



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT**  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 719 024 A2**

(51) Int. Cl.: **A61K 8/97** (2017.01)  
**A61Q 19/02** (2006.01)

**Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 001100/2022

(71) Anmelder:  
GIVAUDAN SA, Chemin de la Parfumerie 5  
1214 Vernier (CH)

(22) Anmeldedatum: 22.09.2022

(72) Erfinder:  
Amandine Scandolera, 08190 Sault-Saint-Remy (FR)  
Marie Meunier, 51400 Les Petites Loges (FR)  
Morgane de Tollenaere, 51100 Reims (FR)  
Romain Reynaud, 31400 Toulouse (FR)

(43) Anmeldung veröffentlicht: 14.04.2023

(30) Priorität: 01.10.2021 GB 2114132.0  
18.11.2021 GB 2116645.9

(74) Vertreter:  
Givaudan SA, Global Patents Grafenastrasse 7  
6300 Zug (CH)

(54) **Verwendung eines Guarana Extraktes zur Hautaufhellung.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines Guarana-Extraktes zur Hautaufhellung.

**Beschreibung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Hautaufhellung

[0002] Menschen streben es häufig an, sich etwas Gutes zu tun, wobei sie den Wunsch haben, ein gesundes Leben zu führen. Unter anderem streben es die Menschen zu diesem Zwecke an, ihre Körperoberflächen zu pflegen, z.B. die Haut und die Kopfhaut, einschließlich des Haars und der Mundhöhle. Zu den Nutzwirkungen, welche die Menschen anstreben, gehören eine gesunde und nicht von Infektionen betroffene Haut, ein gleichmäßiger Teint, eine angemessene Feuchtigkeitsversorgung, eine Hemmung der Alterung, eine Hautaufhellung sowie Schutz vor der ultravioletten Strahlung, welche Bestandteil des Sonnenlichts ist.

[0003] Die Haut stellt die am weitesten außenliegende Schicht des menschlichen Körpers dar, weshalb sie oftmals Faktoren wie Umweltschadstoffen, Staub, Schmutz, Hitze, Feuchtigkeit und der ultravioletten Strahlung des Sonnenlichts ausgesetzt ist. Wiewohl die Haut den Körper vor diesen Faktoren schützt, läuft sie auch Gefahr, unerwünschte Auswirkungen zu erfahren, wie sie durch einen oder mehrere dieser Faktoren verursacht werden können. Beispielsweise soll eine übermäßige Einwirkung von ultravioletter Strahlung, wie sie im Sonnenlicht enthalten ist, mit Zuständen wie Hautbräunung, Hautflecken, Hyperpigmentierung, Sommersprossen oder Melasma in Verbindung stehen, wobei diese beispielsweise zu ungleichmäßigen Hautfärbungen führen können, wie sie von einigen Verbrauchern als unerwünscht empfunden werden.

[0004] Daher neigen einige Menschen dazu, sich zumindest einigen dieser Faktoren so wenig wie möglich auszusetzen. In einigen Fällen kann es sich indes als schwierig und manchmal als unmöglich erweisen, die Einwirkung von Faktoren wie etwa Sonnenlicht zu vermeiden. Folglich sind diese Menschen weiterhin einem oder mehreren dieser Faktoren ausgesetzt.

[0005] Aus derartigen Gründen neigen die Menschen dazu, verschiedenartige topische Zusammensetzungen zu verwenden, z.B. Sonnenschutz-Zusammensetzungen, hautaufhellende Zusammensetzungen, feuchtigkeitsspendende Zusammensetzungen und alterungshemmende Zusammensetzungen. Derartige topische Zusammensetzungen haben zumindest einen gewissen Nutzen für die Haut, indem sie z.B. vor den unerwünschten Auswirkungen schützen, wie sie durch die übermäßige Einwirkung der im Sonnenlicht enthaltenen UV-Strahlung verursacht werden, eine Hautaufhellung bewirken und eine nützliche feuchtigkeitsspendende Wirkung ausüben.

[0006] Viele dieser Nutzwirkungen können von einem oder mehreren Wirkbestandteilen (Wirkstoffen) bereitgestellt werden, welche in einer topischen Zusammensetzung enthalten sind. Zum Beispiel ist in der US 4,096,240 offenbart, dass das Niacinamid, welches in einer topischen Zusammensetzung enthalten ist, eine Hautaufhellung bereitstellt. Es wird berichtet, dass ein Wirkstoff wie Vitamin C mehrere Nutzwirkungen hat, wobei dazu seine Verwendung als Antioxidans, als entzündungshemmendes Mittel und depigmentierendes Mittel gehört (Telang 2013, Indian Dermatol Online J 4(2): 143-146). Hydroquinone and picolinamide are reported to be effective in treating melasma (Mohammad et al, 2014, Biosciences Biotechnology Research Asia 11 (2): 1047-1050).

[0007] Darüber hinaus werden Extrakte, die aus Pflanzen der Gattung *Camellia*, z.B. *Camellia sinensis* (*C. sinensis*), gewonnen werden, ebenfalls als Wirkstoffe verwendet. *C. sinensis* var. *sinensis* und *C. sinensis* var. *assamica* stellen Sorten von *C. sinensis* dar, die weithin bekannt sind. Beispielsweise sind in der WO13060710 (Unilever) ein Grüntee-Extrakt und ein Schwarztee-Extrakt von *C. sinensis* offenbart, die mit einer Hautaufhellung in Verbindung zu bringen sind. Die Gallussäure, welche in Tee-Extrakten enthalten ist, soll bei Fibroblasten, die UVB ausgesetzt sind, und Nacktmäusen mit einer Regulierung der lichtbedingten Hautalterung in Verbindung stehen (Flwang et al., 2014, Phytotherapy Research, 28, 1778-1788). Eine Gelformulierung, der Gallussäure beigefügt ist, soll oxidativen Stress der Haut bekämpfen (Monterio e silva et al; Polymers 2017, 9, 391).

[0008] Obgleich es verschiedenartige Wirkstoffe gibt, welche die eine oder andere Nutzwirkung gemäß den obigen Ausführungen bereitstellen, neigen die Menschen dazu, nach natürlicheren Alternativen zu suchen.

[0009] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, ein wirksames hautaufhellendes Mittel aus einer natürlichen Quelle bereitzustellen.

[0010] Überraschenderweise ist gegenwärtig entdeckt worden, dass Guarana-Extrakt eine Hautaufhellung bewirken kann.

[0011] Daher betrifft die vorliegende Erfindung, in einem ersten Aspekt, die Verwendung eines Guarana-Extraktes zur Hautaufhellung.

[0012] In einem zweiten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Aufhellung der menschlichen Haut, welches den Schritt des topischen Aufbringens eines Guarana-Extraktes auf die Haut umfasst.

[0013] Überraschenderweise ist weiterhin entdeckt worden, dass der Guarana-Extrakt eine Verringerung der Zellmigration bewirken kann, sodass er sich zur Behandlung trockener Schuppen auf der Kopfhaut eignet.

[0014] Daher betrifft die vorliegende Erfindung, in einem dritten Aspekt, die Verwendung eines Guarana-Extraktes zur Verringerung trockener Schuppen auf der Kopfhaut.

[0015] In einem vierten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Verringerung trockener Schuppen auf der Kopfhaut, wobei es den Schritt des topischen Aufbringens eines Guarana-Extraktes auf die Kopfhaut umfasst.

- [0016] Überraschenderweise ist weiterhin entdeckt worden, dass der Guarana-Extrakt weiterhin die Freisetzung von MMP-1 hemmt, sodass er sich dafür eignet, die schädliche Wirkung der lichtbedingten Alterung zu verhüten.
- [0017] Daher betrifft die vorliegende Erfindung, in einem fünften Aspekt, die Verwendung eines Guarana-Extraktes zur Verhütung der lichtbedingten Alterung.
- [0018] In einem sechsten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Verhütung der lichtbedingten Alterung, wobei es den Schritt des topischen Aufbringens eines Guarana-Extrakts auf die Haut, die Kopfhaut und/oder das Haar umfasst.
- [0019] Darüber hinaus wurde weiterhin festgestellt, dass der Guarana-Extrakt die Haarfaser stärkt und daher in Haarpflegezusammensetzungen verwendet werden kann.
- [0020] Die vorliegende Erfindung wird nachstehend ausführlicher beschrieben.
- [0021] In der gesamten Offenbarung ist der Begriff „umfassend“ derart aufzufassen, dass er „beinhaltend“ aber nicht notwendigerweise „bestehend aus“ oder „zusammengesetzt aus“ bedeutet. Anders ausgedrückt, sind die aufgelisteten Schritte oder Optionen nicht unbedingt erschöpfend.
- [0022] Vorbehaltlich anderslautender Angaben sind die vorliegend verwendeten Mengen als Gewichtsprozentanteil, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, angegeben und werden als „Gew.-%“ abgekürzt.
- [0023] Die Verwendung jedweder und sämtlicher Beispiele, oder beispielgebender Formulierungen, z.B. „wie etwa“, wie sie vorliegend bereitgestellt werden, ist derart auszufassen, dass sie lediglich zur besseren Erklärung der Erfindung dient und den Schutzbereich der anderweitig beanspruchten Erfindung keineswegs einschränkt.
- [0024] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung sind kosmetisch, d.h. nicht-therapeutisch.
- [0025] In einem ersten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung eines Guarana-Extraktes zur Hautaufhellung.
- [0026] Überraschenderweise ist entdeckt worden, dass Guarana-Extrakt eine nennenswerte weißmachende Wirkung hat, wie in einem in-vitro-Modell der gemeinsamen Kultur (Keratinozyten und Melanozyten; siehe Beispiel 2 unten) anhand einer signifikanten Verringerung der Melaninproduktion bestätigt wurde.
- [0027] Darüber hinaus wurde festgestellt, dass der Guarana-Extrakt auf signifikante Weise die Migration von Keratinozyten hemmt, was die Wirksamkeit bei der Pflege der Kopfhaut zur Verringerung trockener Schuppen belegt (siehe Beispiel 3 unten).
- [0028] Darüber hinaus wurde festgestellt, dass der Guarana-Extrakt auf signifikante Weise die Freisetzung von MMP-1 hemmt, was die Wirksamkeit bei der Pflege von Haut, Kopfhaut und Haar zur Verhütung schädlicher Auswirkungen der lichtbedingten Alterung belegt (siehe Beispiel 5 unten).
- [0029] Somit kann der Guarana-Extrakt zur Pflege von Haut, Kopfhaut und Haar verwendet werden.
- [0030] Die Verwendung der vorliegenden Erfindung ist nicht-therapeutisch.
- [0031] Guarana (*Paullinia cupana*) ist eine Kletterpflanze aus der Familie der Sapindaceae, die aus dem Amazonasbecken stammt und insbesondere in Brasilien häufig vorkommt. Guarana hat große Blätter sowie Trauben von Blüten, wobei es in erster Linie aufgrund der Samen seiner Frucht bekannt ist, die ungefähr die Größe einer Kaffeebohne haben.
- [0032] Guarana ist für seinen Gehalt an Xanthinen bekannt, wie etwa Koffein, einer guten Energiequelle, welche die Aufmerksamkeit erhöht und Müdigkeit bekämpft, und es ist ein ausgezeichnete Stimmungsaufheller, weshalb Guarana-Extrakt oftmals als anregendes Mittel in Energydrinks verwendet wird.
- [0033] Gemäß der Biological Magnetic Resonance Data Bank handelt es sich bei dem Guarantin (besser unter der Bezeichnung Koffein bekannt), welches in Guarana vorkommt, um das gleiche Koffein, wie es aus anderen Quellen wie Kaffee, Tee und Mate gewonnen wird. Natürliche Koffeinquellen enthalten stark neben Koffein schwankende Mischungen anderer Xanthin-Alkaloide, wobei dazu die herzstimulierenden Mittel Theophyllin, Theobromin und weitere Substanzen wie etwa Polyphenole gehören, welche unlösliche Komplexe mit Koffein bilden können. In Guarana kommen als natürliche Phenole hauptsächlich (+)-Catechin und (-)-Epicatechin vor.
- [0034] Guarana-Extrakt wird typischerweise hergestellt, indem Guarana-Samen zu Pulver verarbeitet werden. Guarana-Samen werden nach der Entfernung des Fruchtfleisches vom Samen gesammelt und in der Sonne getrocknet. Anschließend werden die Guarana-Samen vermahlen und geröstet, um ein Pulver zu erhalten. Zum Beispiel kann der Produktionsprozess einen oder mehrere der folgenden Schritte umfassen: Mahlen, Extraktion (z.B. mit Wasser), Filtration, Aufkonzentrieren, Einfrieren, Auftauen, Zusatz eines Trägerstoffs (z.B. Maltodextrin), Zusatz eines Lösungsmittels (z.B. Wasser), Filtration, Wärmebehandlung, Trocknen und/oder Sieben.
- [0035] Guarana-Extrakt kann von mehreren Zulieferern im Handel bezogen werden, wobei dazu beispielsweise Naturex, Centroflora und Givaudan gehören. Für die vorliegende Erfindung ist RitualEssenz, Brazilian Guarana Extract von Givaudan besonders gut geeignet.
- [0036] Vorzugsweise ist der Guarana-Extrakt aus kontrolliert biologischem Anbau und/oder IBD-zertifiziert.

**[0037]** Gemäß einer Ausführungsform enthält der Guarana-Extrakt mindestens 4 % an Methylxanthinen, berechnet als Koffein, insbesondere mindestens 5 % und mit dem stärksten Vorzug mindestens 6 %, zum Beispiel ungefähr 4,5 %, ungefähr 5,5 %, ungefähr 6,5 %, ungefähr 7,0 %, ungefähr 7,5 %, ungefähr 8,0 %, ungefähr 8,5 %, ungefähr 9,0 %, ungefähr 9,5 %, ungefähr 10 %, ungefähr 11 % oder ungefähr 12 %. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält der Guarana-Extrakt ungefähr 6 % an Methylxanthinen, berechnet als Koffein, wie beispielsweise an RitualEssenz, Brazilian Guarana Extract.

**[0038]** Der Gehalt an Methylxanthinen (Koffein) kann beispielsweise mittels einer (HPLC)-UV-Messung bestimmt werden.

**[0039]** Typischerweise wird der Guarana-Extrakt topisch auf die Haut aufgebracht. Dadurch wird es ermöglicht, den kosmetischen Wirkstoff unmittelbar auf die Stelle aufzubringen, die dessen bedarf, was zu optimalen Ergebnissen führt.

**[0040]** Möglicherweise kann die Haut mit Wasser gespült werden, nachdem der Guarana-Extrakt aufgebracht wurde.

**[0041]** Gemäß einer Ausführungsform ist der Guarana-Extrakt Bestandteil einer kosmetischen Zusammensetzung.

**[0042]** Kosmetische Zusammensetzungen umfassen typischerweise einen kosmetisch unbedenklichen Trägerstoff sowie einen oder mehrere kosmetische Wirkstoffe.

**[0043]** Daher wird im Rahmen der Verwendung gemäß der Erfindung, gemäß einer Ausführungsform, eine kosmetische Zusammensetzung topisch auf die Haut aufgebracht, insbesondere eine kosmetische Zusammensetzung, welche den Guarana-Extrakt und einen kosmetisch unbedenklichen Trägerstoff umfasst.

**[0044]** Der kosmetisch unbedenkliche Trägerstoff kann in der kosmetischen Zusammensetzung in einer Menge von ungefähr 5 Gew.-% bis 99,9 Gew.-%, vorzugsweise von ungefähr 10 Gew.-% bis ungefähr 95 Gew.-%, insbesondere von ungefähr 15 Gew.-% bis ungefähr 90 Gew.-%, stärker bevorzugt von ungefähr 20 Gew.-% bis ungefähr 80 Gew.-%, noch stärker bevorzugt von ungefähr 25 Gew.-% bis ungefähr 75 Gew.-% und wiederum stärker bevorzugt von ungefähr 30 Gew.-% bis ungefähr 70 Gew.-% vorliegen.

**[0045]** Kosmetisch unbedenkliche Trägerstoffe sind innerhalb des Fachgebietes bekannt. Zu den Beispielen gehören unter anderem Wasser und wasserlösliche Trägerstoffe wie beispielsweise Maltodextrin und Glycerin.

**[0046]** Gemäß einer Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung einen kosmetisch unbedenklichen Trägerstoff, der Wasser beinhaltet.

**[0047]** Die kosmetische Zusammensetzung umfasst den Guarana-Extrakt in einer Menge, die bewirkt, dass die angestrebte Wirkung erzielt wird.

**[0048]** Gemäß einer Ausführungsform umfasst die kosmetische Zusammensetzung ungefähr 0,01 % bis ungefähr 1,00 % des Guarana-Extraktes, insbesondere ungefähr 0,01 % bis ungefähr 0,10 % und mit dem größten Vorzug ungefähr 0,02 % bis ungefähr 0,05 %.

**[0049]** Die kosmetische Zusammensetzung, welche gemäß der Erfindung verwendet wird, kann einen oder mehrere kosmetische Wirkstoffe zusätzlich zu dem Guarana-Extrakt umfassen. Beispielsweise kann die kosmetische Zusammensetzung ein weiteres hautaufhellendes Mittel, ein wasserspendendes und/oder feuchtigkeitsspendendes Mittel, ein UV-Schutzmittel, ein Alterungsschutzmittel und/oder ein linderndes Mittel umfassen.

**[0050]** Gemäß einer Ausführungsform umfasst die kosmetische Zusammensetzung zusätzlich zu dem Guarana-Extrakt ein oder mehrere hautaufhellende Mittel.

**[0051]** Zu den Beispielen für hautaufhellende Mittel, die als zusätzliches hautaufhellendes Mittel verwendet werden können, gehören Niacinamid, 12-Hydroxystearinsäure, Resorcin, Phenylethylresorcin, 4-alkylsubstituierte Resorcin-Verbindungen, Glutathion-Vorläufersubstanzen, Vitamin B6, Vitamin C, Vitamin A, Koffein, Gallussäure und deren Derivate, Galardin, Adapalen, Aloe-Extrakt, Salbei-Extrakt, Ingwer-Extrakt, Ammoniumlactat, Arbutin, Azelainsäure, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Citratester, Desoxyarbutin, 1,3-Diphenylpropan-Derivative, 2,5-Dihydroxybenzoesäure und deren Derivative, 2-(4-Acetoxyphenyl)-1,3-dithian, 2-(4-Hydroxyphenyl)-1,3-dithian, Ellagsäure, Glucopyranosyl-1-ascorbat, Gluconsäure, Glykolsäure, 4-Hydroxy-5-methyl-3[2H]-furanon, 4-Hydroxyanisol und dessen Derivative, 4-Hydroxybenzoesäure-Derivat, Hydroxycaprylsäure, Inositolascorbat, Milchsäure, Zitronenextrakt, Linolsäure, Magnesiumascorbylphosphat, 5-Octanoylsalicylsäure, Salicylsäure, 3,4,5-Trihydroxybenzyl-derivate, Acetylglucosamin, Pitera-Extrakt, Symwhite, Calciumpantothenat (Melano-block), Seppiwhite, Soja-Extrakt (Bowman-Birk-Hemmstoff) und deren Mischungen. Wenn 12-Hydroxystearinsäure in der Zusammensetzung verwendet wird, erfolgt ihre Verwendung als zusätzliches hautaufhellendes Mittel und nicht als Fettsäure.

**[0052]** Ein zusätzliches hautaufhellendes Mittel kann der kosmetischen Zusammensetzung vorzugsweise in einer Menge von ungefähr 0,001 Gew.-% bis ungefähr 15 Gew.-%, insbesondere von ungefähr 0,01 Gew.-% bis ungefähr 10 Gew.-%, stärker bevorzugt von ungefähr 0,1 Gew.-% bis ungefähr 5 Gew.-%, noch stärker bevorzugt von ungefähr 0,5 Gew.-% bis ungefähr 3 Gew.-% beigefügt werden, in der Zusammensetzung.

**[0053]** Gemäß einer Ausführungsform umfasst die kosmetische Zusammensetzung weiterhin organische UVA-Sonnenschutzmittel, welche UVA-Strahlung absorbieren und verhindern, dass diese eine Oberfläche erreicht, z.B. die Haut eines Anwenders.

**[0054]** Zu den Beispielen für organische UVA-Sonnenschutzmittel, die in der Zusammensetzung verwendet werden können, gehören eine Dibenzoylmethanverbindung, Bisdisulizol-Dinatrium (im Handel erhältlich als Neo Heliopan® AP), Diethylaminohydroxybenzoylhexylbenzoat (im Handel erhältlich als Uvinul® A Plus), Ecamsul (im Handel erhältlich als Mexoryl SX) und Methylanthranilat.

**[0055]** Organische UVA-Sonnenschutzmittel können der kosmetischen Zusammensetzung in einer Menge von ungefähr 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, insbesondere von ungefähr 0,5 Gew.-% bis ungefähr 7 Gew.-%, stärker bevorzugt von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 5 Gew.-%, noch stärker bevorzugt von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 3,5 Gew.-%, wiederum stärker bevorzugt von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 3 Gew.-%, erneut stärker bevorzugt ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 2,5 Gew.-%, beigefügt werden.

**[0056]** Gemäß einer Ausführungsform umfasst die kosmetische Zusammensetzung weiterhin organische UVB-Sonnenschutzmittel, welche UVB-Strahlung absorbieren und verhindern, dass diese eine Oberfläche erreicht, z.B. die Haut eines Anwenders.

**[0057]** Zu den Beispielen für organische UVB-Sonnenschutzmittel, die in der Zusammensetzung verwendet werden können, gehören Verbindungen aus der Klasse von Zimtsäure, Salicylsäure, Diphenylacrylsäure und deren Derivaten. Zu den Beispielen für derartige Verbindungen gehören 2-Ethylhexylsalicylat (im Handel erhältlich als Octisalate<sub>2</sub>), 3,3,5-Trimethylcyclohexyl-2-hydroxybenzoat (im Handel erhältlich als Homosalate<sub>2</sub>), Ethylhexylmethoxycinnamat (im Handel erhältlich als NeoHeliopan® AV), 2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylat (OCR; im Handel erhältlich als Octocrylene<sub>2</sub>), 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (im Handel erhältlich als Oxybenzone<sub>2</sub>), 2-Ethylhexyl-4-methoxycinnamat (MCX; im Handel erhältlich als Parsol MCX<sub>2</sub>) und deren Mischungen.

**[0058]** Organische UVB-Sonnenschutzmittel können der kosmetischen Zusammensetzung in einer Menge von ungefähr 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, insbesondere von ungefähr 0,5 Gew.-% bis ungefähr 7 Gew.-%, stärker bevorzugt von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 5 Gew.-%, noch stärker bevorzugt ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 3,5 Gew.-%, wiederum stärker bevorzugt von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 3 Gew.-%, erneut stärker bevorzugt ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 2,5 Gew.-%, beigefügt werden.

**[0059]** Gemäß einer Ausführungsform kann die kosmetische Zusammensetzung weiterhin anorganische Sonnenblocker umfassen.

**[0060]** Zu den Beispielen für anorganische Sonnenblocker, welche in der Zusammensetzung verwendet werden können, gehören Zinkoxid (ZnO), Eisenoxid, Siliciumdioxid wie etwa pyrogenes Siliciumdioxid, oder Titandioxid (TiO<sub>2</sub>).

**[0061]** Anorganische Sonnenblocker können der kosmetischen Zusammensetzung in einer Menge von ungefähr 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, insbesondere von ungefähr 0,5 Gew.-% bis ungefähr 7 Gew.-%, stärker bevorzugt von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 5 Gew.-%, noch stärker bevorzugt von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 3,5 Gew.-%, wiederum stärker bevorzugt von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 3 Gew.-%, erneut stärker bevorzugt von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 2,5 Gew.-%, beigefügt werden.

**[0062]** Somit umfasst die kosmetische Zusammensetzung, gemäß einer Ausführungsform, einen oder mehrere weitere kosmetische Wirkstoffe, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche aus weiteren aufhellenden Mitteln, wasserspendenden Mitteln, feuchtigkeitsspendenden Mitteln und/oder Alterungsschutzmitteln besteht.

**[0063]** Zusätzlich oder alternativ dazu kann die kosmetische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung weiterhin andere Pflanzenextrakte umfassen, beispielsweise einen Extrakt von Cranberrys, Hibiskus, Acerola, Ingwer, Lakritz, Granatapfel, Lotus, Rosenwurz und/oder Schisandra.

**[0064]** Der kosmetische Wirkstoff kann weiterhin einen oder mehrere Zusatzstoffe umfassen.

**[0065]** Gemäß einer Ausführungsform kann die kosmetische Zusammensetzung weiterhin eine Fettsäure umfassen.

**[0066]** Wenn Fettsäuren in einer Zusammensetzung gemeinsam mit einer Seife vorliegen, bewirken sie in rasches Einziehen, d.h. wenn eine Zusammensetzung auf die menschliche Haut aufgebracht wird, zieht sie in die Haut ein, ohne nennenswerte Streifen der Zusammensetzung zu hinterlassen.

**[0067]** Vorzugsweise können Fettsäuren, welche in der Zusammensetzung vorliegen können, aus den Fettsäuren ausgewählt sein, die 10 bis 30, insbesondere 12 bis 25, stärker bevorzugt 14 bis 20, noch stärker bevorzugt 16 bis 18 Kohlenstoffatome haben. Zu den Beispielen für Fettsäuren, die in der Zusammensetzung verwendet werden können, gehören Pelargonsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Arachidinsäure, Behensäure, Erucasäure und deren Mischungen.

**[0068]** Gemäß einer Ausführungsform kann die kosmetische Zusammensetzung weiterhin Seife umfassen.

**[0069]** Wenn Seife in Kombination mit einer Fettsäure in der Zusammensetzung vorliegt, bewirkt sie ein rasches Einziehen.

**[0070]** Seife wird vorzugsweise hergestellt, indem Fettsäuren, welche in der Zusammensetzung vorliegen, in-situ neutralisiert werden. Somit hat die Seife vorzugsweise eine Kohlenstoffkettenlänge, welche der Kettenlänge der Fettsäure in der Zusammensetzung entspricht. Die Seife bildet sich ausgehend von der Fettsäure durch den Einsatz von Alkalimetall-

hydroxiden, z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid. Von diesen beiden wird Kaliumhydroxid stärker bevorzugt. Somit handelt es sich bei der Seife vorzugsweise um eine Kaliumseife (Kaliumsalz der Fettsäure).

**[0071]** Vorzugsweise umfasst die kosmetische Zusammensetzung von ungefähr 0,1 Gew.-% bis ungefähr 10 Gew.-%, insbesondere von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 8 Gew.-%, stärker bevorzugt von ungefähr 2 Gew.-% bis ungefähr 7 Gew.-%, noch stärker bevorzugt von ungefähr 3 Gew.-% bis ungefähr 6 Gew.-% an Seife.

**[0072]** Gemäß einer Ausführungsform umfasst die kosmetische Zusammensetzung weiterhin ein Tensid, insbesondere ein nichtionisches Tensid mit einem HLB-Wert im Bereich von 9 bis 20, vorzugsweise 10 bis 19, insbesondere 12 bis 18, stärker bevorzugt 13 bis 17, und wiederum vorzugsweise 15 bis 17. Der HLB-Wert wird unter Anwendung der Griffin-Methode berechnet, wobei  $HLB = 20 \times M_h / M$ , wobei  $M_h$  die Molmasse des hydrophilen Abschnitts des Moleküls ist und  $M$  die Molmasse des Moleküls insgesamt ist, sodass ein Wert auf einer willkürlichen Skala von 0 bis 20 erhalten wird. Typische Werte für verschiedenartige Tenside sind unten angegeben.

Ein Wert <10: fettlöslich (wasserunlöslich)

Ein Wert > 10: wasserlöslich

Ein Wert von 4 bis 8 zeigt einen Schaumverhüter an

Ein Wert von 7 bis 11 zeigt einen W/O-Emulgator (Wasser-in-Öl) an

Ein Wert von 12 bis 16 zeigt einen Öl-in-Wasser-Emulgator an

Ein Wert von 11 bis 14 zeigt ein Netzmittel an

Ein Wert von 12 bis 15 ist für Detergenzien typisch

Ein Wert von 16 bis 20 zeigt einen Löslichkeitsvermittler oder ein hydrotropes Mittel an

**[0073]** Vorzugsweise ist das nichtionische Tensid, welches einen HLB-Wert im Bereich von 9 bis 20 hat, aus den Fettalkoholethoxylaten, den Alkylphenylethoxylaten, den Polyethylenoxid-Sorbitan-Alkylestern und deren Mischungen ausgewählt. Vorzugsweise handelt es sich bei den nichtionischen Tensiden um solche mit mindestens 9 Alkylenoxidgruppen, vorzugsweise mindestens 9 Ethylenoxidgruppen.

**[0074]** Vorzugsweise umfasst die Zusammensetzung von ungefähr 0,5 Gew.-% bis ungefähr 5 Gew.-%, insbesondere von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 4 Gew.-%, stärker bevorzugt von ungefähr 2 Gew.-% bis ungefähr 3 Gew.-% an nichtionischem Tensid mit einem HLB-Wert im Bereich von 9 bis 20.

**[0075]** Gemäß einer Ausführungsform kann die kosmetische Zusammensetzung weiterhin ein Polymer umfassen. Das Polymer wirkt als Verdicker in der Zusammensetzung und verbessert die sensorischen Eigenschaften der Zusammensetzung. Das Polymer ist vorzugsweise aus den folgenden Klassen ausgewählt:

- Acrylat/R-Methacrylat-Copolymer z.B. Acrylate/Steareth-20-methacrylat-Copolymer (im Handel erhältlich als Aculyne<sub>2</sub> 22) und Acrylate/Beheneth-25-methacrylat-Copolymer (im Handel erhältlich als Aculyne<sub>2</sub> 28);
- Acrylat/R-Methacrylat-Crosspolymer z.B. Acrylate/Steareth-20-Methacrylat-Crosspolymer (im Handel erhältlich als Aculyne<sub>2</sub> 88);
- Acrylate-Copolymer (im Handel erhältlich als Aculyne<sub>2</sub> 33);
- Acrylate/R-Alkylacrylat-Crosspolymer z.B. Acrylate/C10-C30-Alkylacrylat-Crosspolymer (im Handel erhältlich als Pemulen<sub>2</sub> TR-2);
- Copolymer von Ammoniumacryloyldimethyltaurat mit Vinylpyrrolidon (im Handel erhältlich als Aristoflex® AVC);
- Copolymer von Natriumacryloyldimethyltaurat mit Vinylpyrrolidon (im Handel erhältlich als Aristoflex® AVS); und
- Crosspolymer von Acryloyldimethyltaurat mit R-Alkylacrylat und Methacrylat z.B. Ammoniumacryloyldimethyltaurat/Beheneth-25-methacrylat-Crosspolymer (im Handel erhältlich als Aristoflex® HMB und Aristoflex® BLV).

**[0076]** Vorzugsweise umfasst die Zusammensetzung von ungefähr 0,1 Gew.-% bis ungefähr 5 Gew.-%, insbesondere von ungefähr 0,5 Gew.-% bis ungefähr 4,5 Gew.-%, stärker bevorzugt von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 4 Gew.-%, noch stärker bevorzugt von ungefähr 1,5 Gew.-% bis ungefähr 3,5 Gew.-%, erneut stärker bevorzugt von ungefähr 2 Gew.-% bis ungefähr 3 Gew.-%, an Polymer.

**[0077]** Gemäß einer Ausführungsform umfasst die kosmetische Zusammensetzung weiterhin ein Emollient.

**[0078]** Zu den Beispielen für Emollientien, welche in der Zusammensetzung verwendet werden können, gehören Stearylalkohol, Glycerylmonoricinoleat, Nerzöl, Cetylalkohol, Isopropylisostearat, Isobutylpalmitat, Isocetylstearat, Oleylalkohol, Isopropyllaurat, Hexyllaurat, Decyloleat, Octadecan-2-ol, Isocetylalkohol, Eicosanylalkohol, Behenylalkohol, Cetylpalmitat, Dibutylsebacat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Butylstearat, Polyethylenglykol, Triethylenglykol, Lanolin, Kakaobutter, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Olivenöl, Palmkernfett, Rapsöl, Distelöl, Nachtkerzenöl, Sojaöl, Son-

nenblumenöl, Avocadoöl, Sesamöl, Kokosfett, Erdnussöl, Rizinusöl, acetylierte Lanolinalkohole, Vaseline, Mineralöl, Butylmyristat, Isopropylolivat, Lauryllactat, Myristyllactat, Decyloleat, Myristylmyristat.

**[0079]** Gemäß einer Ausführungsform kann die kosmetische Zusammensetzung weiterhin ein Lösungsmittel umfassen.

**[0080]** Zu den Beispielen für Lösungsmittel, die in der Zusammensetzung verwendet werden können, gehören Ethylalkohol, Isopropanol, Ethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykolmonobutylether, Diethylenglykolmonoethylether und deren Mischungen.

**[0081]** Gemäß einer Ausführungsform kann die kosmetische Zusammensetzung weiterhin ein Lösungsmittel umfassen.

**[0082]** Zu den Beispielen für Pulver, die in der Zusammensetzung verwendet werden können, gehören Kreide, Talk, Bleicherde, Kaolin, Stärke, Gummen, kolloidales Siliciumdioxid-Natriumpolyacrylat, Tetraalkyl- und/oder Trialkylarylammoniumsmektite, chemisch modifiziertes Magnesiumaluminiumsilicat, organisch modifizierter Montmorillonit-Ton, Aluminiumsilikat in Hydratform, pyrogenes Siliciumdioxid, Carboxyvinylpolymer, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylenglykolmonostearat und deren Mischungen.

**[0083]** Gemäß einer Ausführungsform umfasst die kosmetische Zusammensetzung weiterhin einen Konservierungsstoff zum Schutz vor dem Wachstum möglicherweise schädlicher Mikroorganismen.

**[0084]** Zu den Beispielen für Inhaltsstoffe, die als Konservierungsstoffe in der Zusammensetzung verwendet werden können, gehören die Alkylester der para-Hydroxybenzoesäure, Hydantoin-Derivate, Propionatsalze sowie verschiedenartige quartäre Ammoniumverbindungen. Insbesondere handelt es sich bei den Inhaltsstoffen, welche als Konservierungsstoff in der Zusammensetzung verwendet werden können, um Natriumbenzoat, Iodopropinylbutylcarbamate, Methylisothiazolinon, Iodopropinylbutylcarbamate, Phenoxyethanol, Methylparaben, Propylparaben, Imidazolidinylharnstoff, Natriumdehydroacetat, Ethylhexylglycerin, Benzylalkohol, Alkandiole. Bei den Alkandiolen, welche sich zur Verwendung als Konservierungsstoffe eignen, handelt es sich um C6-C12-Alkane, die benachbart mit Hydroxylgruppen substituiert sind. Zu den erläuternden Beispielen gehören 1,2-Octandiol (Caprylylglykol), 2,3-Octandiol, 1,2-Nonandiol, 1,2-Decandiol, 1,2-Hexandiol, 3,4-Octandiol, deren Mischungen oder ähnliches, wobei Caprylylglykol typischerweise am stärksten bevorzugt wird.

**[0085]** Wenn sie in der Zusammensetzung vorliegen, werden Konservierungsstoffe in einer Menge von ungefähr 0,001 Gew.-% bis ungefähr 5 Gew.-%, insbesondere ungefähr 0,01 Gew.-% bis 3 Gew.-% und mit dem stärksten Vorzug ungefähr 0,02 Gew.-% bis ungefähr 2 Gew.-%, zugesetzt.

**[0086]** Die kosmetische Zusammensetzung kann weiterhin eine Spannbreite weiterer optionaler Inhaltsstoffe umfassen, wobei dazu Antioxidantien, Bindemittel, biologische Zusatzstoffe, Pufferungsmittel, Farbstoffe, adstringierende Mittel, Duftstoffe, Trübungsmittel, Konditionierungsmittel, schälend wirkende Mittel, pH-Regulatoren, natürliche Extrakte, das Hautempfinden beeinflussende Mittel, die Haut beruhigende Mittel sowie hautheilende Mittel gehören.

**[0087]** Die kosmetische Zusammensetzung wird vorzugsweise in Form von Zusammensetzungen formuliert, die Wasser umfassen, wie etwa einer Lotion, einer Creme, eines Gels oder eines Schaums. Insbesondere wird die Zusammensetzung in Form einer Creme oder Lotion formuliert und mit dem stärksten Vorzug in Cremeform.

**[0088]** Bei der kosmetischen Zusammensetzung kann es sich um eine Zusammensetzung für die Haut-, Kopfhaut- oder Haarpflege handeln, die beispielsweise in Form einer Lotion, einer Creme, eines Shampoos oder eines Konditionierungsmittels vorliegt.

**[0089]** Bei der kosmetischen Zusammensetzung kann es sich um eine Zusammensetzung handeln, die zum Verbleib bestimmt ist oder die abgespült wird.

**[0090]** Bei der kosmetischen Zusammensetzung handelt es sich vorzugsweise um eine Zusammensetzung, die zum Verbleib bestimmt ist.

**[0091]** Somit umfasst die Verwendung der vorliegenden Erfindung gemäß einer Ausführungsform die folgenden Schritte:

- (i) Aufbringen der kosmetischen Zusammensetzung, welche den Guarana-Extrakt umfasst, auf die Haut; und
- (ii) möglicherweise, Abspülen mit Wasser.

**[0092]** Somit stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Bereitstellung einer Hautaufhellung bereit, wobei es die Schritte des Aufbringens der kosmetischen Zusammensetzung, welche den Guarana-Extrakt umfasst, auf die Haut umfasst.

**[0093]** Dieses Verfahren umfasst möglicherweise einen zusätzlichen Schritt des zumindest teilweisen Entfernens der kosmetischen Zusammensetzung von der Haut in Form einer Zusammensetzung, die bestimmungsgemäß abgespült wird.

**[0094]** Bei der Verpackung für die kosmetische Zusammensetzung kann es sich um ein Pflaster, eine Flasche, eine Tube, einen Rollkugel-Applikator, eine mit Treibmittel betriebene Aerosolvorrichtung, einen zusammendrückenden Behälter, ein Glas mit Deckel oder um eine andere Verpackung handeln, die innerhalb des Fachgebietes wohlbekannt ist.

[0095] Der Methylxanthingehalt des Guarana-Extraktes hat sich als besonders wichtig für deren hautaufhellende Wirkung erwiesen.

[0096] Gemäß einer Ausführungsform enthält der Guarana-Extrakt mindestens 4 % an Methylxanthinen, berechnet als Koffein, insbesondere mindestens 5 % und mit dem stärksten Vorzug mindestens 6 %, zum Beispiel ungefähr 4,5 %, ungefähr 5,5 %, ungefähr 6,5 %, ungefähr 7,0 %, ungefähr 7,5 %, ungefähr 8,0 %, ungefähr 8,5 %, ungefähr 9,0 %, ungefähr 9,5 %, ungefähr 10 %, ungefähr 11 % oder ungefähr 12 %. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält der Guarana-Extrakt ungefähr 6 % an Methylxanthinen, berechnet als Koffein.

[0097] Der Gehalt an Methylxanthinen (Koffein) kann beispielsweise mittels einer (HPLC)-UV-Messung bestimmt werden.

[0098] In einem zweiten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Aufhellung der menschlichen Haut, welches den Schritt des topischen Aufbringens eines Guarana-Extraktes auf die Haut umfasst.

[0099] Möglicherweise kann die Haut nach dem Aufbringen mit Wasser gespült werden.

[0100] Das Verfahren ist kosmetisch, d.h. nicht-therapeutisch.

[0101] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung macht sich die Wirkungen und Vorteile zunutze, wie sie oben in Zusammenhang mit dem Guarana-Extrakt und dessen Verwendung beschrieben wurden.

[0102] Die Ausführungsformen, welche oben im Zusammenhang mit der Verwendung des Guarana-Extraktes zur Hautaufhellung beschrieben sind, finden, einschließlich sämtlicher Beispiele, auch bei dem Verfahren der vorliegenden Erfindung Anwendung.

[0103] Gemäß einer Ausführungsform wird eine kosmetische Zusammensetzung, welche den Guarana-Extrakt und einen kosmetisch unbedenklichen Trägerstoff umfasst, topisch auf die Haut aufgebracht.

[0104] Gemäß einer Ausführungsform umfasst die kosmetische Zusammensetzung ungefähr 0,01 % bis ungefähr 1,00 % des Guarana-Extraktes, insbesondere ungefähr 0,01 % bis ungefähr 0,10 % und mit dem größten Vorzug ungefähr 0,02 % bis ungefähr 0,05 %.

[0105] Gemäß einer Ausführungsform umfasst die kosmetische Zusammensetzung einen oder mehrere weitere kosmetische Wirkstoffe, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche aus weiteren aufhellenden Mitteln, wasserspendenden Mitteln, feuchtigkeitsspendenden Mitteln und/oder Alterungsschutzmitteln besteht.

[0106] Zusätzlich oder alternativ dazu kann die kosmetische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung weiterhin andere Pflanzenextrakte umfassen, beispielsweise einen Extrakt von Cranberrys, Hibiskus, Acerola, Ingwer, Lakritz, Granatapfel, Lotus, Rosenwurz und/oder Schisandra.

[0107] Gemäß einer Ausführungsform enthält der Guarana-Extrakt mindestens 4 % an Methylxanthinen, berechnet als Koffein, insbesondere mindestens 5 % und mit dem stärksten Vorzug mindestens 6 %, zum Beispiel ungefähr 4,5 %, ungefähr 5,5 %, ungefähr 6,5 %, ungefähr 7,0 %, ungefähr 7,5 %, ungefähr 8,0 %, ungefähr 8,5 %, ungefähr 9,0 %, ungefähr 9,5 %, ungefähr 10 %, ungefähr 11 % oder ungefähr 12 %. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält der Guarana-Extrakt ungefähr 6 % an Methylxanthinen, berechnet als Koffein.

[0108] Gemäß einer Ausführungsform wird der Guarana-Extrakt mittels eines Verfahrens hergestellt, das einen oder mehrere der folgenden Schritte umfasst:

- Mahlen von Guarana-Samen
- Extraktion mit Wasser
- Filtration
- Aufkonzentrieren
- Einfrieren
- Auftauen
- Maltodextrin zusetzen
- Wasser zusetzen
- Filtration
- Wärmebehandlung
- Filtration
- Trocknen
- Sieben

[0109] Die obigen Verfahrensschritte können in der oben angegebenen Reihenfolge oder in einer abgeänderten Reihenfolge durchgeführt werden.

[0110] Anhand der folgenden nicht einschränkend wirkenden Beispiele wird die Erfindung weiter erläutert:

#### **Beispiel 1: Zusammensetzung eines Guarana-Extraktes**

[0111] RitualEssenz, Brazilian Guarana Extract wurde von Givaudan bezogen.

## CH 719 024 A2

[0112] Der Guarana-Extrakt wurde unter Verwendung von Hochleistungsflüssigchromatographie in Kombination mit UV-Detektion (HPLC-UV) und Hochleistungsflüssigchromatographie in Kombination mit Leitfähigkeits- und amperometrischer Detektion untersucht. Auf spezifischere Weise wurden der Gehalt an Methylxanthinen (berechnet als Koffeingehalt) und der Gehalt an Catechinen (berechnet als Gehalt an Procyanidin A2) mittels HPLC-UV bestimmt, wohingegen der Gehalt an organischen Säuren mittels Hochleistungsflüssigchromatographie in Kombination mit Leitfähigkeitsdetektion und der Zuckergehalt mittels Hochleistungsflüssigchromatographie in Kombination mit amperometrischer Detektion bestimmt wurden.

### Quantifizierung von Catechinen und oligomeren Proanthocyanidinen

[0113] Bei der Methode kam HPLC mit einer Umkehrphasen-(C<sub>18</sub>)-Säule und einer Detektion bei 280 nm (z.B. Agilent 1100 mit UV-VIS-Detektor) zum Einsatz. Es wurden Kalibrationskurven für Gallussäure-Monohydrat, Catechin, Epicatechin, Procyanidin A<sup>2</sup>, Procyanidin B<sub>1</sub> und Procyanidin B<sub>2</sub> erstellt.

[0114] 750 mg an Guarana-Extrakt wurden in einen 50-mL-Messkolben gegeben, mit Methanol verdünnt und 10 min. lang in ein Ultraschallbad gestellt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Volumen durch Zusatz von Methanol auf 50 mL eingestellt. Anschließend wurde die Probe unter Verwendung eines 0,45-µm-Filters filtriert und in die HPLC injiziert.

[0115] Es kamen die folgenden chromatographischen Bedingungen zur Anwendung:

- Säule: All C<sub>18</sub> 5 µm (250 × 4,6 mm)
- Säulentemperatur: 30 °C
- Flussrate: 0,9 mL/min
- Detektion: 280 nm, 8 nm Bandbreite
- Injektionsvolumen: 5 µL
- Nenndruck: 100 ± 5 bar
- Mobile Phase: A = 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> in Wasser; B = Acetonitril

Zeit (min.)	A (%)	B (%)
0	100	0
20	90	10
60	85	15
80	10	90

– Retentionszeiten:

Substanz	Zeit (± 0,5 min.)
Gallussäure	9,3 min.
Procyanidin B <sub>1</sub>	23,2 min.
Catechin	25,9 min.
Procyanidin B <sub>2</sub>	28,6 min.
Epicatechin	33,2 min.
Polymere	68,4 min.

### Quantifizierung anorganischer Anionen und organischer Säuren

[0116] Die Quantifizierung wurde auf einer Anionenaustauschersäule durchgeführt, wobei die Detektion anhand der Leitfähigkeit mit Suppression erfolgte (z.B. Dionex ICS 5000+ mit Leitfähigkeitsdetektor von Thermo Scientific). Es wurden Kalibrierkurven für Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Oxalsäure, Citronensäure sowie den Sieben-Anionen-Standard II für Dionex (Thermo scientific) erstellt.

## CH 719 024 A2

[0117] 100 mg des Guarana-Extraktes wurden in einen 100-mL-Messkolben gegeben, mit Wasser bis zur Markierung aufgefüllt und mit Ultraschall bis zur vollständigen Auflösung behandelt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Probe unter Verwendung eines 0,45- $\mu$ m-Filters filtriert und in das IC-System injiziert.

[0118] Es kamen die folgenden chromatographischen Bedingungen zur Anwendung:

- Säule: Dionex IonPack AS11-HC-4  $\mu$ m 2  $\times$  250
- Temperatur: 30 °C für das gesamte System
- Flussrate: 0,38 mL/min.
- Injektionsvolumen: 25  $\mu$ L
- Detektion: Leitfähigkeit mit Suppression bei 57 mA
- Eluent: deionisiertes Wasser mit KOH-Eluentenerzeuger

Zeit (min.)	KOH-Konzentration (mM)
0	1
5	1
14	15
23	30
31	60
40	60
40,1	1
60	1

– Retentionszeiten:

Substanz	Zeit ( $\pm$ 0,5 min.)
Chlorid	13,5
Nitrit	14,7
Bernsteinsäure	18,5
Äpfelsäure	18,6
Nitrat	18,8
Weinsäure	19,3
Sulfat	20,7
Oxalsäure	21,9
Phosphat	26,5
Citronensäure	28,7

### Quantifizierung von Zuckern

[0119] Die Quantifizierung wurde auf einer Anionenaustauschersäule mit gepulster amperometrischer Detektion durchgeführt. Hauptsächlich wurden die folgenden Monosaccharide quantifiziert: Rhamnose, Arabinose, Galactose, Glucose und Fructose. Hauptsächlich wurden die folgenden Disaccharide quantifiziert: Trehalose und Saccharose.

## CH 719 024 A2

**[0120]** Probenaufbereitung für die Bestimmung der freien Zucker: 100 mg des Guarana-Extraktes wurden in einen 100-mL-Messkolben gegeben, mit Wasser bis zur Markierung aufgefüllt und mit Ultraschall bis zur vollständigen Auflösung behandelt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Probe unter Verwendung eines 0,45-µm-RC-Filters filtriert und in das IC-System injiziert.

**[0121]** Probenaufarbeitung für die Bestimmung des Gesamtzuckers (Säurehydrolyse): 100 mg des Guarana-Extraktes wurden in ein 20-mL-Röhrchen gegeben. 2,5 mL an Wasser und 0,5 mL an Salzsäure wurden zugesetzt. Der Gesamtanzug wurde gut durchmischt und 6 Stunden lang auf 100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung in einen 10-mL-Messkolben überführt und mit Wasser bis zur Markierung aufgefüllt. 1 mL der erhaltenen Lösung wurde in einen 20-m L-Messkolben überführt und erneut bis zur Markierung mit Wasser aufgefüllt. Die Probe wurde anschließend zunächst unter Verwendung eines 0,45-µm-RC-Filters und dann der Onguard Ag/H-Kartusche filtriert, um sie anschließend auf ein IC-System zu injizieren.

**[0122]** Es kamen die folgenden chromatographischen Bedingungen zur Anwendung:

- Säule: Dionex IonPack PA1 10 µm 2 × 250
- Temperatur: 30 °C für das gesamte System
- Flussrate: 0,25 mL/min.
- Injektionsvolumen: 2,5 µL
- Detektion: gepulste Amperometrie
- Wellenform: Gold, Carbo, Quad
- Eluent: A: deionisiertes Wasser / B NaOH 200 mM in Wasser

Zeit (min.)	% A	% B	Kurve
0	95	5	5
20	95	5	5
30	75	25	8
30	0	100	8
40	0	100	5
40	95	5	5
70	95	5	5

– Retentionszeiten:

Substanz	Zeit (± 0,5 min.)
Trehalose	4,1
Rhamnose	13,5
Arabinose	14,7
Galactose	18,2
Glucose	19,7
Saccharose	25,1
Fructose	28,0

### Ergebnisse

**[0123]** Die Untersuchung des Materials ergab die folgende Zusammensetzung:

Daten	Ergebnisse
Trocknungsverlust ( $\zeta$ Wassergehalt)	3,8%
Methylxanthine (berechnet als Koffein)	6,1%
Asche (%)	4,0%
Catechine (berechnet als Procyanidine A <sub>2</sub> )	4,9%
Organische Säuren	4,3%
Zucker	64,5%
<b>GESAMT</b>	<b>87,6%</b>

**Beispiel 2: Hemmung der Melaninproduktion**

[0124] Um die Fähigkeit des Guarana-Extraktes zu untersuchen, die Synthese von Melanin zu hemmen oder zu stimulieren, wurde ein Modell der gemeinsamen Kultur von Normalen Humanen Epidermalen Keratinozyten (NHEKs) und Normalen Humanen Melanozyten (NHMs) verwendet.

**Zellkultur und Behandlung**

[0125] Die Zellkultur erfolgte mit primären Zellen, die aus Gewebeproben isoliert wurden.

[0126] Normale Humane Keratinozyten (NHKs) wurden zu 100.000 Zellen pro Kavität in 6-Kavitäten-Platten überimpft, welche mit Kollagen I vorbeschichtet waren. 24 Stunden später wurden Normale Humane Melanozyten (NHMs) zu 80.000 Zellen pro Kavität in dieselben 6-Kavitätenplatten überimpft. Die Zellen wurden 48 Stunden lang in Kompletmedium (Epilife mit HKGS-Zusatz, Fisher Scientific) inkubiert.

[0127] Nach 48-stündiger Kultur wurden die Zellen 5 Tage lang mit einer der folgenden Bedingungen stimuliert:

Bedingung	Behandlung
Pigmentierter Kontrollansatz	1 mM L-Tyrosin (Sigma, T1145) + 1 nM $\zeta$ -MSH (Sigma, M4135)
Aufhellender Kontrollansatz	10 $\mu$ g/ml Liponsäure (Sigma, T1395) + 450 $\mu$ g/ml L-Tyrosin (Sigma, T1145) + 1 nM $\zeta$ -MSH (Sigma, M4135)
Guarana 5 $\mu$ g/mL	5 $\mu$ g/mL Guarana-Trockenextrakt in Bioqualität + 450 $\mu$ g/ml L-Tyrosin (Sigma, T1145) + 1 nM $\zeta$ -MSH (Sigma, M4135)

[0128] Die Behandlungsansätze wurden in Grundmedium ohne Zusätze (Epilife, Fisher Scientific) verdünnt. Der Wirkstoff wurde in sterilem Wasser auf 1 mg/mL verdünnt und anschließend dem Medium zugesetzt.

[0129] Die Behandlungsansätze wurden alle 2 Tage erneuert.

[0130] Die Versuchsreihe wurde als Doppelansatz durchgeführt.

**Extraktion und Bestimmung von Melanin**

[0131] Nach 5-tätiger Behandlung wurden die Zellen mit PBS gespült. Jeder der Kavitäten wurden 200  $\mu$ L einer 0,5 N NaOH-Lösung zugesetzt. Die Zell-Lysate wurden in 1,5 mL-Mikroröhrchen mit feststehendem Verschluss aufgefangen. Parallel dazu wurde eine Standardreihe von Melanin (100 - 0  $\mu$ g/mL) erstellt. Die Mikroröhrchen mit den Proben und der Standardreihe wurden 1 Stunde lang bei 80 °C in einem wasserfreien Bad erwärmt.

[0132] Nach der Inkubation wurden 100  $\mu$ L von jeder Probe in eine 96-Kavitäten-Probe überführt.

[0133] Die optische Dichte wurde bei 405 nm gemessen.

**Statistische Auswertung**

[0134] Es wurde ein Shapiro-Wilk-Test auf Normalität durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Daten der Gaußverteilung entsprechen. Die Ergebnisse entsprachen nicht der Gaußverteilung.

[0135] Folglich wurden zunächst eine parameterfreie statistische Untersuchung mittels ANOVA nach Kruskal-Wallis und dann ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

[0136] Die Ergebnisse wurden als signifikant erachtet, wenn  $p < 0,05$  war, wobei dies mit \* bezeichnet wurde, sowie  $p < 0,01$  mit \*\* und  $p < 0,001$  mit \*\*\*.

**Ergebnisse**

[0137] Die Ergebnisse, welche in der folgenden Tabelle und in Figur 1 dargestellt sind, geben den Durchschnitt zweier unabhängiger Untersuchungen wieder und sind in % unter Bezugnahme auf die Bedingung des pigmentierten Kontrollansatzes ausgedrückt.

Unbehandelt		Pigmentierter Kontrollansatz		Aufhellender Kontrollansatz		Guarana-Extrakt 5 µg/mL	
Mittel (%)	Std. Feh.	Mittel (%)	Std. Feh.	Mittel (%)	Std. Feh.	Mittel (%)	Std. Feh.
57,4	1,9	100	5,8	85,2	4,6	72,6	4,0

[0138] Die Stimulierung der Melanogenese durch die Mischung aus L-Tyrosin +  $\alpha$ MSH induzierte einen signifikanten Anstieg der Melaninsynthese um 43 % ( $p < 0,01$ ) im Vergleich zur unbehandelten Bedingung.

[0139] Der aufhellende Kontrollansatz induzierte eine signifikante Abnahme der Melaninsynthese um 15 % ( $p < 0,1$ ) im Vergleich zum pigmentierten Kontrollansatz.

[0140] Anhand dieser beiden Ergebnisse wurde die Versuchsanordnung validiert.

[0141] Der Guarana-Extrakt bewirkte bei 5 µg/mL eine signifikante Hemmung der Melaninsynthese um 27 % ( $p < 0,01$ ).

[0142] Somit wurde festgestellt, dass der Guarana-Extrakt eine hautaufhellende Wirkung hat.

**Beispiel 3: Wundheilende Wirkung auf NHEKs**

[0143] Um die wundheilende Wirkung des Guarana-Extrakts zu bewerten, wurde der Prozentanteil an Zellmigrationsoberfläche nach dem Aufkratzen der Zellschicht und 8 Stunden nach der Behandlung untersucht.

**Zellkultur und Behandlung**

[0144] Die Zellkultur erfolgte mit primären Zellen, die aus frischen Gewebeproben isoliert wurden. Normale Humane Epidermale Keratinozyten (NHEKs) wurden in einem Dreifachansatz zu 200.000 Zellen pro Kavität in eine 12-Kavitäten-Platte überimpft, welche mit Typ-I-Kollagen vorbeschichtet war.

[0145] Nach 48-stündiger Inkubation in Komplettmedium (Epilife-Medium mit Zusatz von HKGS, Gibco) und 1% an Antibiotika (Sigma-Aldrich) bei 37 °C mit 5 % CO<sub>2</sub> wurden die Zellen zweimal mit PBS (Gibco) gespült und 8 Stunden lang in Grundmedium (Epilife, Gibco) inkubiert. Nach Abschluss der Inkubation wurden die Zellen bei 37 °C mit 5 % CO<sub>2</sub> über Nacht mit den Wirkbestandteilen behandelt.

[0146] Die Zellen wurden in Grundmedium mit den folgenden Bedingungen behandelt:

Bedingung	Behandlung
Positivkontrolle	1 ng/ml HB-EGF (Sigma, E4643)
Guarana 10 µg/mL	10 µg/mL Guarana-Trockenextrakt in Bioqualität

[0147] Die Wirkstoffe wurden in sterilem Wasser auf 1 mg/mL verdünnt und anschließend dem Medium zugesetzt.

[0148] Als negativer Kontrollansatz wurden Hautzellen verwendet, die unbehandelt blieben und mit dem Medium kultiviert wurden.

[0149] Am nächsten Tag wurde die Zellschicht aufgekratzt und anschließend zweimal mit PBS gespült, um aufschwimmende Zellen zu entfernen. Die Zellen wurden erneut mit den vorstehend genannten Bedingungen behandelt.

[0150] Bildaufnahmen (x10-Vergrößerung, Axiovert-Mikroskop, Zeiss) wurden unmittelbar sowie nach 8 Stunden und 24 Stunden Inkubation bei 37 °C mit 5 % CO<sub>2</sub> erstellt.

[0151] Der Versuchsreihe wurde als Dreifachansatz durchgeführt.

**Quantifizierung der aufgekrazten Fläche und der Zellmigration**

[0152] Die aufgekrazte Fläche wurde auf den Bildaufnahmen mittels der Software ImageJ gemessen.

**Statistische Ausartung**

[0153] Es wurde ein Shapiro-Wilk-Test auf Normalität durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Daten der Gaußverteilung entsprechen. Die Ergebnisse entsprachen nicht der Gaußverteilung.

[0154] Folglich wurden zunächst eine parameterfreie statistische Untersuchung mittels ANOVA nach Kruskal-Wallis und dann ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

[0155] Die Ergebnisse wurden als signifikant erachtet, wenn  $p < 0,05$  war, wobei dies mit \* bezeichnet wurde, sowie  $p < 0,01$  mit \*\* und  $p < 0,001$  mit \*\*\*.

**Ergebnisse**

[0156] Die Ergebnisse gemäß der Darlegung in der folgenden Tabelle und in Figur 2 sind in % des unbehandelten Kontrollansatzes ausgedrückt.

Unbehandelt		Positiver Kontrollansatz HB-EGF		Guarana-Extrakt 10 µg/mL	
Mittelwert (a;u)	Std. Feh.	Mittelwert (a;u)	Std. Feh.	Mittelwert (a;u)	Std. Feh.
100%	4%	200%	27%	58%	6%

[0157] Die Vorbehandlung mit der positiven Referenz (HB-EGF) erhöht den Prozentanteil des Zuwachsens um 100 % ( $p < 0,05$ ), im Vergleich zu der unbehandelten Bedingung.

[0158] Diese Ergebnisse bestätigten, dass das Modell ansprechen konnte.

[0159] Der Guarana-Extrakt bewirkte bei 10 µg/mL eine signifikante Hemmung der Migration um 42 % ( $p < 0,05$ ).

[0160] Somit war der Guarana-Extrakt dazu befähigt, in diesem Versuchsumfeld die Migration von Keratinozyten zu hemmen. Daher könnte der Guarana-Extrakt als Hyperkeratose-Hemmstoff verwendet werden, um beispielsweise trockene Schuppen auf der Kopfhaut zu behandeln.

**Beispiel 4: Kosmetische Zusammensetzung**

[0161] In der folgenden Tabelle ist ein Beispiel einer kosmetischen Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung beschrieben:

INCI-Bezeichnung	Konzentration
AQUA/WATER	88,40% (qsp 100)
CETYL ALCOHOL, GLYCERYL STEARATE, PEG-75 STEARATE, CETETH-20, STEARETH-20	5,0%
ISODECYL NEOPENTANOATE	4,5%
PHENYLETHYL RESORCINOL	0,3%
GUARANA EXTRACT (70 % Guarana-Extrakt in 30 % Maltodextrin)	1,0%
PHENOXYETHANOL, METHYL PARABEN, PROPYL PARABEN, ETHYL PARABEN	0,4%
DIMETHICONE	0,3%
FRAGRANCE, BENZYL SALICYLATE, LINALOOL, D-LIMONENE	0,1%

### Beispiel 5: Verhüten der lichtbedingten Alterung

[0162] Die Aufgabe der Studie bestand darin, die Schutzwirkung eines Guarana-Extraktes gegen die lichtbedingte Alterung zu bewerten. Zu diesem Zwecke wurde die prozentuale MMP-1-Freisetzung nach einer 24-stündigen Behandlung mit dem Guarana-Extrakt bei anschließender UVA-Bestrahlung bewertet.

### Zellkultur und Behandlung

[0163] Die Zellkultur erfolgte mit primären Zellen, die aus frischen Gewebeproben isoliert wurden. Normale Humane Dermale Fibroblasten (NHDFs) wurden in einem Dreifachansatz zu 100.000 Zellen pro Kavität in 6-Kavitäten-Platten überimpft.

[0164] Nach 48-stündiger Inkubation in Kompletmedium (DMEM-Medium, Gibco), 10 % FCS (Biowest) und 1% an Antibiotika (Sigma-Aldrich) bei 37 °C mit 5 % CO<sub>2</sub> wurden die Zellen zweimal mit DMEM gespült und mindestens 6 Stunden lang in Grundmedium (DMEM und 1 % an Antibiotika) inkubiert. Nach Abschluss der Inkubation wurden die Zellen bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> über Nacht mit dem Guarana-Extrakt (10 µg/mL) behandelt.

[0165] Der Guarana-Extrakt wurde in sterilem Wasser auf 1 mg/mL verdünnt und anschließend in dem Medium weiterverdünnt.

[0166] Als negativer Kontrollansatz wurden Hautzellen verwendet, die unbehandelt blieben und mit dem Medium kultiviert wurden.

[0167] Am nächsten Tag wurden die Zellen zweimal mit PBS (Gibco) gespült und mit HBSS (Gibco) behandelt. Anschließend wurden die Zellen mit 10 J/cm<sup>2</sup> UVA bestrahlt und 72 Stunden lang bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert.

[0168] Diejenigen Hautzellen, welche unbehandelt blieben, aber bestrahlt wurden, erfuhren eine Behandlung mit HBSS und wurden während des Bestrahlungszeitraums bei Raumtemperatur belassen.

[0169] Nach 72 Stunden wurden die Zellüberstände gewonnen und bis zur MMP-1-Quantifizierung mittels einer ELISA Versuchsreihe bei -20 °C gelagert. Inzwischen wurden die Zellen mit einer Kristallviolett-Lösung angefärbt, um die Lebensfähigkeit der angezüchteten Zellen zu untersuchen.

[0170] Der Versuchsreihe wurde als Dreifachansatz durchgeführt.

### Bestimmung der Lebensfähigkeit der Zellen

[0171] Die Zellen wurden mit der Kristallviolett-Lösung (Sigma) angefärbt, nachdem mittels Methanol (Merck) bewirkt wurde, dass sie an der Kavität anhaften. Die Kavitäten wurden dreimal mit destilliertem Wasser gewaschen, und die Anfärbung wurde in 10 %iger Essigsäure (Sigma) in Lösung gebracht. Anschließend wurden die Absorptionswerte jeder der Proben mit einem Spektrophotometer gemessen.

### Quantifizierung der Freisetzung von MMP-1

[0172] Der Freisetzung von MMP-1 wurde unter Verwendung eines ELISA-Kits (Kit Human Pro-MMP1, R&D Systems) gemäß den Anweisungen des Herstellers quantifiziert. Der Absorptionswert jeder der Proben (einschließlich der Referenzreihe) wurde mit einem Spektrophotometer gemessen und mittels der Internetseite My Assays analysiert. Die erhaltenen Konzentrationswerte wurden anschließend unter Berücksichtigung der Lebensfähigkeit der Zellen normalisiert.

### Statistische Auswertung

[0173] Es wurde ein Shapiro-Wilk-Test auf Normalität durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Daten der Gaußverteilung entsprechen. Die Ergebnisse entsprachen nicht der Gaußverteilung.

[0174] Folglich wurden zunächst eine parameterfreie statistische Untersuchung mittels ANOVA nach Kruskal-Wallis und dann ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

[0175] Die Ergebnisse wurden als signifikant erachtet, wenn  $p < 0,05$  war, wobei dies mit \* bezeichnet wurde, sowie  $p < 0,01$  mit \*\* und  $p < 0,001$  mit \*\*\*.

### Ergebnisse

[0176] Die Ergebnisse sind in Figur 3 dargestellt.

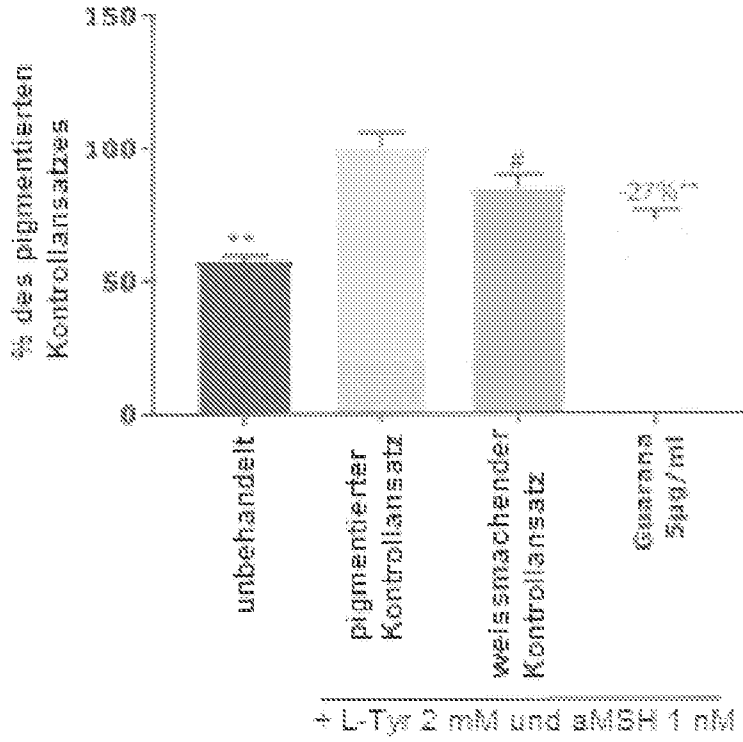
[0177] Es wurde entdeckt, dass eine Bestrahlung von Fibroblasten die prozentuale Freisetzung von MMP-1 signifikant um 97 % ( $p < 0,001$ ) erhöht, im Vergleich zu den unbestrahlten Fibroblasten.

[0178] Eine Behandlung mit dem Guarana-Extrakt bewirkte bei 10 µg/mL eine signifikante Hemmung der Freisetzung von MMP-1 um 40 % ( $p < 0,05$ ).

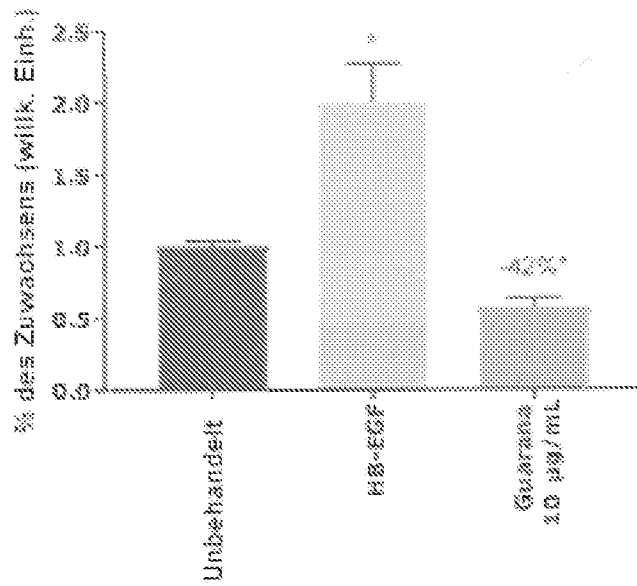
[0179] Diese Ergebnisse zeigen, dass der Guarana-Extrakt verwendet werden könnte, um schädliche Auswirkungen der lichtbedingten Alterung zu verhüten.

**Patentansprüche**

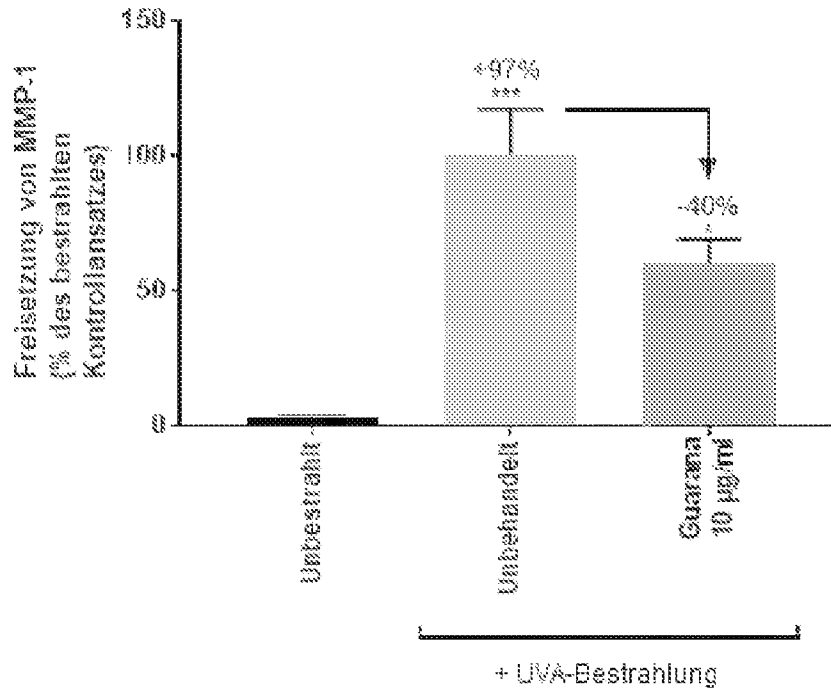
1. Verwendung eines Guarana-Extraktes zur Hautaufhellung.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei der Guarana-Extrakt topisch auf die Haut aufgebracht wird.
3. Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei eine kosmetische Zusammensetzung, welche den Guarana-Extrakt und einen kosmetisch unbedenklichen Trägerstoff umfasst, topisch auf die Haut aufgebracht wird.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3, wobei die kosmetische Zusammensetzung ungefähr 0,01 % bis ungefähr 1,00 % des Guarana-Extraktes, insbesondere ungefähr 0,01 % bis ungefähr 0,10 % und mit dem größten Vorzug ungefähr 0,02 % bis ungefähr 0,05 % umfasst.
5. Verwendung gemäß Anspruch 3 oder 4, wobei die kosmetische Zusammensetzung einen oder mehrere weitere kosmetische Wirkstoffe umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche aus weiteren aufhellenden Mitteln, wasserspendenden Mitteln, feuchtigkeitsspendenden Mitteln und/oder den Alterungsschutzmitteln besteht.
6. Verwendung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 5, wobei der Guarana-Extrakt mindestens 4 % an Methylxanthinen, berechnet als Koffein, insbesondere mindestens 5 % und mit dem größten Vorzug mindestens 6 % an Methylxanthinen, berechnet als Koffein, umfasst.
7. Verfahren zur Aufhellung der menschlichen Haut, welches den Schritt des topischen Aufbringens eines Guarana-Extrakts auf die Haut umfasst.
8. Verfahren gemäß Anspruch 7, wobei eine kosmetische Zusammensetzung, welche den Guarana-Extrakt und einen kosmetisch unbedenklichen Trägerstoff umfasst, topisch auf die Haut aufgebracht wird.
9. Verfahren gemäß Anspruch 8, wobei die kosmetische Zusammensetzung ungefähr 0,01 % bis ungefähr 1,00 % des Guarana-Extraktes, insbesondere ungefähr 0,01 % bis ungefähr 0,10 % und mit dem größten Vorzug ungefähr 0,02 % bis ungefähr 0,05 % umfasst.
10. Verfahren gemäß Anspruch 8 oder 9, wobei die kosmetische Zusammensetzung einen oder mehrere weitere kosmetische Wirkstoffe umfasst, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche aus weiteren aufhellenden Mitteln, wasserspendenden Mitteln, feuchtigkeitsspendenden Mitteln und/oder Alterungsschutzmitteln besteht.
11. Verfahren gemäß einem beliebigen der Ansprüche 7 bis 10, wobei der Guarana-Extrakt mindestens 4 % an Methylxanthinen, berechnet als Koffein, insbesondere mindestens 5 % und mit dem größten Vorzug mindestens 6 % an Methylxanthinen, berechnet als Koffein, umfasst.



Figur 1



Figur 2



Figur 3