

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 157**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/74** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2006 PCT/US2006/049005**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2007 WO07076006**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2006 E 06848025 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2004208**

54 Título: **Protección y mejora de la piel**

30 Prioridad:

**23.12.2005 US 754006 P**

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

**23.06.2017**

73 Titular/es:

**MARS, INCORPORATED (100.0%)  
6885 ELM STREET  
MCLEAN, VIRGINIA 22101-3883, US**

72 Inventor/es:

**SIES, HELMUT y  
STAHL, WILHELM**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 619 157 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

Protección y mejora de la piel

### 5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a procedimientos para mejorar la calidad de la piel, que comprenden administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite, diversos compuestos polifenólicos descritos en el presente documento.

### 10 **Antecedentes de la invención**

La piel es el órgano mayor del cuerpo, que sirve como escudo protector frente a la luz (por ejemplo, radiación UV), calor, daño mecánico/lesión, sustancias nocivas e infecciones microbianas. La piel también desempeña un importante papel funcional en la regulación de la homeostasis corporal regulando la temperatura corporal, reservas de agua, lípidos y vitamina D. Además, la piel juega un papel fundamental en la sensación de bienestar y atractivo físico.

Varios factores exógenos/extrínsecos (por ejemplo, condiciones ambientales) y endógenos/intrínsecos (por ejemplo, predisposición genética, estado inmunológico, estado hormonal y estrés), afectan a las propiedades de la piel tales como estructura, textura, espesor, densidad, hidratación, color y sus propiedades protectoras. La exposición a factores ambientales tales como temperaturas extremas, viento y luz solar/radiación solar puede comprometer a las propiedades de la piel, al aspecto y al funcionamiento, conduciendo al deterioro de la calidad de la piel, a la reducción del atractivo de la piel y al envejecimiento acelerado de la piel. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de procedimientos para mejorar la calidad de la piel.

El estado nutricional del organismo afecta a la calidad y funcionamiento de la piel y el suministro óptimo de macro y micronutrientes puede contribuir a la salud de la piel. Los solicitantes han descubierto ahora que el consumo oral de los compuestos enumerados en el presente documento, tiene efectos fotoprotectores (por ejemplo, reducción del eritema y del fotoenvejecimiento cutáneo) sobre la piel expuesta a la radiación UV, así como efectos beneficiosos sobre la calidad de la piel (por ejemplo, estructura, textura, hidratación).

### **Sumario de la invención**

La invención se refiere a procedimientos no terapéuticos para mejorar la calidad de la piel, que comprenden administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite, diversos compuestos polifenólicos descritos en el presente documento.

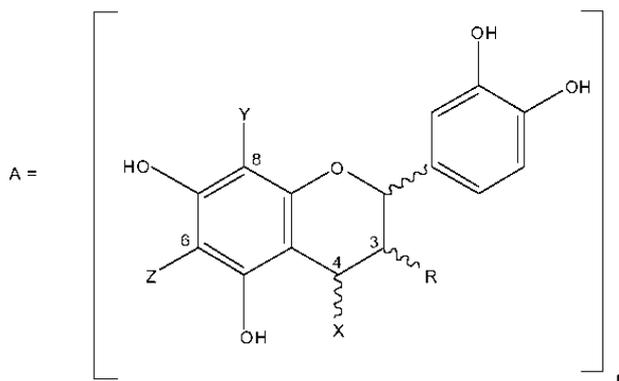
Se puede incluir un compuesto polifenólico descrito en el presente documento en una composición, tal como un alimento (incluyendo alimento para mascotas), un aditivo alimentario, un suplemento alimenticio o un producto farmacéutico. También se usan en la invención, productos envasados que contienen las composiciones mencionadas anteriormente y una etiqueta y/o instrucciones de uso para mejorar la calidad de la piel.

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento no terapéutico para mejorar la calidad de la piel, por ejemplo, la estructura de la piel, la textura y la hidratación, administrando por vía oral a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto polifenólico descrito en el presente documento.

### **Descripción detallada**

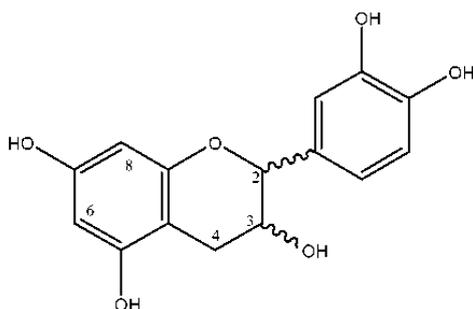
La invención se refiere a procedimientos no terapéuticos para mejorar la calidad de la piel, que comprenden administrar por vía oral a un sujeto que lo necesite, diversos compuestos polifenólicos descritos en el presente documento. Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento no terapéutico para mejorar la calidad de la piel en un sujeto, reduciendo la rugosidad de la piel, aumentando el espesor de la piel o aumentando la densidad de la piel, comprendiendo el procedimiento, administrar al sujeto por vía oral, una composición que comprende una cantidad eficaz de un componente de cacao en la que el componente de cacao comprende:

- (i) un compuesto seleccionado de epicatequina y catequina; o
- (ii) un compuesto que tiene la fórmula A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

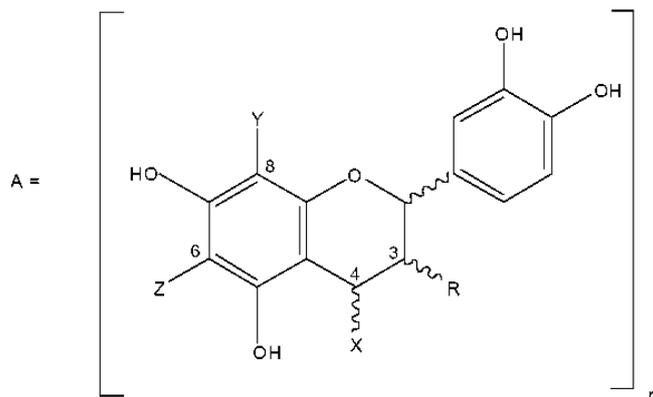


en la que

- 5 n es un número entero de 2 a 18;  
 R y X tienen cada uno estereoquímica  $\alpha$  o  $\beta$ ;  
 R es OH u O-azúcar;  
 los sustituyentes de C-4, C-6 y C-8 son X, Z e Y, respectivamente, y la unión de unidades monoméricas se produce en C-4, C-6 o C-8;
- 10 cuando cualquier C-4, C-6 o C-8 no está unido a otra unidad monomérica, X, Y y Z son independientemente hidrógeno o un azúcar; y el azúcar está opcionalmente sustituido con un resto fenólico en cualquier posición, por ejemplo, a través de un enlace éster.
- 15 Los compuestos para su uso en la presente invención incluyen una clase de flavanoles (flavan-3-oles), procianidinas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tales compuestos, cuando son de origen natural, pueden incluirse en la composición en forma de un componente de cacao, por ejemplo, plumines de cacao o fragmentos de los mismos, licor de chocolate, sólidos de cacao parcial y totalmente desgrasados, extracto de cacao o fracción del mismo.
- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "flavanol" o "flavan-3-ol" se refiere a un monómero de la siguiente fórmula:



- 25 El término "procianidina" se refiere a un oligómero.
- El término "componente de cacao" se refiere a un componente derivado del grano de cacao, por ejemplo, plumines de cacao y fragmentos de los mismos, licor de chocolate, sólidos de cacao parcial y totalmente desgrasados (por ejemplo torta o polvo), flavanol y/o extracto de cacao que contiene procianidina o fracción de los mismos.
- 30 En algunas realizaciones de la presente invención, puede usarse un flavanol (por ejemplo, (-)- epicatequina y (+)-catequina) o una composición que comprende una cantidad eficaz del flavanol (por ejemplo (-)- epicatequina y (+)-catequina) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 Otras realizaciones de la presente invención usan un compuesto o una composición que comprende una cantidad eficaz del compuesto, que tiene la siguiente fórmula A o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:



en la que

- 5 n es un número entero de 2 a 18;  
R y X tienen cada uno estereoquímica  $\alpha$  o  $\beta$ ;  
R es OH u O-azúcar;  
los sustituyentes de C-4, C-6 y C-8 son X, Z e Y, respectivamente, y la unión de unidades monoméricas se produce en C-4, C-6 o C-8;
- 10 cuando cualquier C-4, C-6 o C-8 no está unido a otra unidad monomérica, X, Y y Z son independientemente hidrógeno o un azúcar; y  
el azúcar está opcionalmente sustituido con un resto fenólico en cualquier posición, por ejemplo, a través de un enlace éster.
- 15 Las unidades monoméricas en la fórmula A pueden unirse a través de  $4 \rightarrow 6\alpha$ ;  $4 \rightarrow 6\beta$ ;  $4 \rightarrow 8\alpha$ ; y/o enlaces  $4 \rightarrow 8\beta$ . El azúcar es preferentemente un monosacárido o un disacárido. El azúcar puede seleccionarse del grupo que consiste en glucosa, galactosa, ramnosa, xilosa, y arabinosa. El resto fenólico puede seleccionarse del grupo que consiste en ácidos caféico, cinámico, cumárico, ferúlico, gálico, hidroxibenzoico y sinápico.
- 20 Ejemplos de los compuestos útiles para el procedimiento de la invención, incluyen los compuestos de fórmula A descritos en el presente documento, en los que el número entero n es de 3 a 18; de 2 a 12; de 3 a 12; de 2 a 5; de 4 a 12; de 5 a 12; de 4 a 10; o de 5 a 10. En algunas realizaciones, el número entero n es de 2 a 4, por ejemplo 2 o 3. Esta divulgación se aplica a cualquier compuesto de fórmula A en el presente documento.
- 25 Procedimientos de uso
- La invención se refiere a procedimientos no terapéuticos para mejorar la calidad de la piel, en un sujeto que lo necesite.
- 30 Tal como se usa en el presente documento, "mejorar la calidad de la piel" significa lograr una mejora apreciable de la calidad de la piel. El término "calidad de la piel" se refiere a propiedades cutáneas, tales como hidratación de la piel (por ejemplo, mejora de la sequedad) o textura de la piel (por ejemplo, espesor de la piel, rugosidad, descamación). Por ejemplo, con respecto a la textura de la piel, la invención incluye procedimientos para reducir la rugosidad de la piel, mejorar la descamación y/o mejorar el grosor de la piel en un sujeto que lo necesite. Un experto en la técnica seleccionará los procedimientos conocidos para medir la mejora de la calidad de la piel (por ejemplo, los procedimientos descritos en los ejemplos).
- 35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento no terapéutico para mejorar la calidad de la piel, que comprende administrar por vía oral a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) o a un animal veterinario que lo necesite, una cantidad eficaz de un flavanol tal como epicatequina o catequina (por ejemplo (-)-epicatequina o (+)-catequina), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 El término "animal veterinario" se refiere a cualquier animal cuidado o atendido por un veterinario, e incluye animales de compañía (mascotas) y animales de ganado, por ejemplo un gato, un perro y un caballo.
- 45 Por ejemplo, el procedimiento anterior puede implicar el uso de un compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R es OH y cuando cualquier C-4, C-6 o C-8 no está unido a otra unidad monomérica, X, Y y Z son hidrógeno. Ejemplos de azúcares adecuados son como se han descrito anteriormente. Ejemplos de restos fenólicos son como se han descrito anteriormente.
- 50 Ejemplos de sujetos que necesitan mejorar la calidad de la piel serán evidentes para los expertos en la técnica, por

ejemplo, los sujetos que experimentan deterioro de las propiedades de la piel que, por ejemplo, pueden dar lugar a sequedad, pérdida de espesor, densidad y aspecto en conjunto. Tales sujetos pueden experimentar cambios en la calidad de la piel debido a factores exógenos/extrínsecos (por ejemplo, condiciones ambientales) y/o endógenos/intrínsecos (por ejemplo, predisposición genética, estado inmunológico, estado hormonal y estrés).

5 Sujetos expuestos a, o que están a punto de ser expuestos a factores ambientales, tales como temperatura extrema, viento o condiciones interiores, tales como calefacción o aire acondicionado, se benefician de la presente invención.

Los presentes compuestos se pueden administrar por vía oral en forma de un componente de cacao, por ejemplo, plúmines de cacao o fragmentos de los mismos, licor de chocolate, sólidos de cacao parcial y totalmente desgrasados (por ejemplo, cacao en polvo), extracto de cacao o fracción de los mismos o se pueden añadir independientemente de componentes del cacao. El componente de cacao puede prepararse de manera que se preserve el contenido de polifenoles de cacao (PC).

10

En algunas realizaciones, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con otros agentes protectores de la piel y/o aumentar la capacidad de respuesta ante otros agentes protectores de la piel. Ejemplos de agentes protectores de la piel incluyen vitaminas, aminoácidos, minerales, micronutrientes, extractos naturales o sus derivados y hierbas. Estos agentes protectores de la piel adicionales se pueden administrar bien por vía tópica o por vía oral.

15

Por tanto, los siguientes usos están dentro del alcance de la invención. Uso de un fiavanol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento, alimento, nutracéuticos o suplemento alimenticio para mejorar la calidad de la piel. Uso de un compuesto de fórmula A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido en el presente documento, en la fabricación de un medicamento, alimento, nutracéutico o suplemento alimenticio para su uso en la mejora de la calidad de la piel.

20

25

La cantidad eficaz puede determinarse por un experto en la técnica, usando la directriz proporcionada en el presente documento y el conocimientos general en la técnica. Por ejemplo, la cantidad eficaz puede ser tal que se consiga una concentración fisiológicamente relevante en el cuerpo de un mamífero. Tal concentración fisiológicamente relevante puede ser al menos de 20 nanomolar (nM), preferentemente, al menos de aproximadamente 100 nM, y más preferentemente, de al menos aproximadamente 500 nM. En una realización, se logra, al menos aproximadamente un micromol en la sangre del mamífero, tal como un ser humano. Estos compuestos que se han definido en el presente documento, se pueden administrar a partir de aproximadamente 35 mg/día, 40 mg/día o 50 mg/día (por ejemplo, hasta aproximadamente 1000 mg/día) o desde aproximadamente 75 mg/día (por ejemplo, hasta aproximadamente 1000 mg/día ) o desde aproximadamente 100-150 mg/día (por ejemplo, hasta aproximadamente 900 mg/día) o desde aproximadamente 300 mg/día (por ejemplo, hasta aproximadamente 500 mg/día). Sin embargo, pueden usarse cantidades mayores que las ejemplificadas anteriormente, dado que el límite superior del intervalo de cantidad no es un factor limitante. Las cantidades pueden medirse tal como se describe en Adamson, GE y col., J. Ag. Food Chem.; 1999; 47 (10) 4184-4188.

30

35

40

La administración se puede continuar como un régimen, es decir, durante un período eficaz de tiempo, por ejemplo, diaria, mensual, bimestral, bianual, anual o en algún otro régimen, como lo determine el médico experto durante el tiempo que sea necesario. La administración se puede continuar durante al menos un período de tiempo requerido para mejorar la calidad de la piel. La composición se puede administrar diariamente, preferentemente dos o tres veces al día, por ejemplo, mañana y noche para mantener los niveles de los compuestos eficaces en el cuerpo del mamífero. Para obtener los resultados más beneficiosos, la composición se puede administrar durante al menos 7 días o al menos 14 días o al menos 30 días o al menos 45 días o al menos 60 días o al menos 90 días. Estos regímenes se pueden repetir periódicamente según sea necesario.

45

#### 50 Composiciones y formulaciones

Los compuestos de la invención se pueden administrar como un alimento (incluyendo alimento para mascotas), un aditivo alimentario o un suplemento alimenticio o un producto farmacéutico.

Tal como se usa en el presente documento, "alimento" es un material que contiene proteína, carbohidrato y/o grasa, que se usa en el cuerpo de un organismo para sostener procesos de crecimiento, de reparación y vitales y para proporcionar energía. Los alimentos también pueden contener sustancias suplementarias, por ejemplo, minerales, vitaminas y condimentos. Véase el diccionario colegiado Merriam-Webster's, 10ª edición, 1993. El término alimento incluye una bebida adaptada para el consumo humano o animal. Tal como se usa en el presente documento, un "aditivo alimentario" es como se define por la FDA en el C.R.F. 21 170.3 (e) (1) e incluye aditivos directos e indirectos. Tal como se usa en el presente documento, un "suplemento alimenticio" es un producto (distinto del tabaco) que tiene por objeto complementar la dieta que lleva o contiene el uno o más de los siguientes ingredientes alimenticios: una vitamina, un mineral, una hierba u otro extracto natural, un aminoácido, una sustancia alimenticia para su uso por el hombre para complementar la dieta mediante el aumento de la ingesta diaria total o un concentrado, metabolito, constituyente, extracto o combinación de estos ingredientes. Tal como se usa en el presente documento, un "producto farmacéutico" es un fármaco medicinal. Véase el diccionario colegiado Merriam-

55

60

65

Webster's, 10ª edición, 1993. Un producto farmacéutico también puede denominarse medicamento. Las composiciones anteriores se pueden preparar como se conoce en la técnica.

5 Las composiciones pueden contener un vehículo, un diluyente o un excipiente. Dependiendo del uso pretendido, el vehículo, diluyente, o excipiente puede elegirse como adecuado para uso humano o veterinario, en alimentos, aditivos, suplementos alimenticios o uso farmacéutico. La composición puede contener opcionalmente un agente protector de la piel adicional. También dependiendo del uso, una persona experta en la técnica puede seleccionar el grado de pureza del compuesto de la invención. Por ejemplo, cuando se usa para preparar formas farmacéuticas, el compuesto debe ser tan puro como sea posible en el mercado, mientras que cuando se preparan alimentos, aditivos o suplementos, se pueden usar mezclas de compuestos (por ejemplo, extractos de plantas) menos puros.

15 El compuesto de la invención puede "aislarse y purificarse", es decir, puede separarse de compuestos con los que se produce de forma natural (por ejemplo, cuando el compuesto es de origen natural), o puede prepararse sintéticamente, en cualquier caso, de forma que el nivel de compuestos contaminantes y/o impurezas no contribuya, o reste valor, de forma significativa, a la eficacia del compuesto. Por ejemplo, un "dímero B2 aislado y purificado" se separa del dímero B5, con el que puede producirse en la naturaleza (por ejemplo, en el grano de cacao), en la medida de lo posible por las técnicas de purificación y separación viables disponibles en el mercado. Tales compuestos son particularmente adecuados para aplicaciones farmacéuticas.

20 El compuesto también puede ser menos puro, es decir, "sustancialmente puro", es decir, puede poseer el mayor grado de homogeneidad posible por la tecnología de purificación, separación y/o síntesis disponible, pero no necesita separarse de los compuestos similares. Tal como se usa en el presente documento, "los compuestos similares" son los compuestos que tienen el mismo grado de polimerización. Por ejemplo, un "dímero sustancialmente puro" se refiere a una mezcla de dímeros (por ejemplo, B2 y B5, como ocurriría en una fracción de extracto de cacao). Aunque son menos adecuados para aplicaciones farmacéuticas, tales compuestos "sustancialmente puros" pueden utilizarse para aplicaciones en alimentos, aditivos alimentarios y suplementos alimenticios.

30 En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es al menos un 80 % puro, al menos un 85 % puro, al menos un 90 % puro, al menos un 95 % puro, al menos un 98 % puro o al menos un 99 % puro. Tales compuestos son particularmente adecuados para aplicaciones farmacéuticas.

35 Los productos farmacéuticos que contienen los compuestos de la invención, opcionalmente en combinación con otro agente protector de la piel, se administran por vía oral. Tal como se usa en el presente documento, la "administración oral" incluye la administración por la boca e incluye administraciones sublinguales y bucales. Una persona experta en la técnica será capaz de determinar un modo de administración adecuado para maximizar la entrega de los compuestos de la invención. Por lo tanto, las formas farmacéuticas adaptadas para cada tipo de administración por la boca están dentro del alcance de la invención e incluyen formas farmacéuticas sólidas, líquidas y semisólidas, tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina (gelcaps), polvos o gránulos a granel o en dosis unitaria, emulsiones, suspensiones, pastas o gelatinas. Las formas farmacéuticas de liberación sostenida también están dentro del alcance de la invención. Vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son generalmente conocidos en la técnica y pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica. El comprimido, por ejemplo, puede comprender una cantidad eficaz del compuesto de la invención y opcionalmente un vehículo, tal como sorbitol, lactosa, celulosa o fosfato dicálcico.

45 Los alimentos que comprenden los compuestos descritos en el presente documento y opcionalmente otro agente protector de la piel pueden adaptarse para uso humano o veterinario e incluir alimentos para mascotas. El alimento puede ser distinto de un producto de confitería, por ejemplo, una bebida (por ejemplo, una bebida con sabor a cacao). Están también dentro del alcance de la invención, un producto de confitería tal como un chocolate con estándar de identidad (EDI) y sin EDI, tal como leche, chocolate dulce y semi-dulce incluyendo chocolate negro, chocolate bajo en grasa y un caramelo que puede ser un caramelo cubierto de chocolate. Otros ejemplos incluyen un producto horneado (por ejemplo, un brownie, un aperitivo horneado, una cookie, galleta), un condimento, una barra de granola, un caramelo masticable de toffee, una barrita sustitutiva de comida, una pasta para untar, un sirope, una mezcla en polvo para bebidas, un cacao o una bebida con sabor a chocolate, un pudín, una torta de arroz, una mezcla de arroz, una salsa salada y similares. Si se desea, los alimentos pueden ser con sabor a chocolate o a cacao. Los productos alimenticios pueden ser chocolates y barritas energéticas, tales como barras de granola, que contienen frutos secos, por ejemplo, cacahuetes, nueces, almendras, y avellanas. El alimento está diseñado para entregar una cantidad eficaz de los compuestos descritos en el presente documento.

60 Los compuestos de uso en la presente invención pueden ser de origen natural, por ejemplo, derivados de un grano de cacao u otra fuente natural conocida por una persona experta en la técnica o preparada sintéticamente. Una persona experta en la técnica puede seleccionar polifenol natural o sintético basándose en el uso y/o disponibilidad o coste.

65 Los compuestos se pueden incluir en la composición en forma de un componente de cacao. Por ejemplo, el compuesto o compuestos se pueden incluir en la composición en forma de un ingrediente de cacao, por ejemplo,

licor de chocolate incluido en el chocolate, o pueden añadirse independientemente de ingredientes de cacao, por ejemplo, como un extracto, una fracción de extracto, compuesto aislado y purificado individual, fracciones de extracto combinadas o un compuesto preparado sintéticamente. El término "ingrediente de cacao" se refiere a un material que contiene sólidos de cacao derivados de plumines de cacao, libres de cáscara, tales como licor de chocolate y sólidos de cacao parcial o totalmente desgrasados (por ejemplo, torta o polvo). La extracción y purificación pueden llevarse a cabo como se describe en la patente U.S. n.º s 5.554.645 y 6.670.390 de Romanczyk y col., y las patentes U.S. n.º 6.627.232 de Hammerstone y col.

Los flavanoles y/o procianidinas de cacao pueden proporcionarse en la composición de la invención, mediante ingredientes de cacao que contienen estos compuestos o por inclusión de chocolate, que puede ser leche, dulce y semidulce, y preferentemente chocolate negro y chocolate bajo en grasa. Los ingredientes de cacao se pueden preparar usando procedimientos tradicionales de procesamiento de cacao, pero preferentemente se preparan usando el procedimiento descrito en la patente U.S. n.º 6.015.913 de Kealey y col. Como alternativa, para aumentar el nivel de polifenoles de cacao, se pueden usar licor de chocolate y sólidos de cacao preparados a partir de granos de cacao con un factor de fermentación de 275 o menor. Estos ingredientes tienen un contenido de polifenoles de cacao que es mayor que el que se puede obtener usando procedimientos tradicionales de procesamiento de cacao (por ejemplo, con torrefacción) y granos completamente fermentados. El chocolate puede prepararse usando técnicas convencionales a partir de los ingredientes descritos anteriormente o usando un procedimiento mejorado para conservar polifenoles de cacao durante la fabricación del chocolate como se describe en el documento WO 99/45788 y en su homólogo U.S. la patente U.S. n.º 6.194.020. Un chocolate preparado por, al menos uno de los siguientes procedimientos no tradicionales se denomina en el presente documento "chocolate con una cantidad conservada de polifenoles de cacao": (i) preparación de los ingredientes de cacao a partir de granos de cacao poco fermentados o no fermentados; (ii) preservación del polifenol de cacao durante el procedimiento de fabricación del ingrediente de cacao; y (iii) preservación del polifenol de cacao durante el procedimiento de fabricación del chocolate. Tales procedimientos no tradicionales pueden usarse para preparar otros productos que contienen componentes de cacao (alimentos, por ejemplo bebidas, suplementos alimenticios) diseñados para contener niveles mejorados de flavanoles y/o procianidinas.

También se pueden usar procianidinas sintéticas y prepararse por procedimientos conocidos en la técnica y como se describe, por ejemplo en, la patente U.S. n.º s 6.420.572; 6.156.912; y 6.864.377.

Puede proporcionarse una cantidad diaria eficaz del compuesto de la invención en una sola porción, en el caso de un alimento o una dosificación única, en el caso de un suplemento farmacéutico o alimenticio. Por ejemplo, un producto de confitería (por ejemplo, chocolate) puede contener al menos aproximadamente 100 mg/porción (por ejemplo, 150-200, 200-400 mg/porción). (0048) El complemento alimenticio que contiene los compuestos de la invención y opcionalmente otro agente protector de la piel, puede prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica y puede comprender, por ejemplo, nutrientes, tales como fosfato dicálcico, estearato de magnesio, nitrato de calcio, vitaminas, y minerales.

Además, dentro del alcance de la invención existe un artículo de fabricación, tal como un producto envasado, que comprende la composición de la invención (por ejemplo, un alimento, un suplemento alimenticio, un producto farmacéutico) y un marcador que indica la presencia de, o un contenido mejorado de los compuestos de la invención o dirige el uso de la composición para mejorar la calidad de la piel. El producto envasado puede contener la composición y las instrucciones de uso para mejorar la calidad de la piel. La etiqueta y/o las instrucciones de uso pueden referirse a cualquiera de los procedimientos de uso descritos en esta solicitud.

La invención también se refiere a un procedimiento de fabricación de un artículo de fabricación, que comprende cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, envasando la composición para obtener un artículo de fabricación e instruir, dirigir o promover el uso de la composición/artículo de fabricación para cualquiera de los usos descritos en el presente documento. Dicha instrucción, dirección o promoción incluye publicidad.

La invención se describe además, en los siguientes ejemplos no limitativos. Se incluyen ejemplos que quedan fuera del alcance de las reivindicaciones, como las realizaciones de referencia.

## **Ejemplos**

### **Ejemplo 1: Efecto de la administración oral de cacao alto en flavanol sobre la piel**

#### **Materiales y procedimientos**

Diseño del estudio. Se incluyeron en el estudio un total de 24 voluntarios entre 18 y 65 años con piel normal y sana de tipo II de acuerdo con Fitzpatrick y Pathak (Pathak, M. A., J. Am. Acad. Dermatol, 1982, 7:285-312). Los criterios de exclusión fueron: embarazo y lactancia, tabaquismo, toma de medicación que pudiera influir en el resultado del estudio, exposición al sol o el uso de solárium, toma de suplementos vitamínicos y de dietas que comprendan un cambio en los hábitos alimenticios normales. Los voluntarios fueron asignados aleatoriamente bien al grupo de flavanol alto (FA) o bien al grupo de flavanol bajo (FB), consistiendo cada uno de los cuales en 12 voluntarios.

El grupo de FA ingirió un polvo de cacao que proporcionó 326 mg de polifenoles de cacao al día durante un período de 12 semanas. El grupo de FB ingirió un polvo de cacao equivalente que proporcionó 27 mg de polifenoles por día durante el mismo período de tiempo. El polvo se disolvió en 100 ml de agua caliente y se ingirió por la mañana con una comida. En la Tabla 1 se dan detalles adicionales sobre la composición del polvo de cacao.

5

**Tabla 1:** Composición del polvo de cacao por porción disuelta en 100 ml de agua

Parámetro (por unidad)	Producto alto en flavanol (FA)	Producto bajo en flavanol (FB)
Calorías	53 kcal	57 kcal
Grasa (total)	1,0 g	1,0 g
Ácidos grasos saturados	-	-
Colesterol	-	-
Sodio	60 mg	140 mg
Carbohidratos (total)	9,0 g	9,0 g
Fibra	4,0 g	4,0 g
Azúcares	5,0 g	5,0 g
Proteínas	5,0 g	5,0 g
Cafeína	10,6 mg	12,3 mg
Teobromina	195 mg	190 mg
Polifenoles de cacao	326 mg	27 mg
(+)-Catequina	12,7 mg	1,2 mg
(-)-Epicatequina	45,2 mg	3,9 mg

En el día 0, la semana 6 y la semana 12 se determinaron los siguientes parámetros relacionados con la fotoprotección y la salud de la piel: sensibilidad a la irradiación UV, flujo sanguíneo cutáneo, estructura y textura de la piel, hidratación de la piel y pérdida de agua transepidermica.

10

Sensibilidad a la irradiación UV. Se determinó la DEM (dosis eritematosa mínima) para cada sujeto antes del inicio del estudio. La radiación para inducir eritema (1,25 veces el DEM) se aplicó a la piel del dorso (espalda, región escapular) usando un simulador solar de luz azul (Sol 3, Hönle, Múnich, Alemania). Se midió en cada punto temporal (semana 0, 6, 12), el color de la piel antes y 24 h después de la irradiación. Se evaluó el color de la piel mediante cromametría (Minolta CR 300, Ahrensburg, Alemania) utilizando el sistema de color tridimensional (valores L, a, b) (REF). Los valores L son un parámetro para la luminosidad de la piel y los valores b (eje azul/amarillo) son indicativos de la pigmentación. Los valores a (eje rojo/verde) son una medida para el eritema y se usan para cuantificar las respuestas de la piel a la irradiación UV. La disminución de los valores a indica un efecto fotoprotector.

15

20

Flujo sanguíneo cutáneo, cantidad y saturación de oxígeno de la hemoglobina. Para la medición del flujo sanguíneo periférico y la saturación de oxígeno de la hemoglobina se aplicó el sistema de CO<sub>2</sub> (Lea Instruments, Giessen, Alemania). Las mediciones de flujo sanguíneo y velocidad se basan en el efecto Doppler; La frecuencia de la luz es desplazada por un eritrocito en movimiento dependiendo de su velocidad. La cantidad de hemoglobina y la saturación de oxígeno se determinaron espectroscópicamente. Todos los parámetros se midieron en diferentes capas de la piel (1 mm, 7-8 mm).

25

Estructura y textura de la piel. Se aplicó ultrasonido de alta frecuencia B-Scan (Frecuencia de Derma Scan C de 20 MHz, Vers. 3 Hersteller, Ort, etc.) con configuración 2D (Cortex Technology, Dinamarca) para analizar estructuras de tejido y obtener información sobre densidad de piel (pixel) y espesor (mm) (Altmeyer P, el Gammal S, Hoffmann K (eds), Ultrasonido en dermatología, 1992, Springer Verlag, Berlín, Heidelberg). Se evaluaron los contornos superficiales de la piel con el método SELS (evaluación de la superficie de la piel viva) (Visioscan, Courage & Khazaka Electronics, Colonia, Alemania) en un área de 15 x 17 mm. Se aplicaron cuatro parámetros diferentes para caracterizar la superficie de la piel: rugosidad, descamación, suavidad y arrugas.

30

35

Hidratación de la piel y pérdida de agua transepidermica. Se determinó la hidratación de la piel (ua) por corneometría (Comeometer CM 825, Courage & Khazaka Electronics, Colonia, Alemania); Se midió la pérdida de agua transepidermica (PATE, g / hxm<sup>2</sup>) usando un TEWA-Meter TM 300 (Courage & Khazaka Electronics, Colonia, Alemania) (Heinrich y col., Intern. J. Cosmet. Sci., 2003, 25:45-53, Rodrigues y col., Skin Res. Technol., 2004, 10:257-262). Estadística. Para todos los parámetros, se calcularon estadísticas descriptivas (media, desviación estándar, mínimo, cuartil inferior, mediana, cuartil superior y máximo) para todos los puntos temporales (semana 0, semana 6, semana 12). Para todos los parámetros, se calcularon las diferencias de pre-post para cada combinación de dos puntos temporales. Dentro de los dos grupos de tratamiento, se comparó cada combinación de dos puntos temporales usando la prueba de la suma de los rangos con signo de Wilcoxon.

40

45

Las diferencias pre-post de los dos grupos de tratamiento se compararon usando la prueba de la suma de los rangos con signo de Wilcoxon.

**Resultados**

Los polvos de cacao usados en el grupo de flavanol alto y bajo eran comparables con respecto a sus constituyentes, excepto para el contenido en polifenoles (véase la Tabla 1 anterior). En el grupo de FA, se ingirió una dosis diaria de 326 mg de polifenoles totales, mientras que solo se proporcionaron 27 mg de polifenoles totales con el polvo de cacao en el grupo de FB. Las dosis diarias de (-)-epicatequina y (+)-catequina fueron de 45,2 mg y 12,7 mg, respectivamente, en el grupo de FA y 3,9 mg y 1,2 mg en el grupo de FB.

Fotoprotección. La protección de los flavanoles de cacao de las respuestas cutáneas inducidas por los rayos UV (eritema), se midió como una disminución del enrojecimiento después de la exposición de áreas de piel seleccionadas a 1,25 DEM. El enrojecimiento después de la exposición a los rayos UV se determinó por cromametría. Los valores a de cromametría, 24 h después de la irradiación y la diferencia entre los valores a de cromametría después y antes de la irradiación (valor A-a) se tomaron como una medida de respuesta de la piel a los rayos UV (Tabla 2). En el grupo de flavanol alto, los valores de A-a determinados 24 h después de la irradiación son aproximadamente 50 % y 70 % más bajos después de 6 y 12 semanas, respectivamente, respectivamente, que al comienzo del estudio, estadísticamente significativos de acuerdo con la prueba de la suma de los rangos con signo de Wilcoxon. No se observaron cambios significativos en 24 h de los valores a y de los valores A-a en el grupo de flavanol bajo durante el tratamiento de 12 semanas. Por lo tanto, el consumo de un polvo de cacao rico en flavanoles proporciona fotoprotección, pero el polvo de cacao bajo en flavanoles no lo hace.

**Tabla 2:** valores a cromamétricos de la piel en el día 0 y en la semana 6 y en la semana 12 del estudio; la disminución de los valores a, 24 h después de la irradiación y los valores Δ-a, indican un efecto fotoprotector.

Valor a	Tiempo (semanas)		
	0	6	12
<i>Grupo de flavanol alto (n=12)</i>			
Antes de la irradiación	7,7 ± 2,2	8,2 ± 2,0	7,9 ± 1,9
24 h después de la irradiación	12,5 ± 1,8	10,5 ± 2,1*	9,4 ± 1,8*
valorΔ-a	4,8	2,3*	1,5*
<i>Grupo de flavanol bajo (n=12)</i>			
Antes de la irradiación	7,4 ± 1,9	8,0 ± 1,6	7,4 ± 2,2
24 h después de la irradiación	11,1 ± 2,7	11,2 ± 2,8	11,9 ± 2,8
valorΔ-a	3,7	3,2	4,5

\*significativamente diferente de la semana 0; p < 0,05

Flujo sanguíneo cutáneo. Después de la suplementación con el polvo de cacao de FA, se observó un aumento en el flujo sanguíneo en tejidos cutáneos (1 mm) y subcutáneos (7-8 mm) (Tabla 3). En comparación con el valor inicial, el flujo sanguíneo periférico aumentó aproximadamente 2 veces (1 mm) y 1,4 veces (7-8 mm) después de 12 semanas de tratamiento. No se encontró ningún cambio en el flujo sanguíneo en el grupo de FB. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa comparando los valores de 6 semanas y 12 semanas a favor del grupo de FA. Dado que la velocidad de flujo sanguíneo no se vio afectada en ninguno de los dos grupos, se sugiere que el efecto se debe a una vasodilatación de los vasos periféricos. No hubo cambios significativos en el contenido de hemoglobina.

**Tabla 3:** Flujo sanguíneo periférico en la piel (capa de 1 y 7-8 mm).

	Tiempo (semanas)		
	0	6	12
<i>Grupo de flavanol alto (n=12)</i>			
Flujo sanguíneo relativo para 1 mm (ua)	16 ± 7	24 ± 12*	32 ± 16*
Velocidad de flujo sanguíneo para 1 mm (ua)	21 ± 13	20 ± 13	22 ± 9
Flujo sanguíneo relativo para 7-8 mm (ua)	133 ± 57	155 ± 61*	183 ± 66*

	Tiempo (semanas)		
	0	6	12
	<i>Grupo de flavanol alto (n=12)</i>		
Velocidad de flujo sanguíneo para 7-8 mm (ua)	35 ± 17	34 ± 16	43 ± 17
	<i>Grupo de flavanol bajo (n=12)</i>		
Flujo sanguíneo relativo para 1 mm (ua)	17 ± 9	17 ± 6	16 ± 6
Velocidad de flujo sanguíneo para 1 mm (ua)	17 ± 7	15 ± 4	14 ± 5
Flujo sanguíneo relativo para 7-8 mm (ua)	144 ± 45	134 ± 50	131 ± 47
Velocidad de flujo sanguíneo para 7-8 mm (ua)	30 ± 9	27 ± 11	27 ± 9

\*significativamente diferente de la semana 0; p < 0.05; ua = unidades arbitrarias

5 Estructura y textura de la piel. Tras la suplementación con cacao en polvo de FA, se observó un aumento moderado pero estadísticamente significativo en la densidad y en el espesor de la piel (Tabla 4). No se encontró ningún cambio en el grupo de FB, para ninguno de los dos parámetros. Usando el método SELS, se midió una disminución estadísticamente significativa en la rugosidad de la piel en el grupo de FA, mientras que no se encontró ningún cambio en el grupo de FB. Sin embargo, la descamación se redujo en ambos grupos durante la intervención. No se observaron cambios en los parámetros de suavidad y arrugas SELS, en ningún grupo de intervención. La hidratación de la piel aumentó significativamente durante la suplementación con cacao de FA, mientras que no se vio afectada en el grupo de FB (Tabla 4). La pérdida de agua transepidérmica disminuyó significativamente en el grupo de FA comparando los valores iniciales con los medidos en las semanas 6 y 12; No se encontró ninguna diferencia en el grupo de tratamiento con polvo de cacao de FB.

**Tabla 4:** Estructura de la piel y parámetros de hidratación.

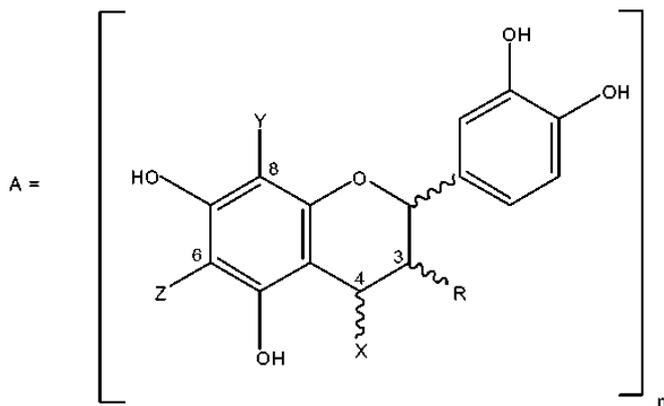
	Tiempo (semanas)		
	0	6	12
	<i>Grupo de flavanol alto (n=12)</i>		
Densidad (pixel)	10,2 ± 1,7	11,3 ± 2,1*	11,9 ± 1,6*
Espesor (mm)	1,11 ± 0,11	1,20 ± 0,14*	1,24 ± 0,13*
Rugosidad (ua)	0,27 ± 0,20	0,20 ± 0,17	0,19 ± 0,18*
Descamación (ua)	0,14 ± 0,09	0,10 ± 0,07	0,08 ± 0,06*
Suavidad (ua)	20,3 ± 1,9	20,9 ± 1,9	21,2 ± 2,5
Arrugas (ua)	42,2 ± 5,1	41,8 ± 4,1	41,8 ± 4,1
Hidratación (ua)	39 ± 4	40 ± 6	44 ± 8*
Pérdida de agua transepidérmica (gh <sup>1</sup> m <sup>-2</sup> )	8,7 ± 3,7	7,8 ± 3,5	6,3 ± 2,2*
	<i>Grupo de flavanol bajo (n=12)</i>		
Densidad (pixel)	12,5 ± 1,2	12,3 ± 1,4	12,4 ± 1,2
Espesor (mm)	1,05 ± 0,10	1,05 ± 0,10	1,04 ± 0,11
Rugosidad (ua)	0,13 ± 0,20	0,17 ± 0,17	0,15 ± 0,13
Descamación (ua)	0,18 ± 0,22	0,11 ± 0,08	0,13 ± 0,11
Suavidad (ua)	19,6 ± 3,1	20,7 ± 2,1	20,5 ± 1,9
Arrugas (ua)	44,4 ± 5,4	44,0 ± 5,1	43,7 ± 4,4
Hidratación (ua)	38 ± 5	36 ± 4	36 ± 6
Pérdida de agua transepidérmica (gh <sup>1</sup> m <sup>-2</sup> )	7,2 ± 4,2	7,4 ± 3,2	6,9 ± 2,0

\*significativamente diferente de la semana 0; p<0,05; ua = unidades arbitrarias

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento no terapéutico para mejorar la calidad de la piel en un sujeto, reduciendo la rugosidad de la piel, aumentando el espesor de la piel o aumentando la densidad de la piel, comprendiendo el procedimiento, administrar al sujeto por vía oral, una composición que comprende una cantidad eficaz de un componente de cacao en la que el componente de cacao comprende:

- (i) un compuesto seleccionado de epicatequina y catequina; o
- (ii) un compuesto que tiene la fórmula A, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:



en la que

- 15 n es un número entero de 2 a 18;  
R y X tienen cada uno estereoquímica  $\alpha$  o  $\beta$ ;  
R es OH u O-azúcar;  
los sustituyentes de C-4, C-6 y C-8 son X, Z e Y, respectivamente, y la unión de unidades monoméricas se produce en C-4, C-6 o C-8;
- 20 cuando cualquier C-4, C-6 o C-8 no está unido a otra unidad monomérica, X, Y y Z son independientemente hidrógeno o un azúcar; y  
el azúcar está opcionalmente sustituido con un resto fenólico en cualquier posición, por ejemplo, a través de un enlace éster.
- 25 2. Un procedimiento no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto es un animal veterinario.
- 3. Un procedimiento no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto es un ser humano.
- 4. Un procedimiento no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto es un alimento.
- 30 5. Un procedimiento no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el alimento es un alimento para mascotas.
- 6. Un procedimiento no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el alimento es una bebida.
- 35 7. Un procedimiento no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición es un suplemento alimenticio.
- 8. Un procedimiento no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el componente de cacao es un polvo de cacao, un extracto de cacao o un licor de cacao.
- 40 9. Un procedimiento no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es (-)-epicatequina.
- 10. Un procedimiento no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un dímero de procianidina.
- 45