notadamente rugas, ruguinhas, bolsas e olheiras, estimulando eficazmente as propriedades biomecânicas da pele via a administração de uma composição bem específica.

[0041] No conhecimento dos inventores, a eficácia desses compostos, quando são administrados por via oral ou ainda parenteral para prevenir e/ou tratar uma alteração das propriedades biomecânicas dos constituintes das matérias queratínicas, mais particularmente da derme, jamais foi descrita.

[0042] São conhecidos, por outro lado, tratamentos tópicos que permitem lutar contra os sinais cutâneos notadamente ligados ao envelhecimento. Todavia, os ativos tópicos preconizados não agem sempre devido à sua pequena penetração cutânea, no nível dérmico. Além disso, os produtos tópicos agem por definição localmente sobre as zonas a tratar, zonas sobre as quais podem ser desigualmente

repartidos, e necessitam das aplicações cuidadas e repetidas. Eles podem ser em certos casos a origem de reações secundárias cutâneas, até mesmo de desconforto.

[0043] Por oposição, a via oral apresenta a vantagem de agir de forma global sobre o conjunto da pele e isto em suas camadas profundas (derme, hipoderme), segundo um modo de administração rápida e pouco incômodo. Com efeito, os metabólitos e outros nutrientes ativos são, em particular, distribuídos no meio da matriz dérmica através da circulação sanguínea. A via oral ou a administração por adesivo apresentam também a vantagem de um modo de administração rápido e pouco incômodo.

[0044] A associação considerada, segundo a invenção, permite ainda mais particularmente manter e/ou restaurar as propriedades de tonicidade, de firmeza, de flexibilidade e/ou de densidade da pele.

[0045] A invenção tem, em particular, por objeto a utilização dessa associação para prevenir e/ou tratar sinais cutâneos, tais como rugas e ruguinhas e/ou para prevenir e/ou tratar os sinais cutâneos de fadiga, tais como as bolsas perioculares, as olheiras e a pele ressecada e sem brilho, de preferência para prevenir e/ou tratar as bolsas perioculares.

[0046] De acordo com um modo de realização preferido, a associação considerada, segundo a invenção, permite prevenir e/ou tratar os sinais cutâneos de fadiga, tais como as bolsas perioculares, as olheiras e pele ressecada e sem brilho.

[0047] Ela permite também melhorar a qualidade das unhas.

[0048] Essa associação se mostra particularmente interessante em termos de efeitos benéficos sobre a manutenção e/ou a restauração da firmeza cutânea nas mulheres na menopausa. Foram assim demonstrados um aumento da atividade celular da derme, uma melhoria da qualidade da matriz extracelular, da derme e uma melhor hidratação do gel matricial da matriz extracelular, consecutivamente á

administração oral de um complemento oral que contém essa associação.

[0049] A invenção tem também por objeto a utilização de uma associação de licopeno, de vitamina C, de vitamina E e de pelo menos um composto polifenol oriundo de casca de pinheiro, a título de ativo para o preparo de uma composição para administração oral e/ou parenteral destinada a favorecer a cicatrização.

[0050] Em particular, as composições, de acordo com a invenção, são particularmente úteis para manter e/ou restaurar as propriedades de tonicidade, de firmeza, de flexibilidade, e/ou de densidade da pele.

[0051] Ela visa, além disso, a utilização cosmética por via oral de uma associação de licopeno, de vitamina C, de vitamina E e de pelo menos um composto polifenol oriundo da casca de pinheiro a título de ativo destinado a melhorar a qualidade das unhas.

[0052] A invenção tem também por objeto uma composição para a administração oral e/ou parenteral, compreendendo a título de único princípio ativo a associação de licopeno, de vitamina C, de vitamina E e de pelo menos um composto polifenol oriundo de casca de pinheiro.

[0053] Ela visa, por outro lado, uma composição para administração oral e/ou parenteral, compreendendo a associação de licopeno, de vitamina C, de vitamina E e de pelo menos um composto polifenol, oriundo de casca de pinheiro, na qual o valor da relação entre o teor em peso em composto polifenol, em relação à soma dos teores em peso em licopeno, vitamina C e vitamina E está compreendido entre 0,05 e 1,2, em particular, entre 0,2 e 1, e, em particular, entre 0,3 e 0,7.

[0054] Vantajosamente, essa composição se apresenta, além disso, sob a forma de cápsulas moles, de cápsulas embandeiradas, de géis, de emulsões secas ou líquidas, de comprimidos, de pós a serem diluídos, ou de ampolas ingeríveis, ou de alimentos funcionais, tais como, por exemplo, iogurtes, bebidas, etc.

[0055] As composições, de acordo com a invenção, são particularmente úteis para manter e/ou restaurar as propriedades de tonicidade, de firmeza, de flexibilidade e/ou de densidade da pele.

[0056] Em particular, a associação de licopeno, de vitamina C, de vitamina E e de pelo menos um composto polifenol oriundo de casca de pinheiro é particularmente útil para o preparo de uma composição para a administração oral e/ou parenteral destinada a prevenir e/ou tratar os sinais cutâneos ligados a uma alteração das propriedades pré-citadas.

[0057] Por "propriedades viscoelásticas ou biomecânicas da pele" no âmbito da presente invenção, entendem-se as propriedades de extensibilidade, de tonicidade, de firmeza e/ou de flexibilidade da pele.

[0058] Por "sinais cutâneos", entendem-se quaisquer modificações do aspecto externo da pele, como, por exemplo, as rugas, notadamente no nível dos olhos e das comissuras dos lábios, as ruguinhas, a pele danificada, a pele mole, a pele flácida, a pele magra, a pele ressecada e sem brilho, as bolsas sob os olhos, os sulcos cutâneos, a falta de elasticidade e/ou de tônus da pele, mas também quaisquer modificações internas da pele que não se traduzem sistematicamente por um aspecto externo modificado, como, por exemplo, quaisquer degradações internas da pele, particularmente fibras de colágeno, consecutivas a uma exposição aos raios ultravioletas.

[0059] Por "sinais cutâneos de fadiga", entendem-se todas as modificações do aspecto externo da pele induzidas e/ou acentuadas por uma grande fadiga, uma falta de sono e/ou uma vida estressante, como, por exemplo, as bolsas perioculares, as olheiras ou ainda a pele ressecada e sem brilho.

[0060] Por "alteração cutânea induzida pelos regimes emagrecedores e/ou de emagrecimento", entendem-se todas as modificações do aspecto externo da pele, como, por exemplo, o aspecto da pele flácida que pode ser mais ou menos marcado consecutivamente

a uma perda de peso.

[0061] Por "alteração cutânea induzida pela celulite", entendem-se todas as modificações do aspecto externo da pele como, por exemplo, os estofos ou "casca de laranja" que podem ser mais ou menos localizados nas zonas de sobrecarga ponderal, tais como as coxas, os braços ou o abdômen.

[0062] Naturalmente que, no âmbito da presente invenção, a "utilização cosmética por via oral" abrange a utilização cosmética por via oral" abrange a utilização de produtos administrados por via oral, esses produtos, por exemplo, sob a forma de complemento alimentar ou de alimento funcional conforme exposto a seguir, para o caso da via oral, produzindo um efeito no nível da pele no plano estético e do conforto, ou ainda com vistas à beleza, por exemplo, visando protegê-la, mantê-la em bom estado, modificar o aspecto, e notadamente embelezá-la.

[0063] No âmbito da presente invenção, a via parenteral se entende a injeção intramuscular, a injeção intravenosa ou ainda a administração por adesivo com alcance sistêmico. Em outros termos, essa definição entende abranger todos outros modos de administração, diferentes da via oral (ou digestiva) contando que os ativos passem pela circulação sanguínea.

[0064] A administração por adesivo de alcance sistêmico é preferida a título de administração parenteral. O adesivo de efeito exclusivamente local é excluído da presente invenção.

[0065] Por "dispositivo transdérmico", "adesivo" ou "sistema de liberação transdérmica" no sentido da invenção, entende-se qualquer sistema que permite uma liberação ativa ou passiva da substância ativa por transdermia, isto é, permitindo sua transferência através da pele até a circulação geral sistêmica.

Licopeno

[0066] O licopeno utilizado, de acordo com a invenção, pode ser de

origem natural ou sintética. Por origem natural, entende-se o licopeno, no estado puro ou em solução independentemente de sua concentração nessa solução, obtido a partir de um elemento natural como, por exemplo, um extrato vegetal, particularmente o tomate. Por origem sintética, entende-se o licopeno, no estado puro ou em solução independentemente de sua concentração nessa solução, obtido por síntese química.

[0067] Quando o licopeno é de origem natural, pode ser obtido, a partir de material vegetal oriundo de planta inteira cultivada *in vivo*, ou oriundo de cultura *in vitro*.

[0068] Por cultivo *in vivo*, entende-se qualquer cultura de tipo clássico, isto é, em solo ao ar livre ou em serra, ou ainda fora do solo.

[0069] Por cultura *in vitro*, entende-se o conjunto das técnicas conhecidas do técnico que permite, de maneira artificial, a obtenção de um vegetal ou de uma parte de um vegetal. A pressão de seleção imposta pelas condições físico-químicas, quando do crescimento das células vegetais *in vitro* permite obter um material vegetal padronizado e disponível ao longo do ano contrariamente às plantas cultivadas *in vivo*.

[0070] Preferencialmente, de acordo com a invenção, utiliza-se um vegetal oriundo de cultura *in vivo*. Muito preferencialmente, de acordo com a invenção, utiliza-se um extrato de tomate rico em licopeno.

[0071] O licopeno está também presente no melão, na goiaba e no pamplumossa.

[0072] Qualquer método de extração conhecido do técnico pode ser utilizado para preparar o licopeno utilizado, de acordo com a invenção.

[0073] O licopeno pode estar em suspensão aquosa. Para isso, podem-se utilizar formas hidrodispersíveis, a frio ou a quente, tais como comercializadas pela Sociedade Lycored sob as denominações Lyc-o-Mato CWD®.

[0074] A título de exemplo, de acordo com a invenção, pode-se utilizar um extrato de tomate rico em licopeno, preparado pela sociedade Lycored, comercializado sob a denominação LycOMato® constituído de um extrato de óleo-resina contendo, por exemplo, de 6 a 10 % de licopeno puro.

[0075] Qualquer outro ingrediente mais complexo à base de licopeno pode também ser utilizado para aplicação da invenção.

[0076] Assim, entende-se a título de ingrediente mais complexo, por exemplo, uma composição primária que compreende o licopeno e uma proteína de leiteiro. Essa composição primária é notadamente descrita no documento WO 01/91588. Essa composição primária porta também o nome de lactolicopeno. É esse ingrediente que é utilizado no complemento alimentar do exemplo 1. Ele apresenta o interesse de aumentar a biodisponibilidade do licopeno e/ou de ser facilmente formulável nos complementos alimentares (formas sachê, cápsula, comprimido, drágea, cápsula mole, etc.).

[0077] A quantidade de extrato utilizável, de acordo com a invenção, é naturalmente função do efeito buscado e pode, portanto, variar em uma ampla medida.

[0078] Para dar uma ordem de grandeza, pode-se utilizar o licopeno no estado puro em uma quantidade que representa de 0,0001 a 50% em peso, de preferência, de 0,001 a 10% em peso, preferencialmente em uma quantidade que representa de 0,05 a 0,2% em peso em relação ao peso total da composição.

[0079] Por exemplo, quando a composição é mais particularmente destinada a prevenir e/ou a tratar os sinais cutâneos de fadiga, tais como as bolsas periorculares, as olheiras e a pele ressecada e sem brilho, pode-se utilizar o licopeno no estado puro em uma quantidade que representa de 0,001 a 1% em peso, notadamente de 0,005 a 0,1% em peso em relação ao peso total da composição.

[0080] Naturalmente, o técnico, se utilizar o licopeno sob a forma de uma solução, um extrato vegetal, por exemplo, sabe ajustar a quantidade de solução que ele utiliza em sua composição, a fim de que a quantidade final de licopeno na composição esteja em acordo com as quantidades utilizáveis anteriormente definidas.

Vitamina C

[0081] De acordo com a invenção, a vitamina C ou o ácido ascórbico e/ou seus análogos podem ser utilizados sozinhos ou em misturas de qualquer natureza e qualquer proporção e podem ser de origem natural ou sintética.

[0082] O ácido ascórbico está geralmente sob a forma L, pois é particularmente sob essa forma que ele é encontrado no mundo vegetal.

[0083] A quantidade de vitamina C utilizável segundo a invenção, é naturalmente função do efeito buscado e pode, portanto variar em uma ampla medida.

[0084] Para dar uma ordem de grandeza, na composição da invenção, a vitamina C no estado puro pode estar presente em um teor que vai de 0,0001 a 50% em peso, de preferência de 0,1 a 10% em peso, e, preferencialmente, em um teor que vai de 3% a 6% em peso em relação ao peso total da composição.

[0085] Por exemplo, quando a composição é destinada a prevenir e/ou a tratar os sinais cutâneos de fadiga, tais como as bolsas periorculares, as olheiras e a pele ressecada e sem brilho, a vitamina C no estado puro pode estar presente em um teor que vai de 0,001 a 5% em peso, notadamente de 0,05 a 1% em peso em relação ao peso total da composição.

[0086] Naturalmente, se a vitamina C estiver presente sob a forma de uma solução, por exemplo, um extrato de planta, o técnico saberá ajustar a quantidade dessa solução na composição, de acordo com a invenção, de forma a obter as faixas de concentrações em vitamina C

acima descritas.

Vitamina E

[0087] A vitamina E pode estar presente na composição para a administração oral e/ou parenteral em um teor que vai de 0,0001 a 50% em peso, de preferência de 0,1 a 10% em peso, de forma ainda mais preferida de 0,5 a 2% em peso em relação ao peso total da composição.

[0088] Por exemplo, quando a composição é destinada a prevenir e/ou tratar os sinais cutâneos de fadiga, tais como bolsas periorculares, as olheiras e a pele ressecada e sem brilho, a vitamina E pode estar presente em um teor que vai de 0,001 a 5% em peso notadamente de 0,005 a 1% em peso em relação ao peso total da composição.

Composto Polifenol

[0089] Os compostos polifenólicos agrupam uma grande família de compostos muito amplamente difundidos no reino vegetal. São encontrados assim notadamente nas plantas, a partir das raízes até os frutos. Dentre as classes de polifenóis, podem-se notadamente citar os flavonoides, os proantocianidinas, os lignanos, as ligninas, os estilbenos, as cumarinas. Assim, o composto polifenol utilizado no âmbito da presente invenção pode se apresentar sob todas essas formas pré-citadas.

[0090] Os compostos polifenólicos podem notadamente derivar de extratos vegetais escolhidos dentre os extratos de chá verde, de uva, tais como *Vitis Vinifera*, de pinheiro e notadamente de casca de pinheiro, de batata, de mirtila, de lúpulo, de goiaba, de cacau, de madeira, tais como o castanheiro, o carvalho, a castanha-da-índia, a aveleira.

[0091] O termo "composto polifenol" no âmbito da presente invenção, se estende, portanto, também ao próprio extrato vegetal, rico nesses compostos polifenólicos.

[0092] Os flavonoides representam o principal grupo de polifenóis.

[0093] Os polifenóis catéquicos constituem um subgrupo dos

flavonoides, que compreendem também as flavanonas, as flavonas, e as antocianinas, e os flavonóis.

[0094] O composto polifenol é precisamente um polifenol catéquico, tal como definido abaixo.

[0095] O subgrupo dos polifenóis catéquicos compreende um conjunto de compostos classicamente isolados de plantas, tais como o cacau, o chá, a vinha e seus derivados, o pinheiro (*Pinus marítima*), o caucho, certos frutos e apresentando um grau de polimerização variável.

[0096] A unidade de base, também denominada catequina ou catecol, é o penta hidróxi-3,5,7,3',4'-di-hidro-2,3 fenil-2 cromeno, que pode estar sob a forma cis ou trans; a epicatequina é seu isômero, e pode também estar presente sob a forma cis ou trans.

[0097] Os polifenóis catéquicos englobam tanto os diversos isômeros das unidades de base (monômeros), quanto os oligômeros (ou proantocianidóis) ou polímeros (taninos).

[0098] Mais particularmente, os polifenóis catéquicos úteis, de acordo com a invenção, são escolhidos no grupo que compreende: catequina, epicatequina, galocatequina, epigalocatequina e seus sais, seus ésteres e/ou seus derivados, sob a forma monômeros ou oligômeros.

[0099] Quando oligômeros são utilizados, eles comportam vantajosamente de 2 a 14 unidades de base, notadamente de 2 a 10.

[00100] De preferência seu grau de polimerização é inferior ou igual a 5.

[00101] Utilizam-se, em particular, compostos geralmente denominados proantocianidóis ou procianidóis, ainda denominados precursores de antocianinas ou oligômeros procianidólicos (OPC). Esses oligômeros serão degradados, por uma parte, após a absorção por via oral e/ou parenteral para liberar os monômeros.

[00102] Esses polifenóis podem ser conjugados com açúcares como,

por exemplo, glicose, galactose, ramnose, ácido galacturônico.

[00103] Por polifenóis catéquicos, entendem-se notadamente no presente texto misturas em quaisquer proporções de monômeros e diferentes oligômeros, comportando de 2 a 14 unidades, tais como definidos anteriormente.

[00104] Dentre os dímeros amplamente difundidos da família dos procianidóis ou oligômeros procianidólicos e cuja utilização é particularmente vantajosa no âmbito da presente invenção, podem-se citar a procianidina B1, a procianidina B2, a procianidina B3 ou ainda a procianidina B6 ou B7.

[00105] As procianidinas B1, B2, B3 estão presentes em extratos vegetais de casca de pinheiro, de cacau, de maçã, de mirtila, de castanheiro-da-índia, de lúpulo, de goiaba, e de aveleira. Assim, a composição, segundo a presente invenção, compreende vantajosamente um desses extratos vegetais.

[00106] O composto polifenol presente na composição objeto da presente invenção é oriundo casca de pinheiro.

[00107] Esse composto polifenol oriundo de casca de pinheiro apresenta vantajosamente um teor em trímeros fenólicos que podem ir de 5 a 25% em peso, de preferência de 10 a 20% em peso em relação ao peso total do composto polifenol. Da mesma forma, ele apresenta vantajosamente um teor em dímeros polifenólicos de pelo menos 5% em peso ou que podem ir de 5 a 25% em peso, de preferência de pelo menos 10% em peso ou que pode ir de 10 a 20% em peso, em relação ao peso total do composto polifenol.

[00108] O composto polifenol oriundo de casca de pinheiro contém também vantajosamente de 2 a 15% em peso, por exemplo, de 5 a 10% em peso, de ácidos fenólicos de tipo ácido ferrúlico, ácido p-cumárico, ácido caféico, e ácido protocatéquico, em relação ao peso total do composto polifenol.

[00109] Assim, o composto polifenol, particularmente vantajoso para a aplicação da invenção, pode apresentar as seguintes características:

Análise/critério	Especificação
Perda à dessiccação	$\leq 5,0\%$
Cinzas sulfúricas	$\leq 0,4\%$
Insolúveis na água (solução a 1%, T = 37°C)	$\leq 5,0\%$
Insolúveis em THF (solução a 1%, T = 20°C)	$\leq 1,0\%$
pH (solução aquosa a 4%, T = 20°C)	2,5 – 4,5
Trímeros polifenólicos	10 – 20%
Dímeros polifenólicos	10 – 20%
Taxifoliol + taxifoliol glicosídeo	> 3%
Teores em ácidos fenólicos ⁽¹⁾	2 – 15%

(1) ácidos ferrúlico + p-cumárico + protocatéquico + caféico

[00110] Também, segundo uma variante de realização da invenção em seu primeiro e seu segundo objetos, o composto polifenol oriundo de uma casca de pinheiro provém de um extrato de pinheiro marítimo. Esse extrato de pinheiro marítimo é notadamente descrito no artigo "A review of the French Maritime Pine Bark Extract (PYCNOGENOL®), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology", P. ROHDEWALD, *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 40-No 4/2002 (158-168).

[00111] A composição, de acordo com a invenção, compreende, de preferência, o composto polifenol em um teor que vai de 0,0001 a 50% em peso e, de preferência, de 0,001 a 10% em peso, de forma ainda mais preferida de 0,5 a 2% em peso em relação ao peso total da composição.

[00112] Por exemplo, quando a composição é destinada a prevenir e/ou a tratar os sinais cutâneos de fadiga, tais como as bolsas periorculares, as olheiras e a pele ressecada e sem brilho, o composto polifenol pode estar presente em um teor que vai 0,001 a 5% em peso,

notadamente de 0,1 a 1% em peso em relação ao peso total da composição.

[00113] Como ilustram os exemplos que se seguem, os inventores demonstraram que uma composição, contendo o licopeno, a vitamina C, a vitamina E um composto polifenol oriundo de casca de pinheiro na relação de teor requerida, podia agir favoravelmente sobre a matriz dérmica, através de um aumento da atividade celular da derme, de uma melhoria da qualidade da matriz extracelular da derme e melhor hidratação do gel matricial da matriz extracelular.

[00114] Uma composição, segundo a presente invenção, é assim destinada a lutar contra os sinais cutâneos do envelhecimento e particularmente destinada a manter e/ou a restaurar as propriedades biomecânicas da pele.

[00115] Assim, como precisado anteriormente, a composição, de acordo com a invenção, é particularmente útil para manter e/ou restaurar as propriedades de tonicidade, de firmeza, de flexibilidade e/ou de densidade da pele.

[00116] Por conseguinte, a composição, de acordo com a invenção, é particularmente destinada à prevenção e/ou ao tratamento cosmético das alterações cutâneas induzidas pelo crono-envelhecimento, em particular peles maduras das mulheres pré- ou pós menopausa, mas ainda à prevenção e/ou ao tratamento cosmético das alterações induzidas pelo foto-envelhecimento.

[00117] A composição, de acordo com a invenção, é, portanto, também adaptada à prevenção e/ou ao tratamento das alterações cutâneas induzidas pela menopausa.

[00118] Assim, a presente invenção se refere, segundo um de seus modos de realização privilegiados, à utilização cosmética de uma composição, de acordo com a presente invenção a título de composição destinada à prevenção e/ou ao tratamento das alterações cutâneas

induzidas pela menopausa.

[00119] A composição, de acordo com a invenção, é também particularmente adaptada à prevenção e/ou ao tratamento cosmético das alterações cutâneas induzidas pela perda de peso, tal como observada no decorrer dos regimes de emagrecimento e/ou emagrecedores, tais como afrouxamento dos tecidos de sustentação, perda de tonicidade e de flexibilidade cutânea, e visibilidade aumentada dos estofos.

[00120] A invenção tem também por objeto a utilização cosmética de uma composição, de acordo com a presente invenção a título de composição destinada a lutar contra a falta de flexibilidade e/ou o tônus da pele.

[00121] A invenção tem, enfim, por objeto a utilização cosmética de uma composição, de acordo com a invenção, a título de composição destinada a prevenir e/ou tratar os aspectos visuais ligados à celulite, tais como os estofos e "casca de laranja".

[00122] Assim, como ilustrado no exemplo 1, o gene da vitamina é significativamente aumentado, de modo que aparece a associação visada pela presente invenção apresenta uma ação favorável sobre a cicatrização.

[00123] A invenção tem também por objeto a utilização cosmética de uma composição, de acordo com a presente invenção, a título de composição destinada a prevenir e/ou a tratar sinais cutâneos, tais como as rugas e as ruguinhas e/ou a prevenir e/ou a tratar sinais cutâneos de fadiga, tais como as bolsas periorculares, as olheiras e a pele ressecada e sem brilho.

[00124] A invenção se estende à utilização cosmética por via oral e/ou parenteral de uma composição, de acordo com a invenção, a título de composição destinada a favorecer a cicatrização.

[00125] De acordo com um modo de realização privilegiado, o

licopeno está presente nessa composição em um teor que vai de 0,05 a 0,2% em peso, a vitamina C está presente em um teor que vai de 3 a 6% em peso, a vitamina E está presente em um teor que vai de 0,5 a 2% em peso, e o composto polifenol está presente em um teor que vai de 0,5 a 2% em peso, em relação ao peso total da composição.

[00126] Quando a composição é mais particularmente destinada a prevenir e/ou a tratar os sinais cutâneos de fadiga, tais como bolsas periorculares, as olheiras e a pele ressecada e sem brilho, o licopeno está presente nessa composição em um teor que vai de 0,005 a 0,1% em peso, a vitamina C está presente em um teor que vai de 0,05 a 1% em peso, a vitamina E está presente em um teor que vai de 0,005 a 1% em peso, e o composto polifenol está presente em um teor que vai de 0,1 a 1% em peso, em relação ao peso total da composição.

[00127] De acordo ainda com um outro modo de realização privilegiado, o valor da relação entre o teor em peso em composto polifenol em relação à soma dos teores em peso em licopeno, vitamina C e vitamina E está compreendida entre 0,2 e 1, e, de forma ainda mais preferida, entre 0,3 e 0,7.

[00128] Quando a composição é mais particularmente destinada a prevenir e/ou tratar os sinais cutâneos de fadiga, tais como as bolsas periorculares, as olheiras e a pele ressecada e sem brilho, o valor da relação entre o teor em peso em composto polifenol em relação à soma dos teores em peso em licopeno, vitamina C e vitamina E está compreendida entre 0,3 e 0,7, e, de forma ainda mais preferida, entre 0,4 e 0,6.

Ativos Adicionais

[00129] De acordo com um modo de realização vantajosa da invenção, a utilização reivindicada pode utilizar a associação considerada, de acordo com a invenção, com, além disso, pelo menos um ativo nutricional anti-idade, um ativo nutricional fotoproteção, um

ativo nutricional menopausa e/ou um ativo nutricional emagrecedor.

[00130] Dentre os ativos nutricionais anti-idade, podem-se notadamente citar os anti-oxidantes alimentares, os nutrientes com propriedades antirradicais e cofatores das enzimas endógenas antioxidantes: a vitamina A, os carotenoides, os xantófilos, as isoflavonas, certos minerais, tais como zinco, o cobre, o magnésio, o selênio, o ácido lipóico, a coenzima Q10, a Superóxido dismutase (SOD) ou ainda a taurina. Dentre os ativos anti-idade, podem-se notadamente citar as frações insaponificáveis extraídas dos lipídeos de origem vegetal, *aloe vera*, colágeno marinho nativo ou hidrolisado, óleos vegetais ou marinhos ricos em ácidos graxos ômega-3, em ômega-6 (aí compreendido o ácido gama-linoléico), etc.

[00131] Dentre os ativos nutricionais fotoproteção, podem-se citar notadamente: os antioxidantes e os antirradicais: a vitamina A, carotenoides, xantofilas, certos minerais, tais como zinco, o cobre, o magnésio, o selênio, a coenzima Q10, a superóxido dismutase (SOD), os probióticos.

[00132] Podem-se citar também os ingredientes nutricionais que apresentam propriedades de hidratação ou ainda imunomoduladoras: probióticos, extrato de polipódio leucotomos, óleos vegetais ou marinhos ricos em ácidos graxos ω -3 em ω -6, aí compreendidos o ácido gama-linolênico.

[00133] Dentre os ativos nutricionais ativos sobre os sinais clínicos da menopausa (por exemplo, baforadas de calor, etc), podem-se notadamente citar isoflavonas, lignanos, DHEA, os extratos de *yam*, de salva, de lúpulo, o cálcio, o magnésio, os hidrolisados de proteínas, os óleos vegetais ou marinhos ricos em ácidos graxos, ômega-3, etc.

[00134] Naturalmente, outros compostos polifenóis, como o composto polifenol oriundo de casca de pinheiro, notadamente tais como descritos mais acima, podem ser incorporados na composição

objeto da presente invenção a título adicional.

[00135] Dentre os nutricionais ingredientes utilizados no domínio do emagrecedor, podem-se citar: chá verde, mate, castanha da Índia, cola, cafeína, teobromina, sinefrina, bromelaína, éfedra, *citrus aurantium*, cálcio, hoodia, garcínia, quitosana, fibras vegetais (cactus, maçãs, abacaxi,...), funcho, cassis, rainha dos prados, rabanete negro, etc.

Composição

[00136] Uma associação, de acordo com a invenção, é administrada por via oral e/ou parenteral. As composições correspondentes podem se apresentar sob todas as formas galênicas normalmente utilizadas segundo o modo de administração referido.

[00137] No caso da via oral, pode tratar-se de uma composição de tipo complemento alimentar, ou de um alimento funcional, ou de uma composição farmacêutica.

[00138] Uma composição, de acordo com a invenção, pode notadamente se apresentar sob a forma de cápsulas moles, de geléias, de géis, de emulsões secas ou líquidas, de comprimidos, de pós para diluir ou de ampolas ingeríveis ou qualquer outra forma conhecida do técnico. A composição pode eventualmente conter excipientes de formulação apropriada, tais como corante, edulcorante, aromatizante, agente de carga, ligante, conservante, etc.

[00139] De acordo com um outro modo de realização privilegiado da invenção, o licopeno, a vitamina C, a vitamina E e o composto polifenol podem também ser incorporados em matrizes alimentícias visando produzir alimentos funcionais, tais como barras alimentícias, alimentos enriquecidos, tais como óleos, manteigas, margarinas, pós compactados, fibras ou ainda sob a forma de emulsão em bebidas.

[00140] Assim, a composição, de acordo com a invenção, pode ser um alimento funcional.

[00141] A composição pode, além disso, conter outros antioxidantes,

outras vitaminas, minerais autorizados na Europa nos complementos alimentares, tais como descritos na diretiva CE 2002/46.

[00142] No caso da administração por via parenteral, uma composição pode estar sob a forma de uma solução injetável ou de um adesivo ou sistema de liberação transdérmica.

[00143] A título indicativo, as doses de licopeno oferecidas para atingir as finalidades da invenção serão adaptadas em função do efeito buscado. Por exemplo, poder-se prever uma dose que vai de 1 a 22 mg, por exemplo, que vai de 2 a 11 mg/dia, até mesmo de 4 a 7 mg/dia.

[00144] Da mesma forma, as doses de compostos polifenóis sob a forma de monômero ou de oligômero oferecidas para atingir as finalidades da invenção podem variar de 6 a 75 mg, por exemplo, de 13 a 75 mg, notadamente de 20 a 75 mg/dia, e, mais particularmente, de 30 a 50 mg/dia.

[00145] Além disso, as doses de vitamina C oferecidas para atingir as finalidades da invenção podem variar de 10 a 105 mg, por exemplo, de 20 a 105 mg, notadamente de 33 a 105 mg/dia, vantajosamente de 50 a 70 mg/dia.

[00146] Enfim, as doses de vitamina E, oferecidas para atingir as finalidades da invenção, podem variar de 1 a 17 mg, por exemplo, de 3 a 17 mg, notadamente de 6 a 17 mg/dia, vantajosamente de 9 a 11 mg/dia.

[00147] Quando a associação, de acordo com a invenção, é mais particularmente destinada a prevenir e/ou a tratar os sinais cutâneos de fadiga, tais como as bolsas perioculares, as olheiras e a pele ressecada e sem brilho, de preferência a prevenir e/ou a tratar as bolsas perioculares, a dose diária em licopeno pode estar compreendida entre 2 e 11 mg e/ou a dose diárias em vitamina C pode estar compreendida entre 20 e 70 mg e/ou a dose diária em vitamina E pode estar compreendida entre 3 e 12 mg e/ou a dose diárias em composto polifenol pode estar compreendida

entre 13 e 50 mg.

[00148] De acordo com um modo de realização, a invenção se refere a uma composição para a administração oral que compreende uma associação de licopeno, de vitamina C, de vitamina E e de pelo menos um composto polifenol oriundo de casca de pinheiro, na qual o valor da relação entre o teor em peso em composto polifenol em relação à soma dos teores em peso em licopeno, vitamina C e vitamina E está compreendido entre 0,3 e 0,7, caracterizado pelo fato de se apresentar sob a forma de cápsulas moles, de geléias, de géis, de emulsões secas ou líquidos, de comprimidos, de pós a serem diluídos ou de ampolas ingeríveis, ou de alimentos funcionais, tais como, por exemplo, iogurtes, bebidas, etc.

[00149] A invenção tem também por objeto a utilização de uma associação, de acordo com a invenção, para o preparo de uma composição para a administração oral e/ou parenteral, destinada a prevenir e/ou a tratar os sinais cutâneos do envelhecimento e/ou de fadiga, de preferência os sinais cutâneos de fadiga, e notadamente as bolsas perioculares.

[00150] Em particular, a associação de licopeno, de vitamina C, de vitamina E e de pelo menos um composto polifenol oriundo de casca de pinheiro é particularmente útil para o preparo de uma composição para a administração oral e/ou parenteral destinada a prevenir e/ou a tratar os sinais cutâneos do envelhecimento ligados a uma perda de extensibilidade, de tonicidade, de firmeza, de flexibilidade, de densidade e/ou de elasticidade da pele.

[00151] As composições, de acordo com a invenção, podem ser composições cosméticas, dermatológicas ou farmacêuticas.

[00152] No sentido da presente invenção, uma composição cosmética designa uma composição apta a produzir um efeito no nível da pele no plano estético e do conforto, ou ainda de mira de beleza, por exemplo,

visando protegê-la, mantê-la em bom estado, de modificar o aspecto, e notadamente de embelezá-la. Ela pode se apresentar sob a forma de um produto nutricional.

[00153] A presente invenção é ilustrada pelos exemplos que se seguem.

[00154] Exemplo 1: estudo clínico exploratório relativo à quantificação de RNAm de referência induzidos pela ingestão do complemento alimentar A.

Fórmula do complemento alimentar A

- forma galênica: comprimidos revestidos com película
- posologia: 2 comprimidos/dia
- fórmula Complemento Alimentar A

Tabela 1

	Nome usual do ingrediente /excipiente	Composição (mg/cp)
Ingredientes nutricionais	Lactolicopeno 2% (1)	100,00
Ingredientes nutricionais	Vitamina C (90%) (2)	28,9
Ingredientes nutricionais	Extrato de casca de pinheiro marítimo (3)	13,3
Ingredientes nutricionais	Vitamina E(4)	4,9

(1) 2% de licopeno

(2) 90% de ácido L-ascórbico

(3) De acordo com as especificações da monografia USP28, Maritime Pine Extract, Apêndice A (a).

Dos quais:

65 a 75% de procianidinas;

- ≤ 8 % de perda com dessiccação.

(4) Conforme as especificações da monografia USP (Viatmina E), Ph.Eur. 5(RRR-alfa – Tocopheryl Hidrogen Succinate) e FCC IV (d-alfa - Tocopheryl Hidrogen Succinate)

[00155] O complemento alimentar A é preferencialmente destinado

às mulheres na menopausa que são confrontadas com uma perda de firmeza cutânea.

Objetivo do Teste Clínico

[00156] Avaliar o efeito do complemento alimentar A contra placebo, sobre biomarcadores cutâneos capazes de serem associados a uma mudança das propriedades biomecânicas da pele após 2 meses de ingestão do complemento alimentar A.

Metodologia

[00157] - Estudo de 2 meses em 18 mulheres na menopausa há mais de dois anos (9 no grupo que tomou o complemento alimentar A /9 no grupo placebo), com mais de 50 anos, não acompanhando um tratamento hormonal substitutivo, e apresentando uma falta de firmeza cutânea no nível da face interna do braço.

[00158] - Realização de biópsias de 3 mm sobre o braço com T0 e T2 meses para extração de RNAm totais.

[00159] - Quantificação de RNAs específicos codificando para proteínas capazes de serem associadas a uma mudança das propriedades biomecânicas da pele.

Preparo de RNAm, visando a RT-PCR

[00160] As duas biópsias foram misturadas, moídas no nitrogênio líquido (Mikro Dismembrator S, B. Braun Biotech International), depois o RNA total foi extraído e purificado por ultracentrifugação sobre gradiente de cloreto de cério. A quantidade de RNA purificado foi avaliada, medindo a DO (densidade óptica) a 260 nm (Nanodrop) e a qualidade de RNA extraído foi validada pelo cálculo da razão DO260 / DO280. A integridade de RNA extraídos foi também verificada, utilizando BIOAnalyzer de Agilent. Soluções estoques de RNA foram preparadas, a fim de se obter uma concentração próxima de 1,25 ng/μl.

Avaliação da Quantidade dos Biomarcadores Cutâneos

[00161] A concentração em RNA foi normalizada em relação à

quantidade de RNA ribossomal 28S. A técnica de RT-PCR foi tornada quantitativa, acrescentando-se em cada tubo de reação um padrão interno de concentração conhecida, e constituído por uma RNA sintética, que será cotranscrito e coamplificado ao mesmo tempo que RNA buscado. As amostras correspondentes ao T0 e ao T2 de cada voluntário foram analisadas, na mesma série, e constituíram o objeto de um depósito e de uma migração sobre o mesmo gel de poliacrilamida. A análise estatística foi realizada por meio de um teste de *Student* unilateral para a amostra emparelhada, comparando-se em cada grupo os valores em T0 e em T2. Uma razão $T2/T0 = 1,00$ significa que os dois valores são comparáveis. Uma razão $T2/T0 > 1,00$ é o reflexo de um aumento do transcrito estudado. Ao contrário, uma razão $T2/T0 < 1,00$ é o reflexo de uma diminuição da expressão de RNAm estudado.

Resultados/Quantificação de RNAm alvos

Tabela II: expressão dos biomarcadores alvos, após ingestão do complemento alimentar A (versus placebo)

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

VIM: vimentina; DEC: Decorina; LUM: lumican; FIBMOD: fibromodulina; XYL: xilosiltransferase.

[00162] No grupo que consumiu o complemento alimentar, o RNA codificando para a vimentina é significativamente aumentado ($p = 0,03$). Nas células de origem mesenquimatosa, tais como os fibroblastos e as células endoteliais, a vimentina é um composto estrutural maior dos filamentos intermediários. Essa rede da citoestrutura é diretamente

implicada nas funções mecânicas celulares. Em particular, uma pequena expressão da vimentina afeta os processos de cicatrização. As células deficitárias em vimentina apresentam notadamente uma pequena estabilidade mecânica, assim como uma motilidade e propriedades contráteis reduzidas. Além disso, a vimentina participa da organização espacial dos complexos focais, da organização dos microfilamentos actina- dependentes, assim como das interações com a matriz extra-celular. Determinadas dessas interações são diretamente afetadas pelo envelhecimento cutâneo à maneira daquelas que influem sobre o controle da migração, da proliferação e da contração celular ou ainda sobre o controle do fenótipo metabólico.

[00163] O estudo de RNAm da vimentina indica, portanto, que o complemento alimentar A age favoravelmente sobre a citoestrutura dos fibroblastos. É o sinal de uma atividade aumentada da célula.

[00164] Por outro lado, RNAm codificando para decorina é superexpresso de maneira significativa em consequência da ingestão do complemento alimentar A ($p= 0,03$), enquanto que a expressão desse RNAm não é modificada em consequência da ingestão do placebo. A decorina é uma pequena proteína glicosilada (proteoglican) que pertence à família dos *Small leucine-Rich Proteoglycans* (SLRP). A decorina está presente no conjunto da derme, mas ausente da epiderme. Ela é sintetizada e secretada pelos fibroblastos, Seu papel principal é a regulação da fibrilogênese do colágeno. Com efeito, a decorina contribui para boa coesão das fibras de colágeno: fixando-se sobre as fibras, ela lhes permite se organizar entre elas para formar um feixe de colágeno. Foi mostrado que a decorina diminui no decorrer do envelhecimento.

[00165] Os resultados sobre a decorina mostram que o complemento alimentar A parece apresentar um efeito estabilizador sobre a estrutura das fibras de colágeno e contribui, portanto, em melhorar a qualidade

da matriz extracelular da derme.

[00166] Após ingestão do complementar, anota-se também um aumento significativo de RNAm codificantes para outros *Small Leucine-Rich Proteoglycans* (SLRP), em particular aqueles do lumican ($p = 0,002$) e da fibromodulina ($p = 0,02$ que são muito implicados na fibrilogênese a hidratação dos espaços perifibrilares.

[00167] Enfim, um outro RNAm foi superexpresso, de maneira significativa, em consequência da ingestão do complemento alimentar A. Trata-se do RNAm codificando para a xilosiltransferase ($p = 0,01$) que é a primeira enzima que intervém na síntese dos proteoglicanos de tipo condroitina sulfato ou dermatano sulfato nos fibroblastos. A xilosiltransferase é a enzima que inicia a glicosilação, isto é, a fixação dos açúcares sobre a cadeia protéica central do proteoglicano. Os proteoglicanos passam em seguida na matriz extracelular na qual formam um gel hidratado, absorvendo as moléculas de água. Nesse gel banham as células dérmicas, assim como as fibras de colágeno e de elastina. Os proteoglicanos exercem um papel não somente de reservatório hídrico, permitindo resistir às forças de compressão, mas também um papel organizacional na estrutura da matriz e de transmissão das informações. Os proteoglicanos diminuem com a idade, o que acarreta uma degradação do gel matricial. O complemento alimentar A agindo sobre a xilotransferase participa em parte da restauração da qualidade desse gel. Fixando-se melhor as moléculas de água, esse gel matricial hidratado permite "encher" a derme e, portanto, melhorar o estado de superfície da pele.

Conclusão

[00168] O conjunto desses resultados mostra que o complemento alimentar "A" tem uma ação global sobre a qualidade da derme:

1) aumentando-se o metabolismo dos fibroblastos via o aumento da transcrição do gene da vimentina, proteína chave da cito-

estrutura;

2) melhorando o gel hidratado da matriz extracelular no qual se banham as fibras e as células da derme, via o aumento da transcrição do gene da xilosiltransferase, primeira enzima que intervém na formação dos proteoglicanos;

3) estruturando as fibras de colágeno via o aumento da transcrição do gene do lumican, da fibromodulina e da decorina, dos proteoglicanos intervindo na fibrillogênese.

[00169] Exemplo 2: avaliação da eficácia do complemento alimentar A versus placebo sobre as propriedades biomecânicas da pele

[00170] A fórmula do complemento alimentar e sua posologia de administração estão de acordo com aquelas utilizadas no exemplo 1.

[00171] Objetivo do teste clínico: estudo da influência da ingestão do complemento alimentar A sobre a alteração das propriedades biomecânicas da pele e do micro-relevo cutâneo.

Metodologia

[00172] Estudo monocêntrico em duplo cego sobre 2 grupos, dos quais um placebo. Um procedimento de randomização sob esforços foi realizado para assegurar melhor compatibilidade dos grupos na inclusão.

[00173] Setenta e dois voluntários sadios de sexo feminino, com idade entre 45 a 65 anos, correspondendo aos critérios de inclusão e de não inclusão participaram desse estudo em uma duração total de 6 meses.

[00174] Complemento alimentar A: n = 49.

[00175] Placebo: n = 23

[00176] A eficácia do complemento alimentar A foi avaliada:

- por um dermatologista nos meios de diferentes atlas fotográficos

- por um dermatologista segundo um escore clínico em 6

pontos de 0 a 5. Quanto mais o estado do parâmetro é considerado como bom, mais a nota se aproxima de 5 e inversamente;

- por medidas instrumentais (Torquímetro® e análise de imagens a partir de 4 impressões cutâneas);

- por um questionário de autoavaliação informado pelos voluntários.

Medida com o Torquímetro®

[00177] O Torquímetro® é um dispositivo não invasivo. A cabeça de medida do DTM é composta de um disco central móvel de 20 mm de diâmetro e de uma placa circular fixa. Esse dispositivo é colocado sobre a pele por intermédio de uma fita adesiva dupla face concêntrica fixa. O ângulo de RO do disco central é medido por um captador angular de uma resolução muito grande. Quando da aplicação da cabeça de medida, o disco central gira. Um esforço de torção de um ângulo U_e é, então, aplicado na zona de pele compreendida entre o disco central móvel e o anel fixo periférico (deformação rápida). Depois o ângulo de rotação continua a aumentar à velocidade reduzida de um ângulo U_v .

[00178] Após a parada do binário de torção, a pele volta ao seu estado inicial em dois tempos, rapidamente (deformação U_r) e lenta até a origem.

[00179] As zonas precisas de medida são marcadas com o auxílio de uma máscara de forma circular. Os parâmetros medidos são (U_e , U_v , U_r).

Análise de Imagens a Partir de Impressões Cutâneas

[00180] Uma réplica negativa das rugas da superfície cutânea é realizada como auxílio de borracha siliconada. Para análise, essa impressão é iluminada por uma luz rasante que gera sombras levadas atrás de cada ruga.

[00181] A análise das rugas é realizada como programa Toposurf.

Resultados

Avaliação dermatológica por meio de atlas fotográficos.

Tabela 2: evolução dos sinais cutâneos – Complemento alimentar A.

PARÂ-METROS	T0 (média ± DS)	T12 (média ± DS)	T12/T0 Teste de Tukey para compara- ções múltiplas	T24 (média ± DS)	T24/T0 Teste de Tukey para compara- ções múltiplas	Análise da variância
Profundi- dade das rugas de pé de galinha	3,3 ± 1,1	2,6 ± 0,9	MELHORIA p = 0,003	2,8±1,0	MELHORIA p=0,045	MELHORIA p=0,004
Bolsas	2,4± 1,2	2,0 ±1,4	NS	1,8±1,2	*** p=0,034	p=0,042
Comissu- ra dos lábios	2,7 ± 1,7	1,9 ± 1,7	Melhoria p=0,048	1,9 ± 1,7	NS (tendên- cia, p=0,055)	MELHO- RIA p=0,027

DS: Desvio padrão.

Tabela 3: evolução dos sinais cutâneos - Placebo

PARÂME-TROS	T0 (média ± DS)	T12 (média ± DS)	T12/T0 Teste de Tukey para compara- ções múltiplas	T24 (média ± DS)	T24/T0 Teste de Tukey para compara- ções múltiplas	Análise da variância
Rugas de pé de galinha	3,3 ± 1,3	2,8 ± 1,2	NS	2,8 ± 1,0	NS	NS
Bolsas	1,9 ± 1,1	,1,9 ± 1,2	NS	1,8 ± 1,2	NS	NS
Comissura dos lábios	2,5 ± 1,5	1,6 ± 1,5	NS	2,2 ± 1,8	NS	NS

DS: desvio padrão; NS: não estaticamente significativo

[00182] No grupo que consumiu o complemento alimentar A, a profundidade das rugas de pé de galinha é estatisticamente diminuída, a partir de 12 semanas. A ingestão do complemento alimentar A acarreta, também, uma diminuição estatisticamente significativa das rugas da comissura dos lábios, a partir de 12 semanas, assim como bolsas sob os olhos em 24 semanas. Esses parâmetros não evoluem no grupo placebo.

Avaliação dermatológica, segundo o escore clínico

Tabela 4: Evolução dos sinais cutâneos – Complemento alimentar A

PARÂ-METROS	T0 (média± DS)	T12 (média± DS)	T12/T0 Teste de Tukey para compara- ções múltiplas	T24 (média ± DS)	T24/T0 Teste de Tukey para compara- ções múltiplas	Análise da variância
Flexibilidade da pele	2,7 ± 0,9	34,4 ± 0,8	MELHOR IA p=3,32E-04	3,6 ± 0,8	MELHORIA A p=3,36 E-04	MELHOR IA p=2,19E-06
Ruguinhas	2,5 ± 1,0	2,9 ± 1,0	NS	3,3 ± 1,0	MELHORIA A p=0,001	MELHOR IA p=0,001
Rugas do rosto	2,3 ± 1,0	2,9 ± 1,0	MELHOR IA p=0,1	2,8 ± 0,9	MELHORIA A p=0,032	MELHOR IA p=0,007
Comissura dos lábios	3,2 ± 1,4	3,2 ± 1,0	NS	4,1 ± 1,1	MELHORIA A p=0,001	MELHOR IA p=1,83 E-04

DS: Desvio padrão; NS: Não estatisticamente significativo

Tabela 5: evolução dos sinais cutâneos - Placebo

PARÂMETROS	T0	T12	T12/T0 Teste de Tukey para compara- ções múltiplas	T24	T24/T0 Teste de Tukey para compara- ções múltiplas	Análise da variância
Flexibilidade da pele	$2,7 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,8$	NS	$3,2 \pm 0,9$	NS	NS
Ruguinhas	$2,9 \pm 1,1$	$3,2 \pm 1,0$	NS	$3,5 \pm 0,9$	NS	NS
Rugas do rosto	$3,0 \pm 1,1$	$3,2 \pm 1,1$	NS	$3,3 \pm 1,3$	NS	NS
Comissura dos lábios	$4,0 \pm 0,7$	$3,3 \pm 1,1$	DETERIORAÇÃO P=0,047	$4,5 \pm 1,1$	NS	P=0,001

DS: desvio padrão; NS: não estatisticamente significativo

[00183] O complemento alimentar A melhora de maneira estatisticamente significativa os sinais cutâneos que são as rugas e as ruguinhas, assim como a flexibilidade da pele. O placebo não modifica esses parâmetros.

Avaliação instrumental.

Medida com o Torquímetro® após 6 meses de suplementação como complemento alimentar A ou o placebo.

Tabela 6: Evolução das propriedades biomecânicas da pele - Complemento alimentar A

PARÂMETROS	T0 (média $\pm$ DS)	T24 (média $\pm$ DS)	T24/T0 Análise da variância
Ue (extensibilidade)	$2,91 \pm 0,571$	$3,207 \pm 0,687$	MELHORIA p=0,023
Uv (plasticidade)	$1,894 \pm 0,438$	$2,085 \pm 0,376$	MELHORIA p=0,024
Ur (tonicidade)	$1,099 \pm 0,175$	$1,253 \pm 0,240$	MELHORIA p=0,001

DS: desvio padrão

Tabela 7: Evolução das propriedades biomecânicas da pele - Placebo

PARÂMETROS	T0 (Média $\pm$ DS)	T24 (média $\pm$ DS)	T24/T0 Análise da variância
Ue (extensibilidade)	3,189 $\pm$ 0,685	3,179 $\pm$ 0,645	NS
Uv (plasticidade)	1,960 $\pm$ 0,389	2,092 $\pm$ 0,340	NS
Ur (tonicidade)	1,131 $\pm$ 0,167	1,209 $\pm$ 0,168	NS

DS: desvio padrão; NS: não estatisticamente significativo

[00184] Após 6 meses de ingestão do complemento alimentar A, os parâmetros relativos às propriedades biomecânicas da pele estão estatisticamente melhoradas. Esses parâmetros não são modificados pela ingestão do placebo.

Análise de imagens a partir de impressões cutâneas após 6 meses de suplementação com o complemento alimentar A ou o placebo.

Tabela 8: evolução da topografia cutânea – Complemento alimentar A

PARÂMETROS	T0 (média $\pm$ DS)	T24 (média $\pm$ DS)	T24/T0 Análise da variância
SRvm (altura média dos vales)	0,059 $\pm$ 0,009	0,053 $\pm$ 0,01	MELHORIA p=0,026
Densidade <Z1 (densidade dos sulcos com uma altura $\leq$ com 10 μ m)	8,06 $\pm$ 7,187	14,402 $\pm$ 10,192	MELHORIA p=0,019
Densidade <Z2 (densidade dos sulcos com uma altura > a 20 μ m)	73,307 $\pm$ 14,935	55,733 $\pm$ 18,878	MELHORIA p=0,001
Anisotropia (densidade dos sulcos em função de sua altura e de sua orientação)	43,926 $\pm$ 14,561	34,011 $\pm$ 12,114	MELHORIA p=0,016

DS: desvio padrão

Tabela 9: evolução da topografia cutânea - Placebo

PARÂMETROS	T0 (média $\pm$ DS)	T24 (média $\pm$ DS)	T24/T0 Análise da variância
SRvm (altura média dos vales)	0,059 $\pm$ 0,019	0,053 $\pm$ 0,01	NS
Densidade <Z1 (densidade dos sulcos com uma altura $\leq$ com 10 μ m)	13,763 $\pm$ 12,956	16,76 $\pm$ 8,729	NS
Densidade <Z2 (densidade dos sulcos com uma altura > a 20 μ m)	65,231 $\pm$ 22,12	52,168 $\pm$ 18,494	NS
Anisotropia (densidade dos sulcos em função de sua altura e de sua orientação)	39,117 $\pm$ 16,255	33,224 $\pm$ 13,099	NS

DS: desvio padrão; NS: não estatisticamente significativo

[00185] O relevo cutâneo é muito fino e visível unicamente como auxílio de uma lupa dermatológica nas crianças, enquanto que se torna visível ao olho nu nas pessoas idosas. Por outro lado, o relevo cutâneo é correlacionado com as propriedades mecânicas da derme. As fibras de colágeno da derme profundo, que se entrecruzam, mantêm a pele esticada nas pessoas jovens, formando uma rede estreitada. Essa rede se desorganiza com a idade, a pele se enfraquece, e os sulcos se tornam mais profundos. A topografia cutânea descreve uma rede particular: sulcos paralelos e entrecruzados formando retângulos, quadrados, trapézios, losangos e triângulos. As linhas primárias são largas e profundas de 20 a 100 μ m, segundo o local e a idade. As linhas secundárias são estreitas.

[00186] A ingestão do complemento alimentar A durante 6 semanas acarreta uma melhoria estatisticamente significativa da anisotropia cutânea, um aumento da densidade dos sulcos secundários (Densidade < Z1) e uma diminuição dos sulcos primárias (Densidade > Z2). Esses parâmetros não são modificados no grupo placebo. Em outros termos, o complemento alimentar A acarreta um reaparecimento dos sulcos

secundários (Densidade < Z1) característicos das peles jovens, uma diminuição da profundidade dos sulcos primários (Densidade > Z2) características das peles idosas e uma diminuição da anisotropia cutânea que aumenta normalmente com a idade.

Autoavaliação pelos voluntários

[00187] A qualidade das unhas foi avaliada pelos voluntários por meio de uma escala visual analógicas (0 cm: má qualidade; 10 cm: boa qualidade). Um aumento da medida é, portanto, sinônimo de melhoria.

Tabela 10: evolução da qualidade das unhas – Complemento alimentar A

PARÂ-METRO	T0 (média ± DS)	T6 (média ± DS)	T6/T0 Teste de Tukey para comparações múltiplas	T12 (média ± DS)	T12/T0 Teste de Tukey para comparações múltiplas	T24 (média ± DS)	T24/T0 Teste de Tukey para comparações múltiplas
Qualidade das unhas	4,24 ± 2,96	6,13 ± 2,11	ME-LHORIA p=4,68E-04	6,48 ± 2,16	ME-LHORIA p=2,19E-05	6,48 ± 1,93	ME-LHORIA p=2,11E-05

DS: desvio padrão

Tabela 11: evolução da qualidade das unhas - Placebo

PARÂMETRO	T0 (média ± DS)	T6 (média ± DS)	T6/T0 Teste de Tukey para comparações múltiplas	T12 (média ± DS)	T12/T0 Teste de Tukey para comparações múltiplas	T24 (média ± DS)	T24/T0 Teste de Tukey para comparações múltiplas
Qualidade das unhas	4,85 ± 2,90	5,83 ± 2,26	NS	6,47 ± 2,23	NS	6,25 ± 2,35	NS

DS: Desvio padrão; NS :não estatisticamente significativo

[00188] A qualidade das unhas é melhorada de maneira estatisticamente significativa nos voluntários que tomam o complemento

alimentar A. A ingestão do placebo não modifica esse parâmetro.

Conclusão

[00189] O conjunto desses resultados mostra que o complemento alimentar A permite corrigir os sinais notadamente cutâneos indesejáveis, ligados a uma perda dos desempenhos biomecânicos, em particular da pele, melhorando a topografia, assim como o relevo cutâneo. O complemento alimentar A auxilia na reestrutura da pele do interior para uma pele mais firme e para resultados tangíveis na superfície.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso cosmético por via oral de uma associação de licopeno, de vitamina C, de vitamina E e de um composto polifenol oriundo de uma casca de pinheiro (*Pinus Maritima*) como ingrediente selecionado dentre: catequina, epicatequina, galocatequina, epigallocatequina e seus sais, seus ésteres e/ou seus derivados, sob a forma de monômeros ou oligômeros, caracterizado pelo fato de ser:

para tratar bolsas e sulcos sob os olhos.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o valor da razão do teor em peso do composto polifenol para a soma dos teores em peso de licopeno, vitamina C e vitamina E está compreendido entre 0,05 e 1,2.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a dose diária de licopeno está compreendida entre 1 e 22 mg.

4. Uso de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a dose diária de vitamina C está compreendida entre 10 e 105 mg.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a dose diária de vitamina E está compreendida entre 1 e 17 mg.

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a dose diária de composto polifenol está compreendida entre 6 e 75 mg.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser destinado a manter ou a restaurar as propriedades de tonicidade, de firmeza, de flexibilidade ou de densidade da pele.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de ser destinado a combater a falta de

elasticidade e/ou de tónus da pele.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser destinado a prevenir ou a tratar bolsas periorculares, em que a dose diária de licopeno está compreendida entre 2 e 11 mg, ou a dose diária de vitamina C está compreendida entre 20 e 70 mg, ou a dose diária de vitamina E está compreendida entre 3 e 12 mg ou a dose diária de composto polifenol está compreendida entre 13 e 50 mg.

10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o composto polifenol oriundo de casca de pinheiro está em uma composição que apresenta um teor de trómeros fenólicos de 5 a 25% em peso em peso em relação a seu peso total.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o composto polifenol oriundo de casca de pinheiro está em uma composição que apresenta um teor de dímeros polifenólicos na faixa de 5% a 25% em peso em relação a seu peso total.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o composto polifenol oriundo de casca de pinheiro está em uma composição que apresenta de 2 a 15% em peso de ácidos fenólicos selecionados dentre ácido ferrúlico, ácido p-cumárico, ácido caféico, e ácido protocatéquico, em relação ao seu peso total.