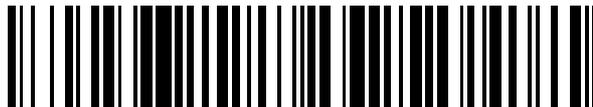


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 424**

51 Int. Cl.:

A61K 8/9789 (2007.01)

A61K 8/37 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

A61K 8/36 (2006.01)

A61K 8/99 (2007.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A23L 33/105 (2006.01)

A23L 33/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2011 PCT/EP2011/060765**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12000960**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2011 E 11730933 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2588071**

54 Título: **Uso de ácido chicórico y derivados para aclarar y/o blanquear el tono de la piel**

30 Prioridad:

30.06.2010 EP 10167866

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

11.02.2020

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (50.0%)
Entre-deux-Villes
1800 Vevey, CH y
L'ORÉAL (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GUITARD, MARJORIE;
BEL RHLID, RACHID;
MOODYCLIFFE, ANGUS y
DIONISI, FABIOLA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 741 424 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

Uso de ácido chicórico y derivados para aclarar y/o blanquear el tono de la piel

5 La presente invención se refiere en general al campo de los suplementos alimenticios para fines cosméticos. Más específicamente, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un ingrediente que contenga ácido chicórico y/o derivados para aclarar y/o blanquear el tono de la piel. En particular, la presente invención tiene como objetivo mejorar el tono de la piel, así como proporcionar un agente para aclarar o blanquear la piel.

10 Antecedentes de la invención

El color de la piel se determina principalmente por la cantidad y el tipo de melanina, un pigmento marrón presente en la piel. Cantidades más bajas de melanina dan como resultado un color de piel más claro, mientras que cantidades más elevadas producen un color de piel más oscuro. Además, la hiperpigmentación de la piel está provocada por la sobreexpresión o la acumulación de melanina en la piel. Como consecuencia, la ruta involucrada en la producción de melanina ha sido el objetivo de muchos inhibidores para reducir los niveles producidos. Una de las principales enzimas involucradas en la ruta de la melanina es la tirosinasa.

15 La síntesis de melanina es un proceso producido bajo control hormonal, que incluye los péptidos hormona estimulante de melanocitos (MSH) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que se producen a partir del precursor proopiomelanocortina. Este se estimula mediante daños en el ADN que están provocados también por radiaciones UVB.

20 Por lo tanto, la exposición al sol a lo largo del tiempo puede inducir muchas reacciones bioquímicas en la piel, que producen quemaduras solares y bronceado, por ejemplo. Otras consecuencias de la exposición al sol se acumulan a lo largo del tiempo. Estos cambios pueden tener como consecuencia el desarrollo de manchas de edad y la creación de un tono de piel moteado desigual. Desafortunadamente, muchos de los productos disponibles comercialmente en el mercado actual o presentan solo una eficacia marginal o contienen agentes activos que son inestables y pierden su potencia cuando se incorporan en una fórmula final.

25 La capacidad de modificar la expresión del contenido de pigmento en la piel, promover un tono de piel uniforme o aclarar el tono de la piel, es muy deseable en la sociedad actual. Muchas personas desean modificar el tono de su piel, para reducir las manchas de envejecimiento, etc., o por razones puramente cosméticas.

30 Como resultado, los intentos para desarrollar composiciones eficaces se han centrado en agentes que inhiben la actividad de la tirosinasa. Por ejemplo, se ha propuesto una diversidad de inhibidores de la tirosinasa, tales como hidroquinona, vitamina C, cisteína, ácido kójico, arbutina y glutatión, entre otros, en composiciones de uso tópico. Además, se han sugerido una diversidad de composiciones dermatológicas para mejorar el aspecto de trastornos pigmentarios tales como el observado en melasma, pecas, vitíligo, piebaldismo, fenilcetonuria y similares, y/o para fines cosméticos.

35 Además, el uso de composiciones blanqueadoras de la piel está ampliamente expandido. No obstante, o bien destruyen la melanina o bien inhiben su formación. Muchas de estas contienen productos químicos agresivos, tales como peróxidos, ácidos o formaldehído, o materiales tiolados. Los tratamientos menos rigurosos presentan otras desventajas.

40 Se ha sugerido la utilización de retinoides de uso tópico y de corticosteroides de uso tópico como agentes hipopigmentantes, al igual que el tratamiento con láser y las exfoliaciones químicas, pero estos no alcanzan las respuestas deseables.

45 Otras composiciones sugirieron la utilización en la piel de materiales naturales, que en algunos casos se han utilizado durante siglos en Asia o Europa para blanquear la piel y zonas de la piel, o mejorar el aspecto de la piel clara. Estos incluyen el uso de limón, naranja, pepino, ginkgo, algarroba, fruto de la rosa, geranio, canela, mejorana dulce, romero, etc.

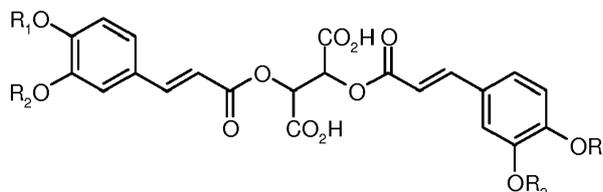
50 Para combatir los trastornos relacionados con un pigmento anormal o para aclarar el tono de la piel se han propuesto diversos compuestos que, cuando se aplican por vía tópica a la piel, son capaces de reducir la actividad de la tirosinasa y, en consecuencia, limitar la producción de melanina. Desafortunadamente, los tratamientos actualmente disponibles no son del todo satisfactorios, en particular con respecto a los efectos secundarios que frecuentemente está asociados con los mismos, tales como efectos secundarios irritantes con determinados agentes de uso tópico.

55 Por lo tanto, sería muy deseable poseer preparaciones alternativas que no tengan las desventajas de las descritas en la técnica anterior. En particular, sería muy deseable desarrollar composiciones cosméticas nutricionales para su administración por vía oral que tengan una estabilidad y una eficacia mejoradas para promover un tono de piel uniforme o para aclarar el tono de la piel.

El objeto de la presente invención es satisfacer estas necesidades.

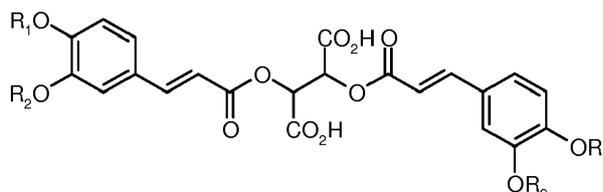
Sumario

5 Los presentes inventores pudieron lograr el objetivo de aclarar y/o blanquear el tono de la piel proporcionando una composición de suplemento alimenticio que comprende al menos un ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados de ácido chicórico que tienen la fórmula:



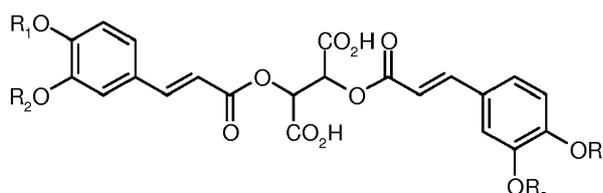
10 en la que R₁, R₂, R₃ y/o R₄ son idénticos o difieren entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en: H, CH₃, alquilo C₁-C₃, arilo, acilo C₁-C₃, aminoácidos, monosacáridos, disacáridos u oligosacáridos.

15 Por lo tanto, según un primer objeto, la presente invención se refiere al uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados del mismo como agente activo para blanquear o aclarar el tono de la piel; en el que dichos derivados de ácido chicórico tienen la fórmula:



20 en la que R₁, R₂, R₃ y/o R₄ son idénticos o difieren entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en: H, CH₃, alquilo C₁-C₃, arilo, acilo C₁-C₃, aminoácidos, monosacáridos, disacáridos u oligosacáridos.

25 La presente invención también se refiere a un procedimiento cosmético para aclarar y/o blanquear el tono de la piel, que comprende al menos una etapa de administración, a un individuo, de una cantidad eficaz de achicoria o un extracto de la misma, en el que dicha achicoria o extracto de la misma contiene ácido chicórico o derivados de ácido chicórico que tienen la fórmula:



30 en la que R₁, R₂, R₃ y/o R₄ son idénticos o difieren entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en: H, CH₃, alquilo C₁-C₃, arilo, acilo C₁-C₃, aminoácidos, monosacáridos, disacáridos u oligosacáridos.

35 El presente documento describe también un uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados como agente activo para tratar y/o prevenir trastornos de pigmentación de la piel. Dichos trastornos de la piel son en particular los debidos a la edad o a factores ambientales (por ejemplo, UV), tales como las manchas de edad. También pueden ser trastornos de la piel que se observan en melasma, pecas, vitíligo, piebaldismo, fenilcetonuria y similares.

40 Los presentes inventores han descubierto que el ácido chicórico y derivados suprimen eficazmente la formación de melanina, la melanogénesis, a pesar del hecho de que los extractos muestran poca o ninguna inhibición de la actividad de la tirosinasa. Este resultado es sorprendente e inesperado, considerando el papel fundamental de la tirosinasa en la melanogénesis y el enfoque de los intentos de desarrollo en la técnica para inhibir esta enzima.

Para los fines de la presente invención, se entiende que el término "piel" significa la piel de la cara o del cuerpo.

45 Para los fines de la presente invención, se entiende que la expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para obtener el efecto esperado.

Para los fines de la presente invención, se entiende que el término "prevenir" significa el hecho de reducir el riesgo de aparición de la manifestación del trastorno en cuestión.

El presente documento describe también el uso cosmético del ingrediente mencionado anteriormente, como agente activo para tratar y/o prevenir las imperfecciones del pigmento de la piel. Como resultado, el cutis se vuelve más brillante y homogéneo, sin zonas de discromía o de sequedad.

Los presentes inventores también han descubierto que el ingrediente según la invención mejora adicionalmente la hidratación y/o la función de barrera cutánea.

Un uso según la presente invención también puede comprender el uso de al menos un ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente activo para mejorar adicionalmente la hidratación de la piel o el envejecimiento de la piel, en particular tal como se describe a continuación.

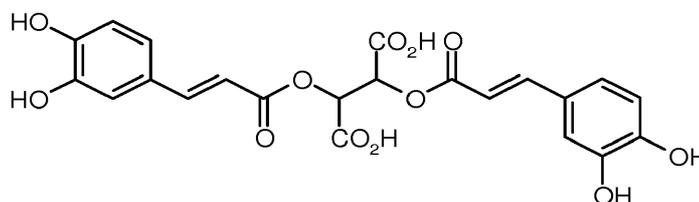
El presente documento describe también un procedimiento, en particular un procedimiento cosmético, para tratar y/o prevenir las imperfecciones del tono de la piel y trastornos asociados con la hiperpigmentación, en particular trastornos estéticos, en un individuo, que comprende al menos una etapa de administración, a dicho individuo, de al menos un ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados según la invención.

Las composiciones adecuadas para la presente invención son administrables por vía oral. Esto tiene la ventaja de actuar globalmente sobre toda la piel, en sus capas profundas (dermis, hipodermis), por medio de un modo de administración rápido y relativamente no restrictivo. Específicamente, los metabolitos y otros nutrientes activos se distribuyen en particular dentro de la matriz dérmica por medio del torrente sanguíneo. La administración por vía oral también tiene la ventaja de un modo de administración rápido y relativamente no restrictivo.

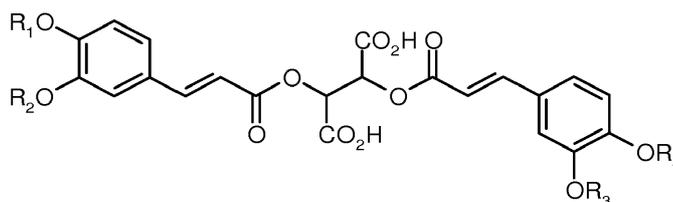
Descripción detallada

Ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados

El ácido chicórico es

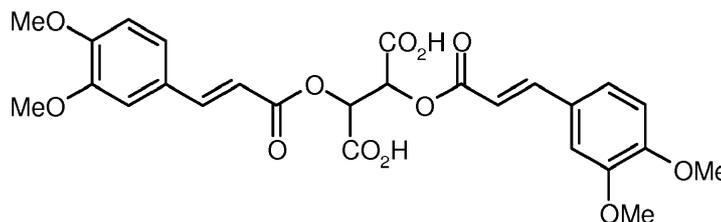


y derivados del ácido chicórico, en el contexto de la invención, son



en los que R₁, R₂, R₃ y/o R₄ pueden ser idénticos o pueden diferir entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en H; CH₃; alquilo C₁-C₃; arilo, tal como fenilo, bencilo, tolilo, o-xililalquilo; acilo C₁-C₃; aminoácidos; mono-, di- u oligosacáridos. Los oligosacáridos contienen entre dos y nueve unidades de monosacáridos. R₁, R₂, R₃ y R₄ pueden ser idénticos y/o pueden diferir entre sí.

Un derivado típico del ácido chicórico es, por ejemplo, el compuesto siguiente:



El ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados del mismo puede ser cualquier ingrediente que contenga ácido chicórico y/o derivados del mismo, ya sea de forma natural o en forma añadida, pero es preferentemente un

producto alimenticio natural tal como lechuga, achicoria, diente de león, uva, orujo de uva; o combinaciones o extractos de los mismos.

5 En una forma de realización preferida, el material vegetal se encuentra en forma de achicoria o un extracto de la misma. El extracto de achicoria puede producirse a partir de cualquier parte adecuada del material vegetal que incluye, por ejemplo, la raíz, la pulpa, similares o combinaciones de los mismos.

10 También son extractos adecuados de achicoria para los fines de la presente invención extractos que están disponibles comercialmente, tales como por ejemplo Leroux MS55 (disponible comercialmente de Leroux SAS, Francia).

15 En una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, los extractos adecuados de achicoria pueden prepararse mediante cualquier medio conocido en la técnica, por ejemplo, mediante extracción con vapor, extracción con disolvente, destilación, prensado o trituración.

20 Para facilitar la manipulación, el material vegetal se encuentra preferentemente en forma seca o triturada o en polvo. Tal como se describe a continuación, los procesos utilizan achicoria seca triturada y/o extractos de la misma. Sin embargo, debe entenderse que puede utilizarse cualquier material vegetal adecuado en cualquier forma adecuada y añadirse al producto según la presente invención.

25 El extracto se procesa de forma que su sabor puede mejorarse. Por ejemplo, los sabores amargos que se asocian normalmente con materiales vegetales, tales como la achicoria, se pueden eliminar mediante el procesamiento de la planta para dar un extracto. El extracto también se puede preparar de forma que la cantidad de agente bioactivo en el producto de extracto final se pueda controlar tal como se desee.

30 Deberá apreciarse que el material vegetal puede procesarse para formar un extracto de una diversidad de formas diferentes y adecuadas. En general, el material vegetal, tal como la raíz de achicoria, se muele, se pulveriza o se proporciona en cualquier forma adecuada. El material vegetal puede procesarse posteriormente en una serie de etapas diferentes para producir el extracto producto. En una forma de realización, se realiza un procedimiento de desengrasado en el material vegetal para producir un extracto que se obtiene a partir de las grasas eliminadas del material vegetal. El proceso de desengrasado se puede realizar en cualesquiera condiciones adecuadas del proceso de desengrasado con cualquier tipo y cualquier cantidad de disolventes adecuados, incluido, por ejemplo, el hexano.

35 En una forma de realización, el extracto resultante del procedimiento de desengrasado puede procesarse adicionalmente mediante hidrólisis ácida para producir otro tipo de extracto vegetal que pueda añadirse a la composición nutricional de la presente invención. El procedimiento de hidrólisis ácida se puede realizar en cualesquiera condiciones de proceso adecuada con cualquier tipo y cualquier cantidad de disolventes adecuados, incluido, por ejemplo, el acetato de etilo.

40 En una forma de realización, el extracto obtenido mediante el procedimiento de desengrasado puede procesarse adicionalmente por medio de un procedimiento de extracción con disolvente. La extracción con disolvente se puede llevar a cabo en cualesquiera condiciones de proceso adecuadas y en presencia de cualquier cantidad y cualquier tipo de disolvente adecuados. En una forma de realización, el disolvente incluye una solución de metanol ("MeOH") y agua mezclada en una relación de volumen de 1:1. La solución resultante del procedimiento de extracción con disolvente se puede procesar adicionalmente mediante evaporación del disolvente en condiciones adecuadas para producir otro extracto. Alternativamente, la solución resultante puede tratarse con un agente adsorbente, tal como polivinilpolipirrolidona o similar, para atrapar polifenoles. El tratamiento con agente adsorbente se puede llevar a cabo en cualesquiera condiciones de proceso adecuadas.

50 La cantidad de ácido chicórico y/o la fuente natural del mismo en el producto dependerá de varios factores, tales como la naturaleza del extracto, la condición de la planta, la edad, la condición y el tamaño de la persona o animal que se desea tratar, la frecuencia, el producto que se administrará y/o el tipo específico de trastorno o daño de la piel que se va a tratar o a prevenir o el efecto cosmético deseado.

55 Los presentes inventores han descubierto que la eficacia de la achicoria o un extracto de la misma según la presente invención generalmente depende de la dosis y sigue una curva de dosis-respuesta. Si, en general, se desean prevenir trastornos o daños leves en la piel y el producto se usa con frecuencia, bastarán pequeñas cantidades de achicoria o un extracto de la misma para lograr el efecto deseado. Si se va a tratar un trastorno grave del pigmento de la piel, serán más apropiadas grandes cantidades de achicoria o un extracto de la misma, aunque también pequeñas cantidades producirán un efecto.

60 En general, se prefiere que el ingrediente esté enriquecido en ácido chicórico y/o derivados del mismo. Por ejemplo, el ingrediente y/o la composición pueden comprender ácido chicórico y/o derivados del mismo en una cantidad en el intervalo del 0,001-99,99% en peso en peso seco, preferentemente del 0,1-50% en peso en peso seco, de la forma más preferida del 0,1-10% en peso en peso seco. El ingrediente y/o la composición pueden comprender la bacteria acidoláctica capaz de hidrolizar el ácido chicórico y/o sus derivados para generar ácido tartárico y/o cafeico en una

cantidad en el intervalo del 0,001-99,99% en peso en peso seco, preferentemente del 0,1-50% en peso en peso seco, de la forma más preferida del 0,1-10% en peso en peso seco.

5 En general, se prefiere que el producto contenga achicoria o un extracto de la misma en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 g/l a 10 g/l, preferentemente en el intervalo de 0,5 g/l a 3 g/l de producto. Si la cantidad total de producto no se puede medir en litros, se prefiere que el producto contenga achicoria o un extracto de la misma en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 g/kg a 10 g/kg, preferentemente en el intervalo de 0,5 g/kg a 3 g/kg de producto. Preferentemente, el producto contiene achicoria o un extracto de la misma en una dosis diaria de 0,01 g-100 g, preferentemente de 0,25 g-10 g.

10 Las composiciones adecuadas para la invención pueden estar presentes en cualquiera de las formas galénicas habitualmente disponibles para el procedimiento de administración seleccionado.

15 *Composiciones de uso oral*

Las composiciones adecuadas para la invención pueden encontrarse en cualquiera de las formas galénicas normalmente disponibles para el procedimiento de administración seleccionado. El vehículo puede ser de naturaleza diversa dependiendo del tipo de composición en cuestión.

20 En particular, la achicoria o extracto de la misma puede incorporarse en cualquier forma de suplemento alimenticio.

25 Por ejemplo, puede estar presente en cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, comprimidos, comprimidos recubiertos con azúcar, píldoras, pastas o pastillas, gomas o soluciones o emulsiones bebibles, un jarabe o un gel. Dicho suplemento también podría incluir un edulcorante, un estabilizante, un antioxidante, un aditivo, un agente saborizante y/o un colorante. La formulación del mismo se lleva a cabo por medio de los procedimientos habituales para producir comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas de gel, geles, hidrogeles para liberación controlada, emulsiones, comprimidos o cápsulas.

30 *Uso*

35 Los productos adecuados para la invención pueden utilizarse eficazmente para tratar o prevenir trastornos de la pigmentación de la piel o aclarar estéticamente el tono de la piel, por ejemplo disminuyendo la producción de melanina. De hecho, se ha demostrado que los extractos de ácido chicórico y de achicoria disminuyen *in vitro* la síntesis de melanina (ejemplo 1, figura 1). La producción de tirosinasa también disminuyó, pero de forma limitada (figura 2), lo que sugiere que la disminución de la melanina no se debió a la inhibición de la tirosinasa sino a mecanismos que actúan anteriormente o posteriormente a esta enzima.

40 Los ingredientes según la presente invención presentan también un efecto positivo en el fortalecimiento de la barrera cutánea y en el mantenimiento de la hidratación de la piel.

Como consecuencia, las imperfecciones del pigmento se reducen, la tez se vuelve más brillante y más homogénea, sin zonas de discromía o de sequedad.

45 Por lo tanto, el presente documento también describe el uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados como agente activo para tratar y/o prevenir trastornos de la pigmentación de la piel, en particular aquellos debidos a la edad o a factores ambientales tales como UV.

50 La presente invención también se refiere al uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados de ácido chicórico, según la invención, como agente activo para blanquear o aclarar el tono de la piel, lo que es particularmente deseable para la población asiática.

55 Un uso según la presente invención también puede comprender el uso de al menos un ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente activo para mejorar adicionalmente la hidratación de la piel o el envejecimiento de la piel, en particular tal como se describe a continuación.

60 En el presente documento se describe también un procedimiento, en particular un procedimiento cosmético, para tratar y/o prevenir imperfecciones del tono de la piel y/o trastornos asociados con la hiperpigmentación, en particular trastornos estéticos, en un individuo, que comprende al menos una etapa de administración, a dicho individuo, de al menos un ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados de ácido chicórico.

65 El procedimiento de tratamiento cosmético de la invención puede llevarse a cabo, en particular, administrando por vía oral al menos una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene ácido chicórico y/o derivados según la invención. La administración oral comprende ingerir, en una o más ingestas, una composición de uso oral tal como se ha definido anteriormente.

Esta puede comprender una sola administración. Según otra forma realización, la administración se repite, por ejemplo, de 2 a 3 veces al día, durante un día o más, y generalmente durante un período mantenido de al menos 4, o incluso de 1 a 15 semanas.

- 5 Además, se pueden contemplar combinaciones de tratamiento con, opcionalmente, formas de uso oral o tópico para complementar o reforzar la actividad de los ingredientes tal como se define en la invención.

10 Por lo tanto, un tratamiento por vía tópica u oral con una composición que contiene achicoria o un extracto de la misma adecuado para la invención, combinado con una composición de uso oral o tópico que contiene opcionalmente otro ingrediente activo, en particular un microorganismo probiótico, u otros probióticos en forma viva, muerta o semi-activa o un agente hidratante o antienvjecimiento podría configurarse como un kit. Los ingredientes se mezclan, antes de formularse, en el orden y en condiciones determinadas fácilmente por los expertos en la técnica.

15 Los ingredientes se mezclan, antes de formularse, en el orden y en condiciones determinadas fácilmente por los expertos en la técnica.

20 Otras ventajas y características de la presente invención son evidentes a partir de los ejemplos y las figuras siguientes. Los ejemplos siguientes se presentan a modo de ilustración no limitante del campo de la invención. En estos ejemplos, a menos que se indique lo contrario, los porcentajes son porcentajes en peso y los intervalos de valores escritos en la forma "entre ... y ..." incluyen los límites superior e inferior especificados.

Figuras

25 Figura 1: Producción de melanina por melanocitos murinos pretratados con ácido chicórico o extracto de achicoria frente a controles (positivo/negativo).

30 Figura 2: Producción de tirosinasa por melanocitos murinos pretratados con ácido chicórico o extracto de achicoria frente a controles (positivo/negativo).

Figura 3: Síntesis de filagrina por queratinocitos epidérmicos primarios humanos pretratados con ácido chicórico o extracto de achicoria frente a controles (positivo/negativo).

EJEMPLOS

35

Ejemplo 1 : Efecto de ácido chicórico y de extracto de achicoria sobre la pigmentación de la piel

40 Para evaluar el posible efecto beneficioso de los ingredientes para la despigmentación o la propigmentación de la piel utilizamos un cultivo 2D de melanocitos murinos (B16) y realizamos 2 ensayos: 1) evaluación de la producción de melanina y 2) evaluación de la producción de tirosinasa.

1. Las condiciones del cultivo celular.

45 Las células B16 se cultivaron en DMEM con 1 g/l de glucosa sin rojo de fenol suplementado con un 10% de suero de ternera fetal, en una cámara humidificada a 37 °C y que contenía un 5% de CO₂.

2. La producción de melanina por la línea celular B16 de melanocitos murinos.

50 Las células se incubaron con los ingredientes seleccionados o las referencias de ensayo (ácido kójico a 400 µg/ml) durante 72 horas, en presencia o ausencia de NDP-MSH, un análogo de MSH.

La cantidad total de melanina (extracelular e intracelular) se evaluó mediante la medición de la densidad óptica a 405 nm de cada muestra frente a los patrones de melanina en presencia o en ausencia de NDP-MSH.

3. La producción de tirosinasa por la línea celular B16 de melanocitos murinos.

55 Las células se incubaron con los ingredientes seleccionados o las referencias de ensayo (ácido kójico a 400 µg/ml) durante 48 horas. La producción de tirosinasa se evaluó mediante inmunomarcado.

60 Ingredientes:

Hemos sometido a ensayo dos extractos de achicoria MS-55 (concentré MS-55 LEROUX) y MS-70 (pâte MS-70 LEROUX) y ácido chicórico. Las concentraciones sometidas a ensayo se muestran en la tabla 1 siguiente.

Ingrediente	Mayor concentración no citotóxica. en HDF (mg/ml)	Mayor concentración no citotóxica. en HPEK (mg/ml)	Concentración sometida a ensayo en HDF (mg/ml)	Concentración sometida a ensayo en HPEK (mg/ml)
MS55 10 mg/ml en NaPO ₄ 10 mM pH 7,0	10	10	0,4	10
Acido chicórico 10 mM, es decir 4,74 mg/ml	0,2 mM	0,2 mM	0,2 mM	0,04 mM
MS70 10 mg/ml en NaPO ₄ 10 mM pH 7,0	2	10	0,4	10

Resultados

5 Los resultados se expresan en porcentaje relativo al control. La referencia de ensayo (ácido kójico) indujo, tal como se esperaba, una disminución en la producción de melanina. La figura 1 muestra la producción de melanina por los melanocitos B16 tratados durante 72 horas con los ingredientes seleccionados.

10 Se demostró que el extracto de achicoria MS-55 disminuye *in vitro* la producción de melanina en un 60% (figura 1), mientras que el ácido chicórico disminuyó la producción de melanina en un 90%. La producción de tirosinasa también disminuyó con estos ingredientes, pero en un grado limitado (menos del 20% tanto para MS-55 como para el ácido chicórico, figura 2), lo que sugiere que la disminución de la melanina no se debió a la inhibición de la tirosinasa sino a mecanismos que actúan anteriormente o posteriormente a esta enzima.

15 Ejemplo 2: Efecto del ácido chicórico y el extracto de achicoria sobre la función de barrera cutánea y la hidratación de la piel

20 El posible efecto beneficioso de los extractos del ejemplo 1 sobre la función de la barrera cutánea y la hidratación de la piel se evaluó mediante el uso de un cultivo 2D de queratinocitos epidérmicos primarios humanos y se evaluó la síntesis de filagrina.

Las condiciones del cultivo celular.

25 Los queratinocitos epidérmicos humanos se cultivaron en medio de queratinocitos-SFM de control, en una cámara humidificada a 37 °C y que contenía el 5% de CO₂.

La síntesis de filagrina por los queratinocitos epidérmicos humanos.

30 Las células se incubaron con los ingredientes seleccionados o las referencias de ensayo (CaCl₂ a 1,5 mM) durante 144 horas. La producción de filagrina se evaluó mediante inmunomarcado.

Resultados

35 Los resultados se muestran en la figura 3. El pretratamiento de las células con extractos de achicoria MS-55, MS-70 y ácido chicórico produjo un aumento de filagrina que sugiere que estos extractos podrían fortalecer la barrera cutánea (figura 3). Una barrera cutánea más fuerte garantiza una mejor protección del cuerpo contra el medio ambiente y el ataque de los patógenos. También limita la pérdida de agua a través de la epidermis, asegurando así una hidratación adecuada de la piel.

40 Ejemplo 3: barra de polvo

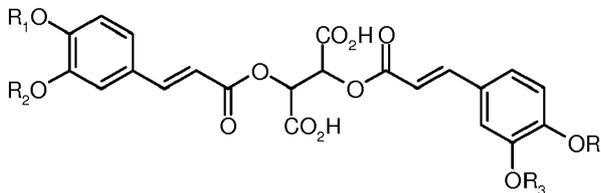
Ingredientes	Cantidad
Ingrediente activo	
extracto de achicoria MS-55	8 g
Excipiente	
Maltodextrina	qs 30 g
Goma xantana	0,8 mg
Benzoato de sodio	0,2 mg

Se puede tomar una barra por día.

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene ácido chicórico o derivados del mismo en un suplemento alimenticio oral, teniendo dichos derivados de ácido chicórico la fórmula:

5



en la que R₁, R₂, R₃ y/o R₄ son idénticos o difieren entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en: H, CH₃, alquilo C₁-C₃, arilo, acilo C₁-C₃, aminoácidos, monosacáridos, disacáridos u oligosacáridos;

10

como agente activo para aclarar y/o blanquear el tono de la piel.

2. Uso cosmético según la reivindicación 1, en el que el extracto se puede obtener mediante extracción con un disolvente a partir de material de la planta de achicoria, en particular mediante una extracción con agua o una extracción con alcohol/agua, por ejemplo mediante una extracción con etanol/agua.

15

3. Uso cosmético según la reivindicación 1 o 2, en el que el ingrediente que contiene ácido chicórico es un producto alimenticio natural tal como lechuga, achicoria, diente de león, uva, orujo de uva; o combinaciones o extractos de los mismos.

20

4. Uso cosmético según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el ingrediente que contiene ácido chicórico es achicoria o un extracto de la misma en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 g/l a 10 g/l, preferentemente en el intervalo de 0,5 g/l a 3 g/l.

25

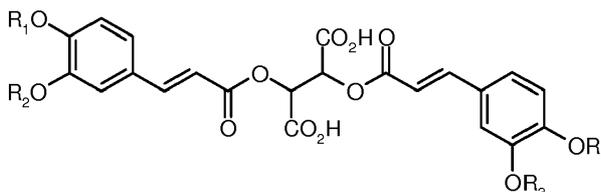
5. Uso cosmético según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el ingrediente que contiene ácido chicórico es achicoria o un extracto de la misma en una dosis diaria de 0,01 g-100 g, preferentemente 0,25 g-10 g.

30

6. Uso cosmético según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el complemento alimenticio comprende además al menos un tipo de microorganismos de grado alimentario, en particular probióticos, en forma muerta, viva o semi-activa.

7. Procedimiento cosmético para aclarar y/o blanquear el tono de la piel, que comprende al menos una etapa de administración, a un individuo, de una cantidad eficaz de achicoria o un extracto de la misma, en el que dicha achicoria o extracto de la misma contiene ácido chicórico o derivados de ácido chicórico que tienen la fórmula:

35



en la que R₁, R₂, R₃ y/o R₄ son idénticos o difieren entre sí y se seleccionan del grupo que consiste en: H, CH₃, alquilo C₁-C₃, arilo, acilo C₁-C₃, aminoácidos, monosacáridos, disacáridos u oligosacáridos.

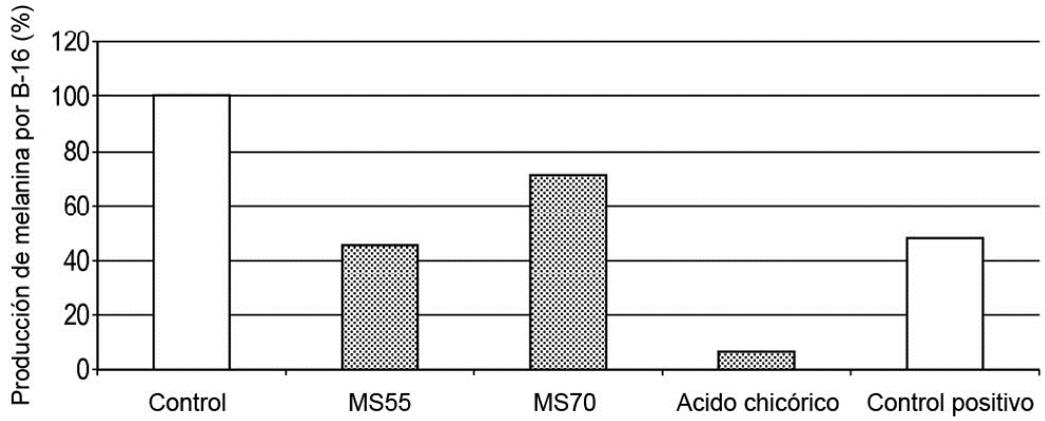


FIG. 1

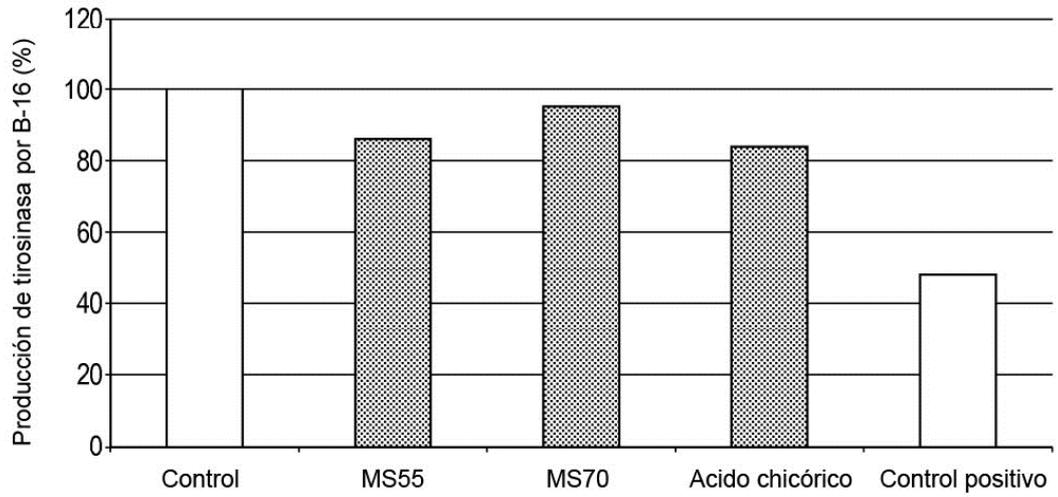


FIG. 2

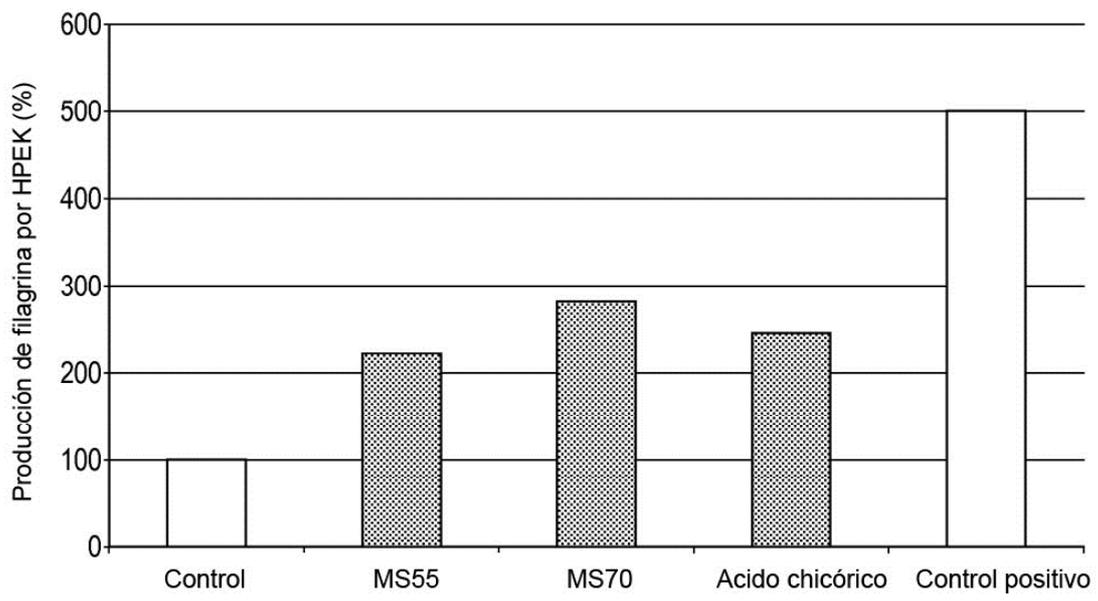


FIG. 3