

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 019**

51 Int. Cl.:

A61K 8/02 (2006.01)

A61K 8/97 (2007.01)

A61K 8/99 (2007.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2011 PCT/EP2011/063063**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12013764**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11738443 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 2598103**

54 Título: **Uso de granos de café tostados para regular la pigmentación de la piel**

30 Prioridad:

30.07.2010 EP 10171385

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

09.07.2020

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:

KRAEHENBUEHL, KARIN;

MAUROUX, OLIVIER;

MOODYCLIFFE, ANGUS;

DIONISI, FABIOLA y

GUITARD, MARJORIE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 773 019 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 granos de café tostados para regular la pigmentación de la piel

5 [0001] La presente invención se refiere en general al campo de los complementos alimenticios y/o productos alimenticios para fines cosméticos. Más específicamente, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un ingrediente que contiene granos de café tostados o un extracto alcohólico o acuoso-alcohólico de estos, para prevenir y/o tratar la sobreexpresión o acumulación de melanina en la piel. La presente invención también 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

15 [0002] El color de la piel está determinado 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 altas resultan en un color de piel más oscuro. Además, la hiperpigmentación de la piel es causada por la sobreexpresión o acumulación de melanina en la piel. Como resultado, la vía involucrada en la producción de melanina ha sido el punto de actuación de muchos inhibidores para reducir los niveles producidos. Una de las principales enzimas involucradas en la vía de síntesis de la melanina es la tirosinasa.

20 [0003] La síntesis de melanina es un proceso bajo control hormonal, que incluye la hormona estimulante de melanocitos (MSH) y los péptidos de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que se producen a partir de la proopiomelanocortina precursora. También se ve estimulada por los daños en el ADN causados por las radiaciones UVB.

25 [0004] Además, la exposición al sol a lo largo del tiempo puede inducir muchas reacciones bioquímicas en la piel, lo que lleva a quemaduras solares y al bronceado, por ejemplo. Otras consecuencias de la exposición al sol se acumulan con el tiempo. Estos cambios pueden provocar el desarrollo de manchas seniles y crear un tono de piel desigual y moteado. Desafortunadamente, muchos de los productos disponibles comercialmente en el mercado actual solo son eficaces marginalmente o contienen agentes activos que son inestables y pierden su potencia cuando se incorporan a una fórmula final.

35 [0005] La capacidad de modificar la expresión del contenido de pigmentos en la piel para lograr un tono de piel uniforme o un tono de piel más claro es muy deseada en la sociedad actual. Muchas personas desean modificar su tono de piel, reducir las manchas del envejecimiento, etc., o por razones puramente estéticas.

40 [0006] Como resultado, los esfuerzos por desarrollar composiciones eficaces se han centrado en agentes que inhiben la actividad de la tirosinasa. Por ejemplo, se ha propuesto una variedad de inhibidores de tirosinasa, tales como hidroquinona, vitamina C, cisteína, ácido kójico, arbutina y glutatión, entre otros, en composiciones tópicas. Además, se ha sugerido una variedad de composiciones dermatológicas para mejorar el aspecto de trastornos pigmentarios como los observados en el melasma, las pecas y manchas seniles.

45 [0007] Además, el uso de composiciones para blanquear la piel está ampliamente expandido. Sin embargo, estas o bien destruyen la melanina o bien inhiben su formación. Muchas de ellas contienen productos químicos agresivos como peróxidos, ácidos o formaldehído, o materiales tiorados. Las terapias menos estrictas tienen otras desventajas.

50 [0008] Los retinoides tópicos y los corticosteroides tópicos se han sugerido como agentes hipopigmentantes, al igual que el tratamiento con láser y las exfoliaciones químicas, pero con ellos no se llegan a obtener los resultados deseables.

55 [0009] Otras composiciones han sugerido el uso en la piel de materiales naturales, que en algunos casos se han utilizado durante siglos en Asia o Europa para blanquear la piel y áreas de la piel, o mejorar el aspecto de la piel clara. Estos incluyen el uso de limón, naranja, pepino, ginkgo, algarroba, escaramujo, hierba de geranio, canela, mejorana dulce, romero, etc.

60 [0010] Para combatir trastornos relacionados con una pigmentación anormal o para aclarar el tono de la piel, se han propuesto diversos compuestos que, cuando se aplican por vía tópica sobre la piel, son capaces de reducir la actividad de tirosinasa y, en consecuencia, limitar la producción de melanina. Desafortunadamente, los tratamientos disponibles actualmente no son completamente satisfactorios, en particular en términos de los efectos secundarios que se asocian frecuentemente con ellos, tales como los efectos secundarios irritantes que aparecen con algunos agentes tópicos.

65 [0011] Por lo tanto, sería muy deseable disponer de preparaciones alternativas que no tengan los inconvenientes de las descritas en la técnica anterior. En particular, sería muy deseable desarrollar composiciones cosméticas nutricionales para administrar por vía oral que tengan una estabilidad y eficacia mejoradas para promover un tono de piel uniforme o para aclarar el tono de la piel.

[0012] También sigue existiendo la necesidad de agentes activos que sean eficaces para tratar y/o prevenir los trastornos de pigmentación de la piel, en particular los debidos a factores ambientales o al envejecimiento.

5 [0013] El objeto de la presente invención es satisfacer estas necesidades.

Resumen de la invención

10 [0014] Los presentes inventores podrían lograr este objetivo al proporcionar una composición alimenticia o un suplemento alimenticio que comprenda al menos un ingrediente que contenga granos de café tostados.

15 [0015] Por lo tanto, según un primer objeto, la invención se refiere al uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene granos de café tostados o un extracto alcohólico o acuoso-alcohólico de estos como agente activo para tratar y/o prevenir la sobreexpresión o acumulación de melanina en la piel. Tales trastornos de la piel son en particular los debidos a la edad o a factores ambientales (por ejemplo, la radiación UV), como las manchas seniles. También pueden ser trastornos de la piel que se observan en el melasma y las pecas.

20 [0016] Los presentes inventores han descubierto que los granos de café tostados suprimen de manera eficaz la formación de melanina, llamada melanogénesis, a pesar de que los extractos muestran poca o ninguna inhibición de la actividad de la tirosinasa. Este resultado es sorprendente e inesperado si se tiene en cuenta el papel fundamental de la tirosinasa en la melanogénesis y el foco de los esfuerzos de desarrollo en la técnica para inhibir esta enzima.

25 [0017] Para los fines de la presente invención, el término "piel" pretende significar la piel de la cara o del cuerpo.

[0018] Para los fines de la presente invención, el término "cantidad eficaz" pretende significar una cantidad suficiente para obtener el efecto esperado.

30 [0019] Para los fines de la presente invención, el término "prevenir" pretende significar el hecho de reducir el riesgo de aparición de la manifestación del trastorno en consideración.

[0020] La presente invención también está orientada hacia el uso cosmético del ingrediente mencionado anteriormente como agente activo para tratar y/o prevenir las imperfecciones de la pigmentación de la piel. Como resultado, la tez se vuelve más luminosa y más homogénea, sin áreas de discromía o de sequedad.

35 [0021] La presente invención también está orientada al uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos granos de café tostados o un extracto alcohólico o acuoso-alcohólico de estos, según la invención, como agente activo para blanquear o aclarar el tono de la piel.

40 [0022] Se contempla un uso que también comprende el uso de al menos un ingrediente que contiene granos de café tostados o un extracto alcohólico o acuoso-alcohólico de los mismos, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente activo para mejorar aún más la hidratación o el envejecimiento de la piel, en particular como se describe más adelante.

45 [0023] Según otro de sus aspectos, el objeto de la invención es un método, en particular un método cosmético, para tratar y/o prevenir la sobreexpresión o acumulación de melanina en la piel en trastornos estéticos particulares, en un individuo, que comprende al menos un paso consistente en administrar, a dicho individuo, al menos granos de café tostados o un extracto alcohólico o acuoso-alcohólico de los mismos, de acuerdo con la invención.

50 [0024] Las composiciones según la presente invención son administrables por vía oral. Esto tiene la ventaja de que actúan globalmente en toda la piel, en sus capas profundas (dermis, hipodermis), mediante un modo de administración rápido y relativamente no restrictivo. En concreto, los metabolitos y otros nutrientes activos se distribuyen en particular dentro de la matriz dérmica por medio del torrente sanguíneo. La administración oral también tiene la ventaja de un modo de administración rápido y relativamente no restrictivo.

55 Descripción detallada de la invención

[0025] Según un primer objeto, la presente invención proporciona el uso de granos de café tostados.

60 [0026] En el texto que sigue, "granos de café" debe entenderse como el grano obtenido mediante el proceso húmedo (fermentación, lavado) o mediante el proceso seco (secado seguido de descascarado mecánico) a partir de la "cereza" del café, después del descascarado como se ha descrito antes.

65 [0027] Debe entenderse que "extracto" significa todos los compuestos obtenidos a partir de una extracción alcohólica o acuosa-alcohólica de un producto crudo, en este caso granos de café descafeinados, tostados o sin

tostar. Las especies de cafetos seleccionadas para la preparación de los extractos de granos de café utilizados en las composiciones se seleccionan ventajosamente de la especie *Coffea*.

5 [0028] Los cafetos son árboles pequeños con hojas lisas, perennes, coriáceas y brillantes (10-15 x 4-6 cm). Las flores blancas y fragantes se agrupan en espirales en la axila de las hojas. El fruto es una drupa verde, que se vuelve roja en la madurez y generalmente contiene dos bayas planas convexas que se hacen contiguas a través de su cara plana. Aunque solo dos especies satisfacen las necesidades esenciales del mercado del café (*C. arabica* y *C. canephora*), existen muchas especies de cafetos en estado salvaje en los bosques tropicales del este de África.

10 [0029] El "grano" de café se obtiene mediante el proceso húmedo (fermentación, lavado) o mediante el proceso seco (secado, seguido de descascarado mecánico) a partir de la "cereza" del café, es decir, de las drupas. La reducción a la pulpa elimina el pericarpio rojo y el mesocarpio carnoso; lleva a la "cáscara" del café. Es después del descascarado (la eliminación del endocarpio lignificado) cuando se obtiene la "baya" (o grano) de café.

15 [0030] El café tostado puede ser una mezcla de Arábica y Robusta, aunque se prefiere particularmente que se derive sustancial o totalmente de granos de Arábica. Esto se debe a que Arábica proporciona un perfil de sabor y aroma más rico, que se asocia con un café de mayor calidad.

20 [0031] El café tostado puede tener diferentes niveles de tostado de ligero a oscuro, preferiblemente CTN de 60 a 100.

[0032] La parte de café tostada se puede descafeinar al menos parcialmente. Esto es para proporcionar productos cuyo nivel de cafeína se puede modular de libre de cafeína a un nivel de cafeína normal.

25 [0033] En particular, se puede obtener un extracto de grano de café mediante una extracción acuosa-alcohólica o alcohólica de granos de café, y preferiblemente mediante una extracción con ayuda de metanol, etanol o propanol. Preferiblemente, no contiene las fracciones de granos de café extraíbles por solventes no polares. Los métodos para la preparación de extractos de café descafeinado son ampliamente conocidos en la técnica.

30 [0034] Las composiciones según la invención pueden estar en cualquiera de las formas galénicas normalmente disponibles para el método de administración seleccionado. El vehículo puede ser de naturaleza diversa dependiendo del tipo de composición en consideración. Por consiguiente, la composición puede ser cualquier producto alimenticio o farmacéutico, o un producto cosmético para aplicación oral. Los ejemplos de alimentos o vehículos farmacéuticos comprenden fórmulas nutricionales completas, productos lácteos como leche, yogurt, queso, leches fermentadas, productos fermentados a base de leche, helados, productos a base de cereales o productos a base de cereales fermentados, polvos a base de leche, fórmulas para lactantes y para bebés, bebidas refrigeradas o de larga duración, productos alimenticios de tipo de confitería, chocolate o cereales, piensos, en particular para animales domésticos. En particular, la achicoria o su extracto pueden incorporarse en cualquier otra forma de complemento alimenticio o alimento enriquecido, por ejemplo, barritas alimenticias o polvos compactados o no compactados. Los polvos pueden diluirse en agua, refrescos, productos lácteos o derivados de la soja, o incorporarse a las barritas alimenticias.

45 [0035] El producto alimenticio también puede comprender además una fuente de proteínas, una fuente de carbohidratos, una fuente de lípidos, una fuente de minerales y/o una fuente de vitaminas. La presencia de proteínas, carbohidratos, lípidos, minerales y/o vitaminas puede tener varias ventajas. Estos compuestos generalmente contribuyen al sabor y la sensación en la boca del producto final. También proporcionan al cuerpo los nutrientes que puede necesitar con urgencia cuando se ve afectado por trastornos de la piel. También permiten formular el producto de la presente invención como una fórmula nutricional completa, de modo que no se necesita una alimentación adicional.

50 [0036] Los ingredientes individuales pueden comprender cualquier tipo de compuesto comestible. Los ingredientes típicos para composiciones alimenticias, en particular bebidas, son ampliamente conocidos en la técnica, por ejemplo leche, nata, blanqueadores para el café y cremas no lácteas para el café. Alternativamente, los ingredientes también podrían ser un aderezo para ensaladas o partes de este, por ejemplo. Dichos compuestos son utilizados por los consumidores para modificar, por ejemplo, el aroma, el aspecto y la textura de una composición. Los ingredientes pueden estar en forma líquida o seca, por ejemplo como polvos, que se disuelven y/o suspenden en una bebida.

60 [0037] La invención también proporciona un producto de bebida de café, como (a) un producto de café tostado y molido, (b) un producto de café soluble, (c) una monodosis E.S.E. blanda, en comprimido o en cápsula (d) un producto de café listo para tomar o (e) cualquier otro producto de café adecuado, que comprende el producto de café según se define en el presente documento como ingrediente.

[0038] El café soluble o el café instantáneo, como también se lo conoce, es muy conocido y se ha producido comercialmente durante muchas décadas. Se produce a partir de café tostado y molido en una variedad de formas, todas las cuales son ampliamente conocidas por los expertos en la materia.

5 [0039] El grano de café tostado es particularmente adecuado para su uso como producto de café soluble o cualquier producto que se base o se derive de un producto de café soluble. Por ejemplo, el producto de café también se puede usar en las llamadas bebidas listas para tomar. Los ejemplos de bebidas listas para tomar para las cuales el producto de la presente invención es adecuado incluyen bebidas dos en uno que comprenden un componente de café junto con un componente edulcorante natural o artificial, donde los componentes
10 opcionalmente se diluyen previamente con un líquido como agua o leche.

[0040] En este caso, el componente de café puede comprender el producto de café de la presente invención.

15 [0041] Las bebidas tres en uno, que comprenden café, un edulcorante y un blanqueador como leche, una crema no láctea líquida o una crema no láctea sólida (por ejemplo, en polvo), pueden comprender el producto de café de la presente invención.

[0042] Además, cualquier bebida, que comprenda café soluble como ingrediente, puede comprender el producto de café de la presente invención.

20 [0043] La composición puede comprender además un ingrediente adicional adecuado para su inclusión en una composición alimenticia. Los ingredientes habituales pueden ser, por ejemplo, azúcares, edulcorantes artificiales, emulsionantes, estabilizantes, espesantes, agentes antiaglomerantes, colorantes, sabores, aromas y similares. Los edulcorantes artificiales adecuados incluyen sacarina, ciclamatos, acetosulfamo, edulcorantes a base de L-
25 aspartilo tales como aspartamo y mezclas de estos. Los emulsionantes adecuados incluyen monoglicéridos, diglicéridos, lecitina, ésteres de ácido diacetiltartárico de mono-diglicéridos, almidones emulsionantes y mezclas de estos. Los estabilizantes adecuados incluyen fosfato dipotásico y citrato sódico. Un agente antiaglomerante adecuado es el silicoaluminato de sodio. En una forma de realización, la composición comprende proteína láctea y/o proteína vegetal. En una forma de realización adicional, la composición comprende grasa láctea y/o grasa
30 vegetal.

[0044] Además, la presente invención puede usarse como un ingrediente para preparaciones de bebidas a base de café, café expreso y café estándar para usarse a granel o en una sola ración de bebida para la preparación
35 doméstica.

[0045] Si el producto es un suplemento nutricional para la administración oral, puede estar presente en cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, píldoras, pastas o pastillas, chicles 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
40 de estos se lleva a cabo mediante los métodos habituales para producir comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas de gel, geles, hidrogeles de liberación controlada, emulsiones, comprimidos o cápsulas.

45 [0046] A este respecto, los especialistas conocen los adyuvantes para composiciones orales, en particular para suplementos dietéticos. Se pueden mencionar, entre otros y con fines puramente ilustrativos, lubricantes como el estearato de magnesio, productos para la solubilización instantánea, agentes gelificantes, espesantes, humectantes, compuestos grasos y/o acuosos, conservantes, texturizantes, saborizantes y/o agentes de recubrimiento, antioxidantes y materiales colorantes utilizados generalmente en alimentos.

50 [0047] La composición puede contener, además, lípidos, polifenoles, taurina, microorganismos probióticos, vitaminas y/u oligoelementos. Si se usan probióticos, se pueden incluir en forma viva, semiactiva o desactivada, por ejemplo como un polvo liofilizado.

[0048] También se pueden incluir en la composición sobrenadantes de cultivo de los microorganismos. Pueden seleccionarse del grupo que consiste en bacterias del ácido láctico, en particular *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterias* y se seleccionan más preferiblemente del grupo que consiste en *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium dolescentis* y *Bifidobacterium pseudocatenulatum*. Según una forma de realización más preferida, las cepas utilizadas son *Lactobacillus johnsonii* (La1) depositada el 30 de junio de 1992, en el Instituto Pasteur de acuerdo con el Tratado de Budapest y que
55 tienen el n.º de depósito CNCM 1-1225 o *Lactobacillus paracasei* (ST11) depositada el 12 de enero de 1999 en el Instituto Pasteur de acuerdo con el Tratado de Budapest y con el n.º de depósito CNCM I-2116. Los siguientes compuestos pueden usarse, por ejemplo, solos o en combinación: zinc y sus sales, incluyendo sulfato de zinc y glucanato de zinc, las vitaminas B5, B6, B8, C, E o PP, p-caroteno y los carotenoides, extractos de ajo, en particular en forma de sulfuro de alilo o aceite de ajo, selenio, curcumina, curcuminoides, niacina, ácido litospérmico y adenosina. Se entiende que el especialista seleccionará dichos compuestos activos y, cuando sea posible, los
65

combinará de tal manera que mejore los efectos esperados de la composición que es el objeto de la invención evitando que la actividad de interés deseada sea inhibida o atenuada.

Uso

5

[0049] Los productos se utilizan para tratar o prevenir trastornos de pigmentación de la piel o para aclarar cosméticamente el tono de la piel, por ejemplo al disminuir la producción de melanina. De hecho, se ha demostrado que los extractos de granos de café tostados disminuyen la síntesis de melanina *in vitro* (Ejemplo 1, Figura 1). La producción de tirosinasa también disminuyó, pero en un grado limitado (Figura 2), lo que sugiere que la disminución de melanina no se debió a la inhibición de la tirosinasa, sino a mecanismos que actúan antes o después del proceso de síntesis de esta enzima.

10

[0050] Los ingredientes según la presente invención pueden tener además un efecto positivo sobre el fortalecimiento de la barrera cutánea y el mantenimiento de la hidratación de la piel.

15

[0051] Como resultado, las imperfecciones de la pigmentación se reducen, la tez se vuelve más luminosa y más homogénea, sin áreas de discromía o de sequedad.

20

[0052] Por lo tanto, según un objeto, la invención se refiere al uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene granos de café tostados o un extracto alcohólico o acuoso-alcohólico de estos, como agente activo para tratar y/o prevenir la sobreexpresión o acumulación de melanina en la piel, en particular las debidas a la edad o factores ambientales como la radiación UV.

25

[0053] La presente invención también está dirigida al uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene granos de café tostados o un extracto alcohólico o acuoso-alcohólico de estos como agente activo para blanquear o aclarar el tono de la piel, lo cual es particularmente deseable para la población asiática.

30

[0054] Un uso de acuerdo con la presente invención también puede comprender el uso de al menos un ingrediente que contiene granos de café tostados o un extracto alcohólico o acuoso-alcohólico de estos, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente activo para mejorar la hidratación de la piel o el envejecimiento de la piel, en particular como se describe más adelante.

35

[0055] Según otro de sus aspectos, el objeto de la invención es un método, en particular un método cosmético, para tratar y/o prevenir la sobreexpresión o acumulación de melanina en la piel de un individuo, que comprende al menos un paso de administración, a dicho individuo, de al menos un ingrediente que contiene granos de café tostados o un extracto alcohólico o acuoso-alcohólico de estos, de acuerdo con la invención.

40

[0056] El método de tratamiento cosmético de la invención puede llevarse a cabo en particular mediante la administración por vía oral de al menos una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene granos de café tostados de acuerdo con la invención. La administración oral comprende la ingesta, en una o más tomas, de una composición oral como se ha definido anteriormente.

45

[0057] Puede comprender una sola aplicación. Según otra forma de realización, la aplicación se repite, por ejemplo, de 2 a 3 veces al día, durante un día o más, y generalmente durante un período prolongado de al menos 4, o incluso de 1 a 15 semanas.

50

[0058] Además, se pueden prever combinaciones de tratamiento con, opcionalmente, formas orales o tópicas para complementar o reforzar la actividad de los ingredientes como se define por la invención.

55

[0059] Por lo tanto, un tratamiento oral con una composición que contiene granos de café tostados de acuerdo con la invención, en combinación con una composición tópica que contiene opcionalmente otro ingrediente activo, en particular un microorganismo probiótico u otros probióticos en forma muerta, viva o semiactiva o un agente hidratante o un agente antienvjecimiento, podría imaginarse como un kit. Los ingredientes se mezclan, antes de formularse, en el orden y condiciones determinados fácilmente por los expertos en la materia.

60

[0060] Los ingredientes se mezclan, antes de formularse, en el orden y condiciones determinados fácilmente por los expertos en la materia.

65

[0061] La proporción de extracto de grano de café de la composición se determinará, por supuesto, en función del efecto deseado y del modo de administración de la composición.

[0062] Las dosis diarias de extracto de granos de café tostados administrado por vía oral pueden estar comprendidas preferiblemente entre 0,01 y 5000 mg/día, dependiendo del contenido de cafeína. Preferentemente, está presente en la composición según la invención en una cantidad que permite su administración a una dosis comprendida entre 0,5 y 1000 mg/día. Los presentes inventores han descubierto que la eficacia de los extractos

de granos de café tostados según la presente invención generalmente depende de la dosis y sigue una curva de respuesta a la dosis. Si se desea prevenir trastornos o daños generalmente leves de la piel y el producto se va a usar con frecuencia, cantidades muy pequeñas serán suficientes para lograr el efecto deseado. Si se va a tratar un trastorno grave de pigmentación de la piel, cantidades mayores serán más apropiadas, aunque también se obtendrá un efecto con pequeñas cantidades.

[0063] Preferiblemente, la composición destinada a la administración oral contiene un extracto de granos de café en una cantidad que varía del 1 % al 80 % en peso de la composición y preferiblemente del 10 % al 80 % en peso de la composición dependiendo de la forma del producto.

[0064] Otras ventajas y características de la presente invención son evidentes a partir de los siguientes ejemplos y figuras. Los ejemplos de aquí en adelante se presentan a modo de ilustración no limitativa del campo de la invención. En estos ejemplos, a menos que se indique lo contrario, los porcentajes son porcentajes en peso y los rangos de valores escritos en la forma "entre ... y ..." incluyen los límites superior e inferior especificados.

Figuras

[0065]

Figura 1: Evaluación de la producción de melanina por melanocitos de murino pretratados con extractos de café tostado o extractos de café verde.

Figura 2: Evaluación de la producción de tirosinasa por melanocitos de murino pretratados con extractos de café tostado o extractos de café verde.

Figura 3: Evaluación de la síntesis de filagrina por queratinocitos epidérmicos primarios humanos pretratados con diferentes extractos de café tostado.

Figura 4: Evaluación de la secreción de ácido hialurónico por queratinocitos epidérmicos primarios humanos pretratados con extractos de café.

Figura 5: Producción de CD44 por queratinocitos epidérmicos humanos pretratados con diferentes extractos de café tostado.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: efecto en la pigmentación de la piel

[0066] Con el fin de evaluar el posible efecto beneficioso de los ingredientes contra la despigmentación o a favor de la pigmentación de la piel, se utilizó un cultivo 2D de melanocitos de murino (B16) y se realizaron 2 pruebas: 1 - evaluación de la producción de melanina y 2 - evaluación de la producción de tirosinasa.

1. Las condiciones del cultivo celular.

[0067] Las células B16 se cultivaron en DMEM 1 g/L de glucosa sin rojo fenol suplementado con suero fetal bovino al 10%, en una cámara humidificada a 37 °C y que contenía 5% de CO₂.

2. La producción de melanina por la línea celular de melanocitos de murino 816.

[0068] Las células se incubaron con los ingredientes seleccionados o las referencias de prueba (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 midiendo la densidad óptica a 405 nm de cada muestra frente a los estándares de melanina en presencia o en ausencia de NDP-MSH.

3. La producción de tirosinasa por la línea celular de melanocitos de murino 816.

[0069] Las células se incubaron con los ingredientes seleccionados o las referencias de prueba (ácido kójico a 400 µg/ml) durante 48 horas. La producción de tirosinasa se evaluó por inmunomarcaje.

INGREDIENTES:

[0070] Se sometieron a prueba extractos de café verde de Robusta y Arábica e infusiones de café tostado (con tres niveles diferentes de tostado: ligero (CTN 100), medio (CTN 80) y oscuro (CTN 60)).

[0071] La concentración probada para cada extracto de café se indica en la Tabla 1.

Tabla 1

Ingrediente	Mayor concentración no citotóxica en HDF (mg/ml)	Mayor concentración no citotóxica en HPEK (mg/ml)	Concentración probada en HDF (mg/ml)	Concentración probada en HPEK (mg/ml)
-------------	--	---	--------------------------------------	---------------------------------------

Robusta verde descaf. - mercado de EE. UU.	0,2	1	0,04	0,04
Arábica verde descaf. - mercado de EE. UU.	0,04	1	0,04	0,04
Infusión de Robusta con tueste ligero	0,04	0,2	0,04	0,04
Infusión de Robusta con tueste medio	0,04	0,2	0,04	0,04
Infusión de Robusta con tueste oscuro	0,04	0,2	0,04	0,04
Hojas de café verdes	0,004	0,004	0,004	0,004

[0072] Se ha trabajado con la mayor concentración no citotóxica, con el fin de normalizar al máximo posible las condiciones entre los diferentes extractos para poder compararlos. Por lo tanto, los extractos de café se han probado a una concentración de 40 µg/ml.

5

Resultados

[0073] Los resultados se expresan en porcentaje con respecto al control. La referencia de prueba (ácido kójico) indujo, como se esperaba, una disminución en el contenido de melanina. La Figura 1 muestra la producción de melanina por melanocitos B16 tratados durante 72 horas con los ingredientes seleccionados.

10

[0074] En general, se ha observado que los extractos de café tienen cierto potencial para la despigmentación de la piel, ya que pueden disminuir la producción de melanina y de tirosinasa *in vitro* en comparación con las condiciones de control (Figuras 1 y 2). Sin embargo, las infusiones de café tostado parecían tener un mayor potencial que los extractos de café verde. La preparación de café de tueste ligero disminuyó el contenido de melanina sin afectar a la producción de tirosinasa (Figura 2), lo que sugiere mecanismos que actúan antes o después de la síntesis de tirosinasa.

15

Ejemplo 2: Efecto sobre la función de barrera y la hidratación de la piel.

20

[0075] El efecto beneficioso potencial de los extractos del Ejemplo 1 hacia la función de barrera de la piel y la hidratación de la piel se evaluó usando cultivo 2D de queratinocitos epidérmicos primarios humanos y se realizaron 3 pruebas: 1- evaluación de la síntesis de filagrina, 2- evaluación de la secreción de hialurónico ácido y 3- evaluación de la producción de CD44 (receptor de ácido hialurónico) por queratinocitos epidérmicos primarios humanos.

25

Las condiciones del cultivo celular.

[0076] Los queratinocitos epidérmicos humanos se cultivaron en medio de control de queratinocitos-SFM, en una cámara humidificada a 37 °C y que contenía un 5% de CO₂.

30

La síntesis de filagrina por queratinocitos epidérmicos humanos.

[0077] Las células se incubaron con los ingredientes seleccionados o las referencias de prueba (CaCl₂ a 1,5 mM) durante 144 horas. La producción de filagrina se evaluó por inmunomarcaje.

35

La secreción de ácido hialurónico por queratinocitos epidérmicos humanos.

[0078] Las células se incubaron con los ingredientes seleccionados o las referencias de prueba (ácido retinoico a 10⁻⁷M) durante 72 horas. La liberación de ácido hialurónico por los queratinocitos epidérmicos humanos en los sobrenadantes se cuantificó mediante un ensayo ELISA.

40

La producción de CD44 por queratinocitos epidérmicos humanos.

[0079] Las células se incubaron con los ingredientes seleccionados o las referencias de prueba (ácido retinoico a $10^{-7}M$) durante 72 horas. La producción de CD44 por queratinocitos epidérmicos humanos se evaluó mediante inmunomarcaje.

5 **Resultados**

[0080] Los resultados se muestran en las Figuras 3, 4 y 5. El pretratamiento de las células con extractos de café tostado ligero, medio u oscuro tostado resultó en un aumento de la filagrina de casi el 200%, lo que sugiere que estos extractos podrían fortalecer la barrera cutánea (Figura 3). Los extractos de café ligero aumentaron la secreción de ácido hialurónico (133% del control) (Figura 4), un glucosaminoglucano secretado por las células de la piel *in vivo* que ayuda a mantener una hidratación adecuada al atraer y atrapar agua en los espacios extracelulares, mientras que las preparaciones de café tostado medio y oscuro aumentaron moderadamente (125 % y 107 % del control, respectivamente) la producción de CD44, el receptor de ácido hialurónico (Figura 5). Una barrera cutánea más fuerte garantiza una mejor protección del cuerpo contra el medio ambiente y el ataque de patógenos. También limita la pérdida de agua a través de la epidermis, asegurando así una adecuada hidratación de la piel.

Ejemplo 3

[0081] La preparación de un extracto tostado de *Coffea robusta*: 0,5 kg de granos de café tostados se reducen a polvo mediante molienda con el aparato Turrax a 24000 rev/min durante 1 minuto a 4 °C (baño de hielo).

[0082] El polvo obtenido se mezcla con 5 litros de tampón de fosfato 0,05 M a pH 8,5. La mezcla completa se agita durante 30 minutos a 4 °C, luego se centrifuga a 10 000 G a 4 °C. El sobrenadante se filtra a través de un filtro de 0,22 µm (filtración esterilizante).

[0083] El extracto se fracciona luego por ultrafiltración a través de una membrana de tipo Sartorius para eliminar los fenómenos de oxidación. El extracto luego se liofiliza. De este modo se obtienen 29,5 gramos de extracto activo llamado "extracto liofilizado".

[0084] Luego se elimina la cafeína por cromatografía de fluidos supercríticos (se utiliza CO₂ como gas portador). De este modo se obtienen 25,5 gramos de extracto activo llamado "extracto liofilizado descafeinado".

Ejemplo 4: Saquitos de polvo

35 [0085]

Ingredientes	Cantidad
Ingrediente activo	
Extracto tostado preparado según el ejemplo 3	8 g
Excipiente	
Maltodextrina	c.s. 30 g
Goma xantana	0,8 mg
Benzonato de sodio	0,2 mg
Se puede tomar un saquito al día.	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso cosmético no terapéutico de una cantidad eficaz de al menos granos de café tostados o un extracto alcohólico o alcohólico acuoso de estos, como agente activo para tratar y/o prevenir la sobreexpresión o acumulación de melanina en la piel, en donde dicho agente activo está comprendido en una composición oral.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** la sobreexpresión o la acumulación de melanina en la piel se observa en melasma, pecas y/o manchas de la edad.
- 10 3. Uso según la reivindicación 1 o 2 para aclarar y/o blanquear el tono de la piel.
- 15 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el extracto se deriva de granos de café seleccionados de las especies *Coffea arabica*, *Coffea robusta*, *Coffea canephora* o *Coffea iberica*.
- 15 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los granos de café están descafeinados.
- 20 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el extracto de granos de café representa del 1 % al 80 % en peso del peso total de la composición.
- 20 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el extracto de granos de café tostados administrado por vía oral está comprendido entre 0,01 y 5000 mg/día, preferiblemente 0,5 y 1000 mg/día.
- 25 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición es un producto alimenticio, una bebida o un complemento alimenticio.
- 25 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición comprende además al menos un tipo de microorganismos de calidad alimentaria, en particular probióticos, en forma muerta, viva o semiactiva.
- 30 10. Método cosmético no terapéutico para tratar y/o prevenir la sobreexpresión o la acumulación de melanina en la piel, que comprende al menos un paso consistente en administrar, a un individuo, una cantidad eficaz de al menos granos de café tostados o un extracto alcohólico o acuoso-alcohólico de estos, en el que dicho agente activo está comprendido en una composición oral.

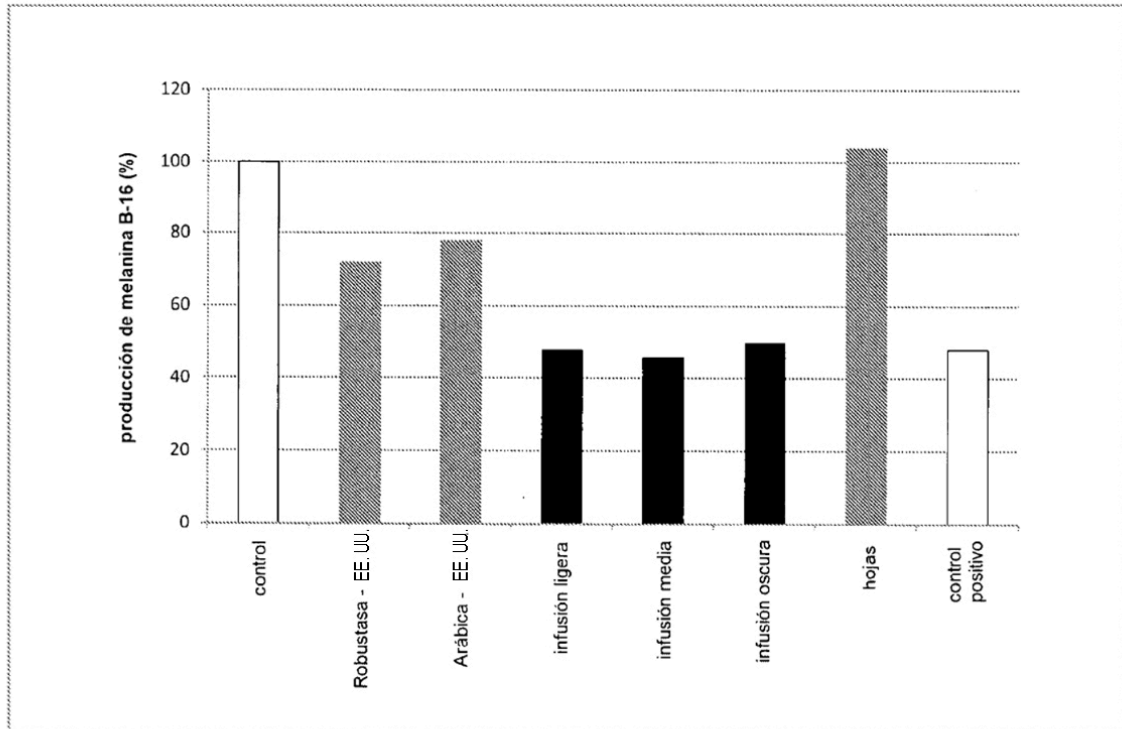


FIG 1

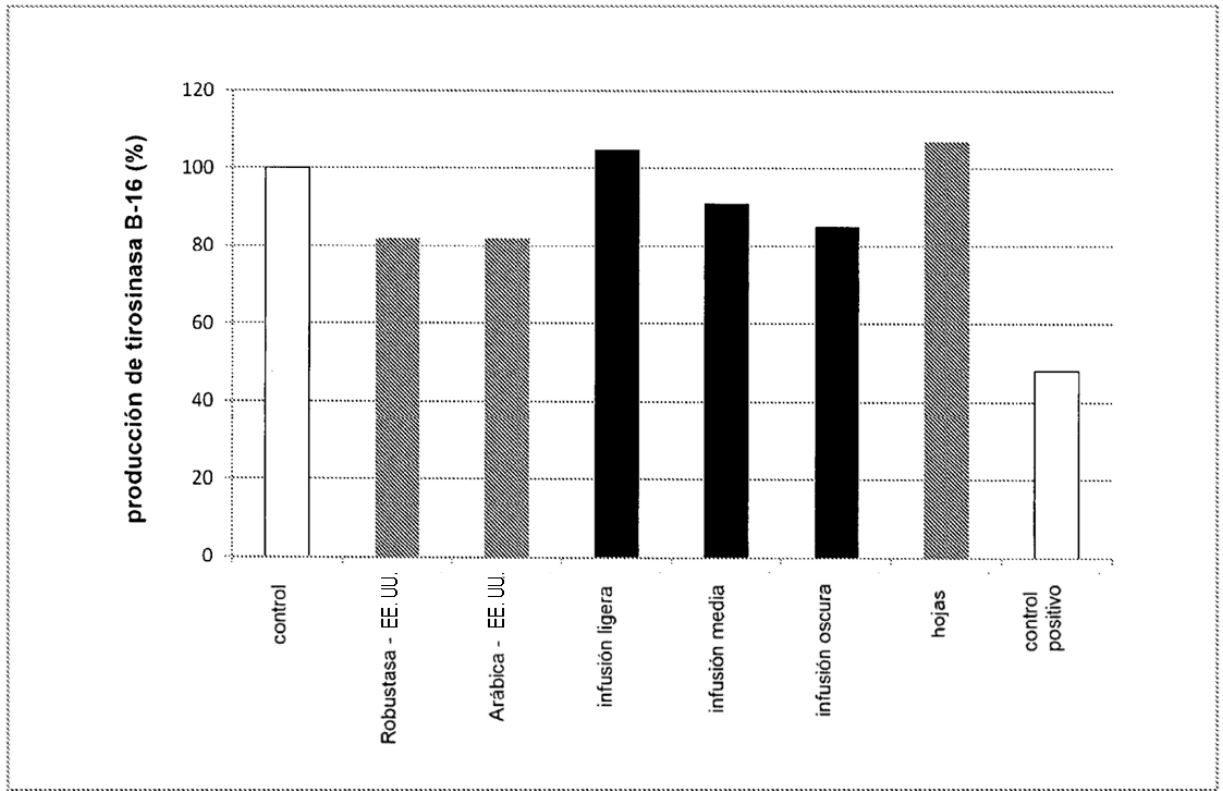


FIG 2

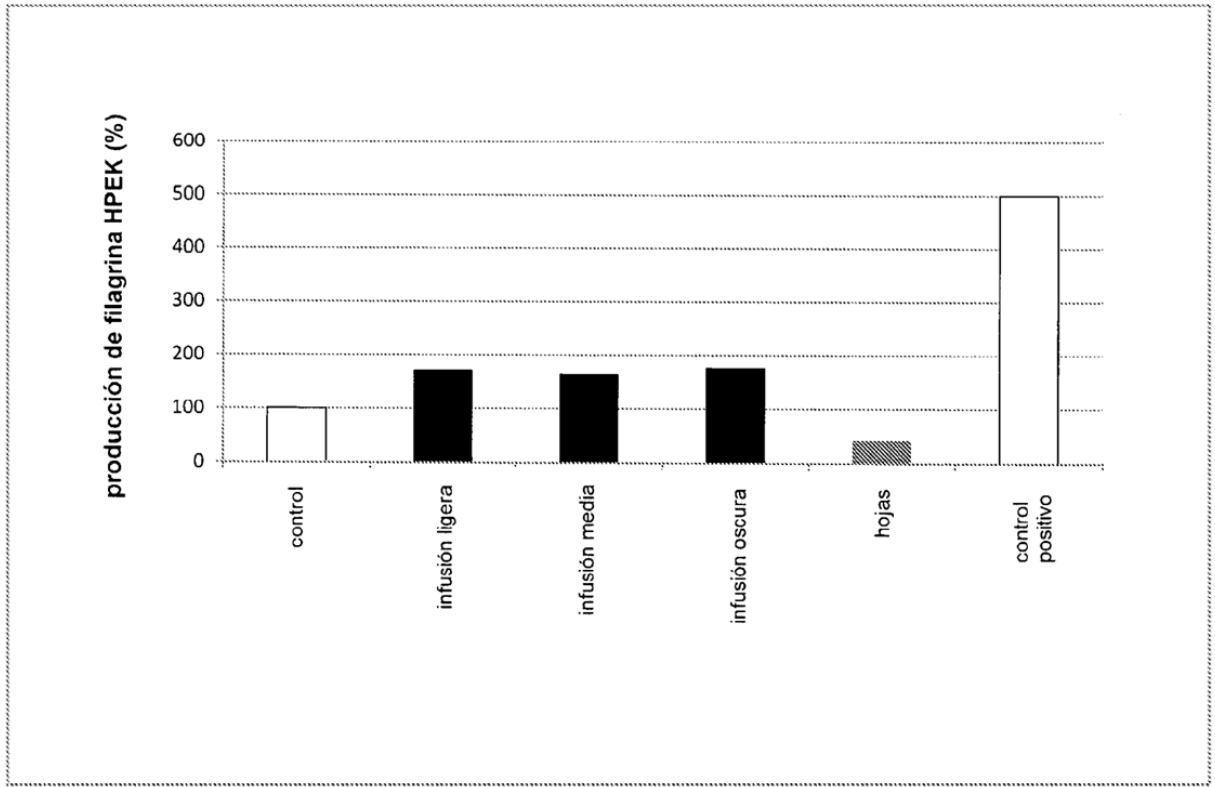


FIG 3

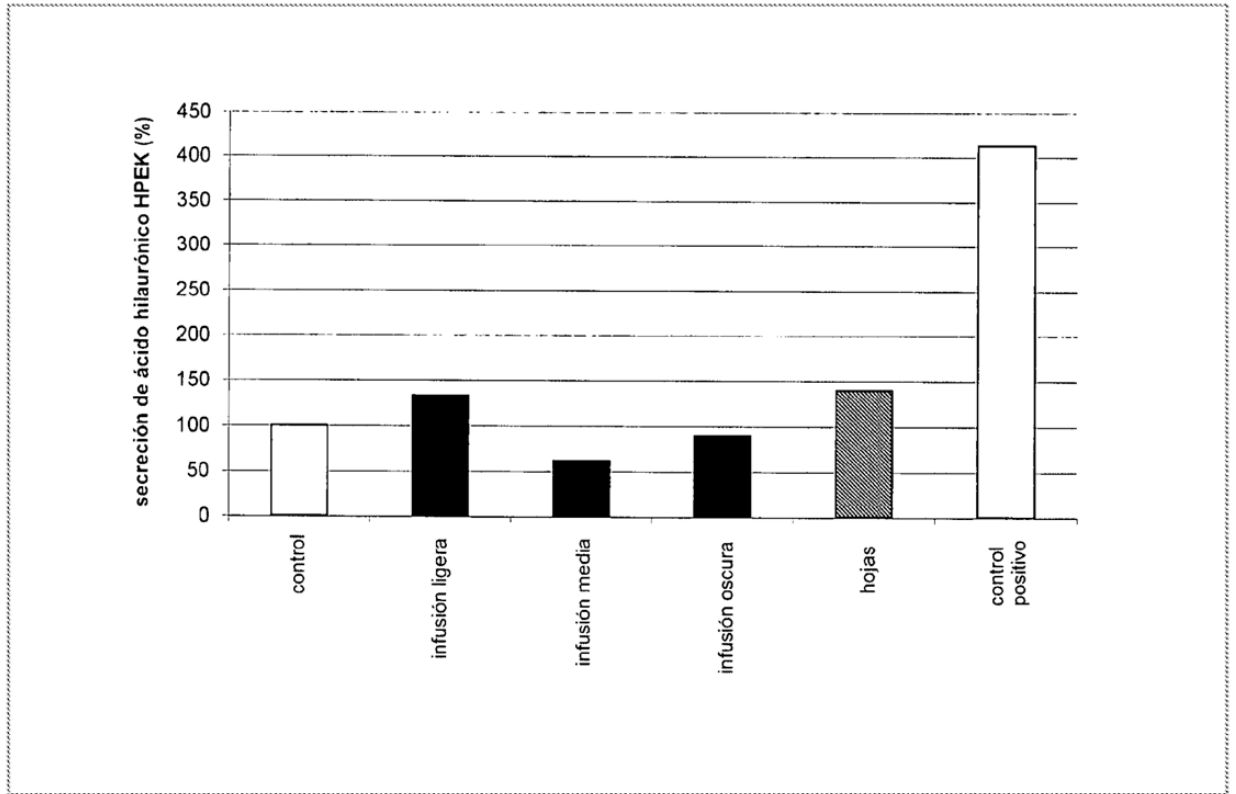


FIG 4

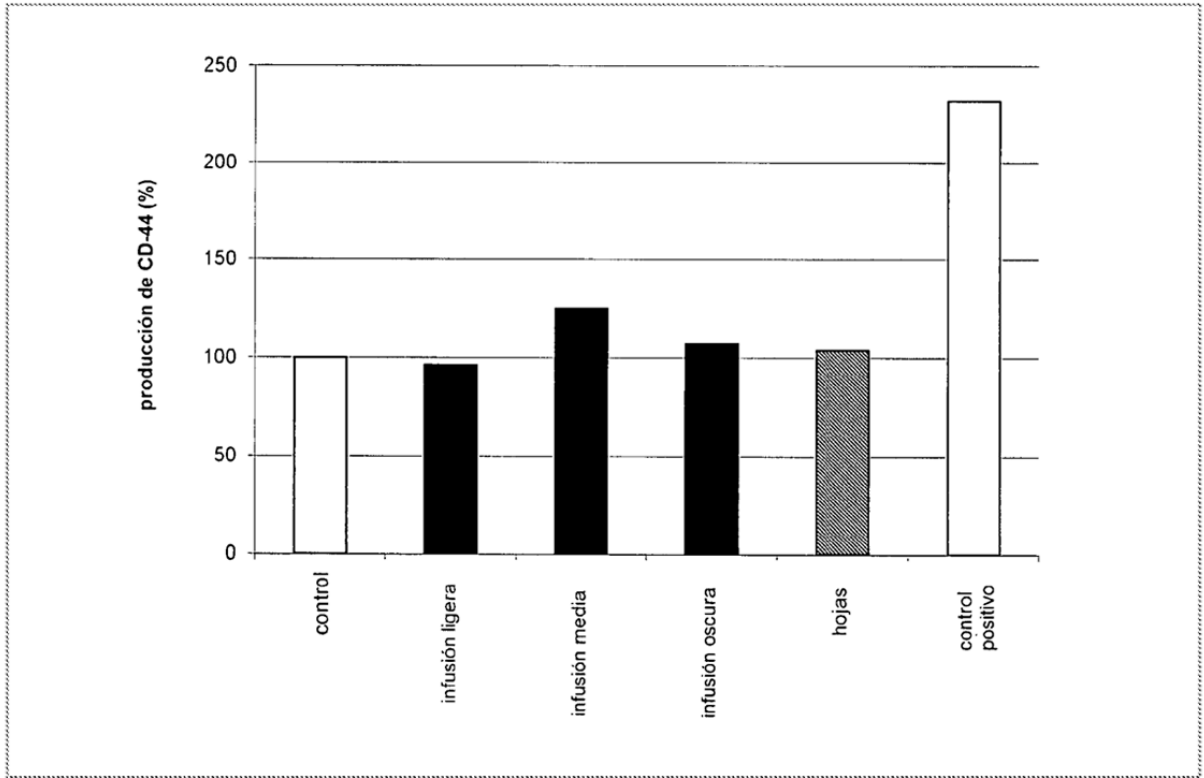


FIG 5