

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 723**

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)
A61K 8/66	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2011 PCT/EP2011/063059**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12013762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11738709 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 2598104**

54 Título: **Uso de café verde y de probióticos para regular la pigmentación de la piel**

30 Prioridad:

30.07.2010 EP 10171380

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

14.07.2020

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 773 723 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 café verde y de probióticos para regular la pigmentación de la piel

5 La presente invención se refiere en general al campo de los complementos alimentarios y/o productos alimentarios para fines cosméticos. Más específicamente, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una composición que contenga granos de café verde o un extracto acuoso de los mismos y *Lactobacillus johnsonii* como agente activo para tratar y/o prevenir trastornos del pigmento de la piel y/o imperfecciones del pigmento de la piel, en el que dichos trastornos del pigmento de la piel y/o imperfecciones del pigmento de la piel están asociados con hiperpigmentación.

10 La presente invención también tiene como objetivo mejorar adicionalmente el tono de la piel, así como proporcionar un agente para aclarar o blanquear la piel.

Antecedentes de la invención

15 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 dan como resultado un color de piel más oscuro. Además, la hiperpigmentación en la piel es causada por la sobreexpresión o acumulación de melanina en la piel. Como resultado, la ruta involucrada en la producción de melanina ha sido la diana de muchos inhibidores para reducir los niveles producidos. Una de las principales enzimas involucradas en la ruta de la melanina es la tirosinasa.

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

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

30 La capacidad de modificar la expresión del contenido de pigmento en la piel, para promover 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 de envejecimiento, etc., o simplemente por razones cosméticas.

35 Como resultado, los esfuerzos para 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 tales como el observado en melasma, pecas, vitiligo, piebaldismo, fenilcetonuria, y similares, y/o con fines cosméticos.

Además, el uso de composiciones para blanquear la piel está ampliamente expandido. Sin embargo, destruyen la melanina o inhiben su formación. Muchas de éstas contienen productos químicos agresivos tales como peróxidos, ácidos o formaldehído, o materiales tiolados. Las terapias menos estrictas tienen otras desventajas.

40 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 no alcanzan las respuestas deseables.

45 Otras composiciones sugirieron 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 las áreas de la piel, o mejorar el aspecto de la piel clara. Éstas incluyen el uso de limón, naranja, pepino, ginkgo, algarroba, fruta de rosa, hierba de geranio, canela, mejorana dulce, romero, etc.

50 Para combatir los trastornos relacionados con el pigmento anormal o para aclarar el tono de la piel, se han propuesto así diversos compuestos que, cuando se aplican tópicamente sobre la piel, son capaces de reducir la actividad de la tirosinasa y, en consecuencia, limitar la producción de melanina. Desafortunadamente, los tratamientos actualmente disponibles no son completamente satisfactorios, en particular en términos de los efectos secundarios que se asocian frecuentemente con ellos, tales como los efectos secundarios irritantes con ciertos agentes tópicos.

De este modo, sería altamente deseable tener preparaciones alternativas que no tengan los inconvenientes de las descritas en la técnica anterior. En particular, sería altamente 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.

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 El objeto de la presente invención es satisfacer estas necesidades.

Sumario de la invención

10 Los presentes inventores pudieron lograr este objetivo proporcionando una composición de alimento o suplemento alimentario que comprende al menos un ingrediente que contenga granos de café verde tratados con *Lactobacillus johnsonii* capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos. Sorprendentemente, esto dio como resultado una propiedad mejorada en la regulación de la pigmentación de la piel. Además, este tratamiento puede tener lugar in vivo cuando un ser humano o un animal ingiere un extracto de café en combinación con *Lactobacillus johnsonii* capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos.

15 De este modo, según un primer objeto, la invención se refiere al uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene porciones de café verde con *Lactobacillus johnsonii* capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos como un agente activo para tratar y/o prevenir trastornos de pigmentación de la piel. Tales trastornos de la piel son en particular los debidos a la edad o a factores ambientales (por ejemplo, UV), tales como las manchas de la edad. También pueden ser trastornos de la piel que se observan en melasma, pecas y/o manchas de la edad.

20 Los presentes inventores han descubierto que los granos de café verde tratados suprimen eficazmente la formación de melanina, melanogénesis, a pesar de que los extractos muestran poca o ninguna inhibición de la actividad de la tirosinasa. Este resultado es sorprendente e inesperado considerando el papel fundamental de la tirosinasa en la melanogénesis y el foco de los esfuerzos de desarrollo en la técnica para inhibir esta enzima.

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

25 Para los fines de la presente invención, la expresión "cantidad eficaz" pretende significar una cantidad suficiente para obtener el efecto esperado.

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.

30 La presente invención también se refiere al uso cosmético del ingrediente mencionado anteriormente, como un agente activo para tratar y/o prevenir las imperfecciones del pigmento de la piel. Como resultado, la tez se vuelve más brillante y más homogénea, sin áreas de discromía o de sequedad.

La presente invención también se refiere al uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene granos de café verde según la invención, como agente activo para blanquear o aclarar el tono de la piel.

35 Un uso según la presente invención también puede comprender el uso de al menos un ingrediente que contiene granos de café verde, 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.

Según otro de sus aspectos, el objeto de la invención es un método, en particular un método cosmético, para tratar y/o prevenir imperfecciones del tono de la piel y los trastornos asociados con la hiperpigmentación, en particular trastornos estéticos, en un individuo, que comprende al menos una etapa de administrar, a dicho individuo, al menos un ingrediente que contiene granos de café verde según la invención.

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

45 Descripción detallada de la invención

Según un primer objeto, la presente invención proporciona el uso de granos de café verde con un *Lactobacillus johnsonii* capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos.

50 Los ácidos clorogénicos son una familia de ésteres formados entre los ácidos trans-cinámicos y el ácido quínico. Los ácidos clorogénicos están presentes naturalmente en el café, principalmente como mono- y diésteres de ácido quínico y grupos fenólicos (por ejemplo, cafeico, ferúlico, cumárico, metoxicinámico) unidos a diferentes posiciones.

En una realización de la invención, el microorganismo es capaz de hidrolizar el ácido cafeoil quínico y los diésteres (por ejemplo, ácido 3-, 4-, o 5-cafeoil quínico y diésteres), y/o el ácido feruloil quínico y los diésteres (por ejemplo, ácido 3-, 4-, o 5-feruloil quínico y diésteres), para generar ácido cafeico y ácido ferúlico, respectivamente.

- 5 La composición de la invención debe formularse de manera que el microorganismo no fermente o reaccione con la composición durante el almacenamiento. Esto se puede lograr, por ejemplo, formulando la composición como un polvo seco, y/o encapsulando el microorganismo y/o enzima de modo que los microorganismos y/o enzima solo se liberen cuando la composición se mezcle con extracto de café o durante la digestión.

Extracto de café

- 10 Un extracto de café según la invención es un extracto de granos de café verde por agua o vapor. Se conocen en la técnica numerosos métodos para producir extractos de café. En particular, se puede obtener un extracto de granos de café mediante una extracción acuosa, acuosa-alcohólica o alcohólica de granos de café, y preferiblemente mediante una extracción con ayuda de metanol, etanol o propanol.

- 15 El café verde puede derivar de Arábica o Robusta, o puede ser una mezcla de Arábica y Robusta. La porción de café verde puede estar al menos parcialmente descafeinada. Esto es para proporcionar productos cuyo nivel de cafeína puede ser modulado desde el nivel libre de cafeína a nivel de cafeína normal.

Microorganismos

Los microorganismos capaces de hidrolizar ácido clorogénico pueden, por ejemplo, ser identificados como se describe en los ejemplos de esta solicitud. El microorganismo adecuado es un *Lactobacillus*, siendo *L. johnsonii* (CNCM I-1225).

- 20 El microorganismo debe estar presente en una cantidad suficiente para hidrolizar una cantidad sustancial de ácidos clorogénicos presentes en el extracto de café a ácidos fenólicos durante la digestión. Preferiblemente se hidroliza al menos 20%, tal como al menos 30%, al menos 50%, o al menos 75% de los ácidos cafeoil quínicos (CQA) y/o los ácidos feruloil quínicos (FQA) presentes en el extracto de café.

- 25 Las composiciones según la invención pueden estar en cualquiera de las formas galénicas normalmente disponibles para el método de administración seleccionado. El portador puede ser de naturaleza diversa dependiendo del tipo de composición en consideración. Por consiguiente, la composición puede ser cualquier producto alimentario o farmacéutico, o un producto cosmético para aplicación oral. Ejemplos de portadores alimentarios o farmacéuticos incluyen fórmula nutricional completa, productos lácteos tales 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 infantiles y para bebés, bebidas frías o no percederas, productos alimentarios de tipo de confitería, chocolate o cereales, piensos, en particular para animales domésticos. En particular, la achicoria o el extracto de la misma pueden incorporarse en cualquier otra forma de complemento alimentario o alimento enriquecido, por ejemplo, barras alimentarias o polvos compactados o no compactados. Los polvos pueden diluirse en agua, refrescos, productos lácteos o derivados de la soja, o incorporarse a las barras de alimentos.
- 30
- 35

- El producto alimentario también puede comprender además una fuente de proteínas, una fuente de hidratos de carbono, una fuente de lípidos, una fuente de minerales y/o una fuente de vitaminas. La presencia de proteínas, hidratos de carbono, 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 nutrición adicional.
- 40

- Los ingredientes individuales pueden comprender cualquier tipo de compuesto comestible. Los ingredientes típicos para composiciones alimentarias, en particular bebidas, son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, leche, nata, blanqueadores de café, y cremas de café. Alternativamente, los ingredientes también podrían ser un aderezo para ensaladas o partes del mismo, 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.
- 45

- La invención también proporciona un producto de bebida de café, tal como (a) un producto de café tostado y molido, (b) un producto de café soluble, (c) una bolsita, tableta o cápsula de café de una sola porción, (d) un producto de café listo para beber, o (e) cualquier otro producto de café adecuado, que comprende el producto de café como se define en el presente documento como un ingrediente.
- 50

- El café soluble o café instantáneo, como se le conoce de otro modo, es muy bien 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 bien conocidas por el experto en la técnica.
- 55

La presente invención es particularmente adecuada para su uso como un 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 beber. Los ejemplos de bebidas listas para beber 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, diluyéndose previamente los componentes opcionalmente con un líquido tal como agua o leche. En este caso, el componente de café puede comprender el producto de café descrito aquí.

Las bebidas tres en uno, que comprenden café, un edulcorante y un blanqueador tal como la leche, un sustituto de crema líquido o un sustituto de crema sólido (por ejemplo, en polvo), pueden comprender el producto de café descrito aquí.

Además, cualquier bebida, que comprenda café soluble como ingrediente, puede comprender el producto de café descrito aquí.

La composición puede comprender además un ingrediente adicional adecuado para su inclusión en una composición alimentaria. Los ingredientes habituales pueden ser, por ejemplo, azúcares, edulcorantes artificiales, emulsionantes, estabilizadores, espesantes, agentes de fluidez, colorantes, sabores, aromas, y similares. Los edulcorantes artificiales adecuados incluyen sacarina, ciclamatos, acetosulfamo, edulcorantes a base de L-aspartilo, tales como aspartamo, y mezclas de éstos. Los emulsionantes adecuados incluyen monoglicéridos, diglicéridos, lecitina, ésteres de ácido diacetiltartárico de mono-diglicéridos, almidones emulsionantes, y mezclas de los mismos. Los estabilizadores adecuados incluyen fosfato dipotásico y citrato sódico. Un agente de fluidez adecuado es el aluminato de sílice y sodio. En una realización, la composición comprende proteína de leche y/o proteína vegetal. En una realización adicional, la composición comprende grasa de leche y/o grasa vegetal.

Además, el producto descrito en el presente documento puede usarse como ingrediente para preparaciones de bebidas a base de café, café expreso, de preparación estándar, para usarse a granel o en una sola porción de bebida para la preparación en el hogar.

Si el producto es un suplemento nutricional para administración oral, puede estar presente en cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, píldoras, pastas o pastillas, gomas o disoluciones o emulsiones bebibles, un jarabe o un gel. Tal suplemento también podría incluir un edulcorante, un estabilizador, un antioxidante, un aditivo, un agente saborizante y/o un colorante. La formulación de los mismos se lleva a cabo mediante los métodos habituales para producir comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas de gel, geles, hidrogeles para liberación controlada, emulsiones, comprimidos o cápsulas.

A este respecto, el especialista conoce los adyuvantes para composiciones orales, en particular para suplementos dietéticos. Se pueden mencionar, entre otros y con fines puramente ilustrativos, lubricantes tales como estearato de magnesio, productos para 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.

La composición descrita en el presente documento puede contener, además, lípidos, polifenoles, taurina, otros 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.

Se puede usar un kit, que comprende al menos dos partes: a) una primera parte que comprende un extracto de café; y b) una segunda parte que comprende un microorganismo y/o una enzima capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos. Las dos partes se venden juntas para la preparación de una composición, pero se separan físicamente en el envasado del producto. La composición final a consumir se prepara mezclando las dos partes poco antes del consumo. Si una o ambas partes están en forma líquida, se pueden mezclar directamente, opcionalmente se puede añadir otro líquido, por ejemplo, agua o leche. Las dos partes también se pueden mezclar disolviéndolas o suspendiéndolas en un líquido, por ejemplo, agua o leche. Cuando se usa líquido, éste puede ser caliente o frío, dependiendo de si se desea una bebida caliente o fría. Si se usa líquido caliente, preferiblemente puede tener una temperatura que no sea tan alta como para inactivar el microorganismo y/o enzima antes de la ingestión de la composición.

La primera parte del kit comprende un extracto de café. Preferiblemente, la primera parte está en forma seca, por ejemplo, en forma de polvo. El extracto de café puede ser, por ejemplo, un extracto de café verde secado por pulverización o liofilizado. La primera parte también puede estar en forma líquida. Los extractos de café líquido están fácilmente disponibles, por ejemplo, como bebidas de café listas para beber. La primera parte puede comprender adicionalmente cualquier otro ingrediente adecuado, por ejemplo, extracto de achicoria, aditivos aromáticos, estabilizadores, sales y/o edulcorantes. La primera parte puede envasarse de cualquier manera adecuada, por ejemplo, en una bolsita, botella o lata.

La segunda parte comprende un microorganismo y/o una enzima capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos. Esta parte puede estar preferiblemente en forma de una composición para mezclar con un extracto de café como se describe aquí, preferiblemente en forma de un blanqueador de café o sustituto de crema

de café. Puede comprender cualquier otro componente adecuado. Puede estar en forma seca, por ejemplo, como un polvo, o en forma líquida, y se puede envasar de cualquier manera adecuada, por ejemplo, en una bolsita, botella o lata. Debe formularse de tal manera que el microorganismo y/o la enzima no fermenten o reaccionen con otros ingredientes durante el almacenamiento. Esto se puede lograr, por ejemplo, formulando la composición como un polvo seco, y/o encapsulando el microorganismo y/o enzima de modo que los microorganismos y/o enzima solo se liberen cuando la composición se mezcle con extracto de café o durante la digestión.

Las al menos dos partes pueden envasarse juntas de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, se pueden envasar en un recipiente combinado en el que las partes se mantienen físicamente separadas durante el almacenamiento y se mezclan cuando se abre el recipiente, o se pueden envasar en recipientes separados que se venden juntos para la preparación de una bebida.

Uso

Los productos descritos en este documento se usan para tratar o prevenir trastornos de pigmentación de la piel o para aclarar el tono de la piel cosméticamente, por ejemplo, disminuyendo la producción de melanina. De hecho, se demostró que los extractos de granos de café verde disminuyen in vitro la síntesis de melanina (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 aguas arriba o aguas abajo de esta enzima.

Los ingredientes según la presente invención tienen además un efecto positivo sobre el fortalecimiento de la barrera cutánea y el mantenimiento de la hidratación de la piel.

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

De este modo, según un objeto, la invención se refiere al uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene granos de café verde con *Lactobacillus johnsonii* capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos, para tratar y/o prevenir trastornos de pigmentación de la piel, en particular los debidos a la edad o factores ambientales tales como los rayos UV.

La presente invención también se refiere al uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene granos de café verde con *Lactobacillus johnsonii* capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos, para blanquear o aclarar el tono de la piel, lo cual es particularmente deseable para la población asiática.

Un uso según la presente invención también puede comprender el uso de al menos un ingrediente que contiene granos de café verde con microorganismos capaces de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente activo para mejorar la hidratación de la piel o envejecimiento de la piel, en particular como se describe más adelante.

Según otro de sus aspectos, el objeto de la invención es un método, en particular un método cosmético, para tratar y/o prevenir imperfecciones del tono de la piel y/o trastornos asociados con la hiperpigmentación, en particular trastornos estéticos, en un individuo, que comprende al menos una etapa de administrar, a dicho individuo, al menos un ingrediente que contiene granos de café verde con *Lactobacillus johnsonii* capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos según la invención.

El método de tratamiento cosmético de la invención se lleva a cabo administrando por vía oral al menos una cantidad eficaz de al menos un ingrediente que contiene granos de café verde con *Lactobacillus johnsonii* capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos según la invención. La administración oral comprende ingerir, en una o más ingestas, una composición oral como se definió anteriormente.

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

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

De este modo, un tratamiento oral con una composición que contiene granos de café verde según la invención, combinado con una composición tópica que opcionalmente contiene otro ingrediente activo, en particular un microorganismo probiótico, u otros probióticos en forma muerta, viva o semiactiva, o un agente hidratante o agente antienvjecimiento, podría imaginarse como un kit. Los ingredientes se mezclan, antes de formularse, en el orden y bajo condiciones fácilmente determinadas por los expertos en la técnica.

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

5 Las dosis diarias de extracto de granos de café verde administradas por vía oral pueden estar comprendidas preferiblemente entre 0,1 y 27 g/día, dependiendo del tipo de producto y el contenido de cafeína, más preferiblemente 0,5 a 18 g/día, incluso más preferiblemente 1 a 3 g/día. Los presentes inventores han descubierto que la efectividad de los extractos de granos de café verde según la presente invención generalmente depende de la dosis y sigue una curva de respuesta frente a la dosis. Si generalmente se han de prevenir trastornos o daños leves de la piel y el producto se usará frecuentemente, serán suficientes cantidades muy pequeñas para lograr el efecto deseado. Si se va a tratar un trastorno grave de pigmento de la piel, serán más apropiadas mayores cantidades, aunque también pequeñas cantidades producirán un efecto.

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

15 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 así a modo de ilustración no limitante del campo de la invención. En estos ejemplos, a menos que se indique lo contrario, los porcentajes son porcentajes en peso, y los intervalos de valores escritos en la forma "entre ... y ..." incluyen los límites superior e inferior especificados.

Figuras

- Figura 1: Evaluación de la producción de melanina por melanocitos murinos pretratados con extractos de café verde.
- Figura 2: Evaluación de la producción de tirosinasa por melanocitos murinos pretratados con extractos de café verde.
- 20 Figura 3: Evaluación de la secreción de ácido hialurónico por queratinocitos epidérmicos primarios humanos pretratados con extractos de café verde.

Ejemplos

Ejemplo 1

25 Tratamiento del extracto de café verde con una preparación secada por pulverización de *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225)

30 Se disolvieron 30 mg de un extracto de café verde seco en 1 ml de amortiguador de fosfato (50 mM, pH 7,0) o en 1 ml de agua. A esta disolución, se añadieron 10 mg de una preparación secada por pulverización de *Lactobacillus johnsonii* (3,3 E9 cfu/g). La mezcla se incubó entonces a 37°C, y se extrajeron muestras a diferentes tiempos de reacción. Después de la centrifugación (3000 g, 5 min) y filtración (filtros de jeringa de tamaño de poro de 0,45 µm, Millipore SLHA 025 BS), las muestras se analizaron mediante HPLC.

Análisis mediante HPLC

35 Las muestras de café se diluyeron al 1% p/p y se analizaron mediante RP-HPLC en una columna CC 250/4 Nucleosil 100-5-C18 (Macherey-Nagel). El sistema eluyente fue agua Millipore, TFA al 0,1% y CH₃CN a un caudal de 1 ml/min. El método permitió la determinación simultánea de los ácidos cafeoil quínicos (CQA), los ácidos feruloil quínicos (FQA), los ácidos di-cafeoil quínicos (diCQA), lactonas del ácido feruloil quínico, el ácido cafeico (CA) y el ácido ferúlico (FA) (absorbancia a 325 nm) utilizando curvas de calibración estándar externas. Los resultados se expresaron con respecto a la referencia a tiempo 0 (t0) o con respecto a la referencia al mismo tiempo sin bacterias.

Los resultados se muestran en la tabla 1.

40 Tabla 1. Resultados del experimento 4. CQA, FQA, CA y FA se dan como % con respecto al control no tratado a t = 0.

Tiempo (h)	4	6	16	24
CQA	77	69	58	50
FQA	79	71	48	52
diCQA	67	53	32	20
CA	2673	3762	5182	6145
FA	961	1429	1963	2432

Ejemplo 2: Efecto sobre la pigmentación de la piel

Con el fin de evaluar el posible efecto beneficioso de los ingredientes con respecto a la despigmentación o propigmentación de la piel, utilizamos un cultivo 2D de melanocitos murinos (B16) y realizamos 2 ensayos: 1- evaluación de la producción de melanina y 2- evaluación de la producción de tirosinasa.

5 1. Las condiciones del cultivo celular.

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

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

10 Las células se incubaron con los ingredientes seleccionados o las referencias de ensayo (ácido kójico a 400 µg/ml) durante 72 horas, en presencia o ausencia de NDP-MSH, un análogo de MSH. La cantidad total de melanina (extracelular e intracelular) se evaluó midiendo la densidad óptica a 405 nm de cada muestra frente a patrones de melanina en presencia o en ausencia de NDP-MSH.

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

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso cosmético no terapéutico de una cantidad eficaz de al menos granos de café verde o extractos acuosos de los mismos con *Lactobacillus johnsonii*, como agente activo para tratar y/o prevenir trastornos del pigmento de la piel y/o imperfecciones del pigmento de la piel, en el que dichos trastornos del pigmento de la piel y/o las imperfecciones del pigmento de la piel están asociados con hiperpigmentación, en el que dicho agente activo está comprendido en una composición oral, y en el que *Lactobacillus johnsonii* es capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos y no fermenta ni reacciona con la composición durante el almacenamiento.
2. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que los trastornos del pigmento de la piel son los que se observan en melasma, pecas y/o manchas de la edad.
- 10 3. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, para mejorar el tono de la piel y/o el cutis.
4. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, para aclarar y/o blanquear el tono de la piel.
5. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el extracto deriva de granos de café seleccionados de las especies *Coffea arabica*, *Coffea robusta*, *Coffea canephora* o *Coffea iberica*.
6. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que los granos de café están descafeinados.
- 15 7. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el extracto de granos de café representa de 1% a 80% del peso total de la composición.
8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición es un producto alimentario, una bebida, un complemento alimentario.
- 20 9. Método cosmético no terapéutico para tratar y/o prevenir trastornos del pigmento de la piel y/o imperfecciones del pigmento de la piel, que comprende al menos una etapa de administrar por vía oral, a un individuo, una cantidad eficaz de al menos granos de café verde o un extracto acuoso de los mismos con *Lactobacillus johnsonii*, en el que dichos trastornos del pigmento de la piel y/o imperfecciones del pigmento de la piel están asociados con la hiperpigmentación, y en el que *Lactobacillus johnsonii* es capaz de hidrolizar ácidos clorogénicos para generar ácidos fenólicos y no fermenta ni reacciona con la composición durante el almacenamiento.

25

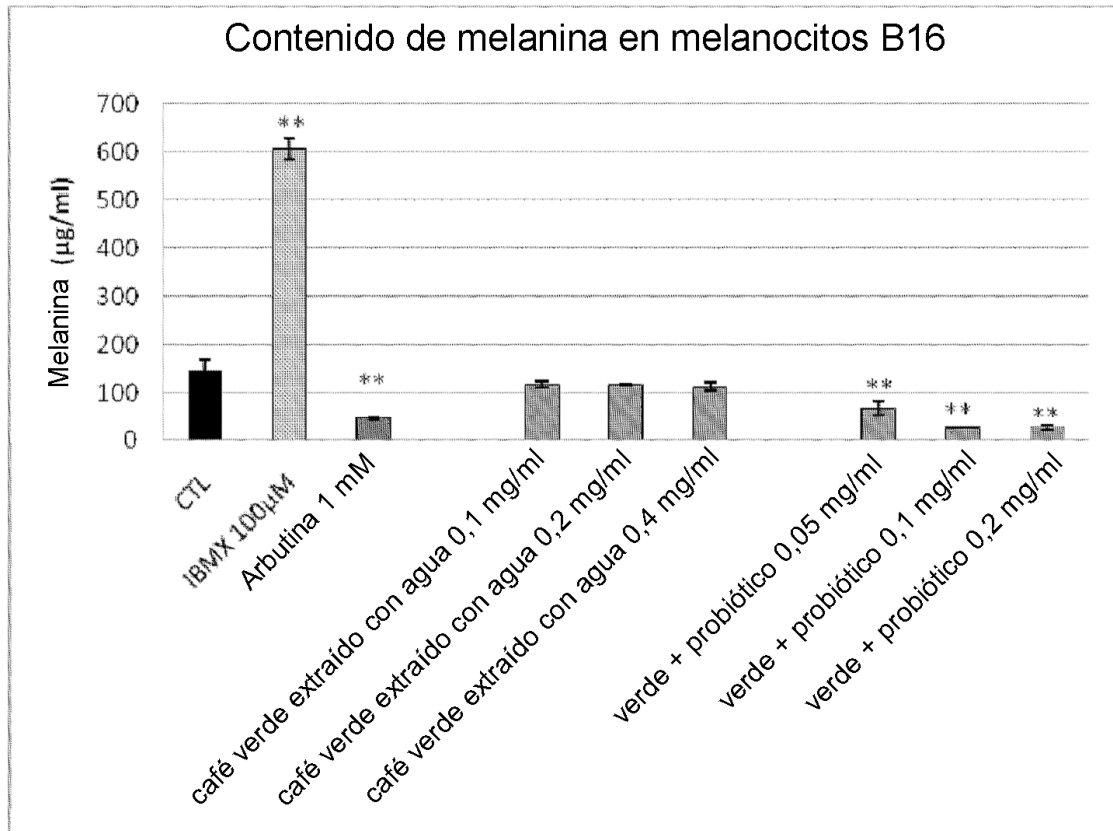


FIG 1

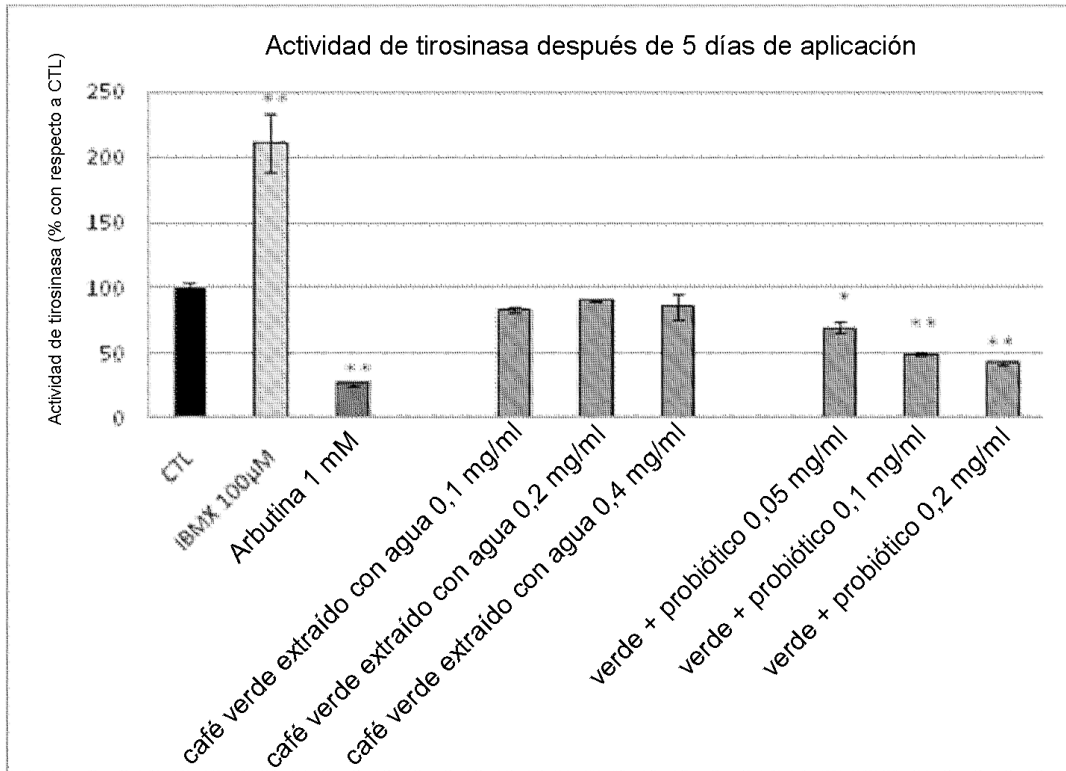


FIG 2

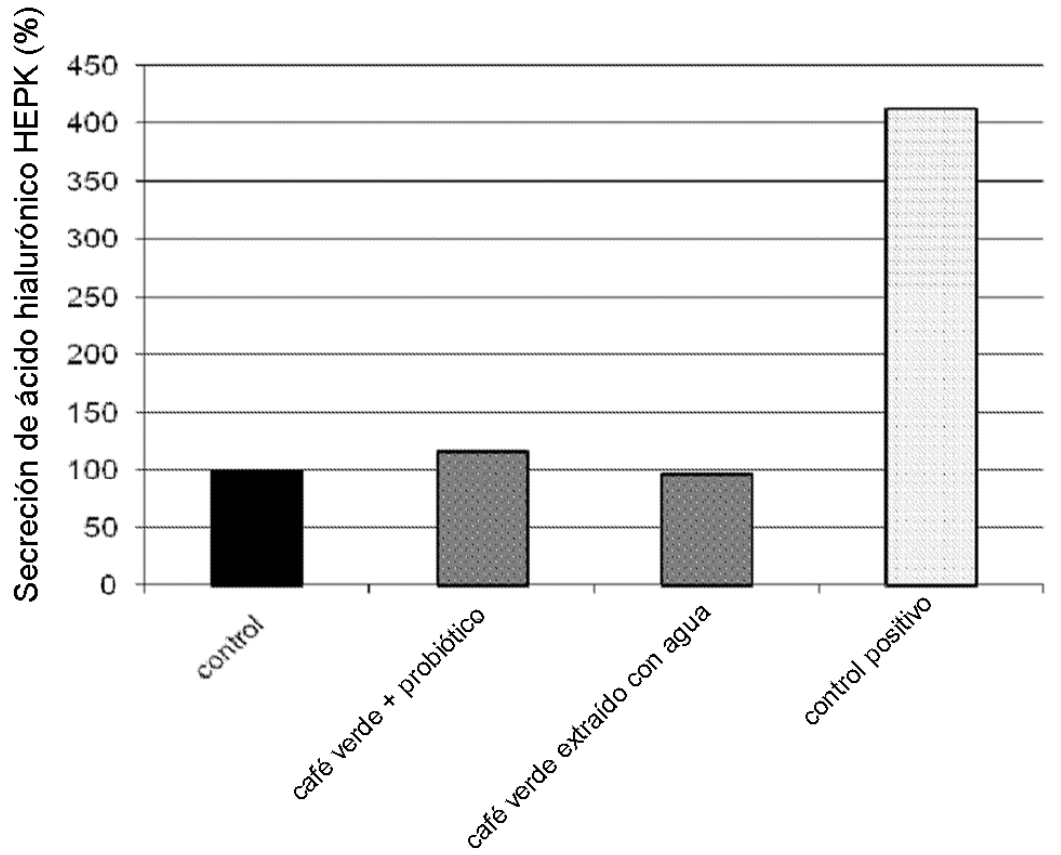


FIG 3