



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 441**

51 Int. Cl.:

A61K 8/99 (2006.01)

A61K 8/19 (2006.01)

A61K 8/27 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05300501 .3**

96 Fecha de presentación : **22.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1609463**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54

Título: **Procedimiento y composiciones útiles para prevenir y/o tratar las pieles sensibles y/o secas.**

30

Prioridad: **23.06.2004 FR 04 51317**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2011

73

Titular/es: **L'Oréal**
14, rue Royale
75008 Paris, FR
NESTEC, S.A.

72

Inventor/es: **Breton, Lionel;**
Jourdain, Roland;
Gueniche, Audrey;
Bureau-Franz, Isabelle y
Blum-Sperisen, Stéphanie

74

Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 366 441 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

Procedimiento y composiciones útiles para prevenir y/o tratar las pieles sensibles y/o secas.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético así como a una composición, especialmente cosmética y/o dermatológica, destinados más particularmente a la prevención y/o al tratamiento de las pieles calificadas de pieles sensibles y/o secas.

10 De manera general, las pieles sensibles se definen por una reactividad particular de la piel. Sin embargo, por oposición a las pieles calificadas de alérgicas, esta reactividad no resulta de un proceso inmunológico, es decir, no se produce sólo a nivel de una piel ya sensibilizada, en respuesta a la presencia de un alérgeno. Su mecanismo se denomina como no específico.

15 Esta reactividad cutánea se traduce generalmente en la manifestación de señales de molestias en respuesta a la puesta en contacto del sujeto con un elemento causante que puede tener diversos orígenes. Se puede tratar de la aplicación de un producto cosmético a la superficie de la piel sensible, de la ingesta de alimentos, de la exposición a variaciones brutales de temperaturas, a la contaminación atmosférica y/o a rayos ultravioletas o infrarrojos. Existen asimismo factores asociados, como la edad y el tipo de piel. Así, las pieles sensibles son más frecuentes entre las pieles secas o grasas que entre las pieles normales.

20 La aparición de estas señales de molestia, que aparecen en los minutos siguientes a la puesta en contacto del sujeto con el elemento causante, es una de las características esenciales de las pieles sensibles. Se trata esencialmente de sensaciones disestésicas. Se entiende por sensaciones disestésicas, sensaciones más o menos dolorosas sentidas en una zona cutánea, como los picores, hormigueos, comezones o pruritos, quemaduras, calenturas, molestias, tirones, etc. Estas señales subjetivas existen más frecuentemente en ausencia de señales químicas visibles, tales como el enrojecimiento y las descamaciones. Hoy en día se sabe que estas reacciones de irritación e intolerancia cutánea se deben especialmente a una liberación de neuropéptidos mediante las terminaciones nerviosas de la epidermis y de la dermis.

30 En el documento EP 737 471 se ha demostrado que la incorporación de algunas sales de metales alcalino-térreos, en una composición cosmética y/o dermatológica, permitía oponerse eficazmente a la liberación de estos neuropéptidos y obtener ventajosamente un efecto preventivo y/o curativo de pieles sensibles. El documento EP 806 933 ilustra más particularmente la eficacia de las sales de estroncio para tratar las pieles irritables.

35 Sin embargo, hoy en día no se dispone todavía de una solución totalmente satisfactoria para prevenir y/o tratar este tipo de pieles calificadas de sensibles, y este problema se exagera aún más particularmente en el caso en el que esta piel sensible se asocia con una piel seca. La piel seca se manifiesta esencialmente mediante una sensación de tirantez y/o de tensión, y se asocia frecuentemente a una disminución del porcentaje de hidratación cutánea y una alteración de la función barrera, medida por una pérdida insensible de agua.

40 En cuanto al documento WO 02/28402, se describe que microorganismos probióticos pueden tener asimismo un efecto beneficioso en la regulación de reacciones de hipersensibilidad cutánea, como las reacciones inflamatorias y alérgicas, que resultan de un proceso inmunológico, en oposición a la reactividad de una piel sensible. En "Probiotics in the management of atopic eczema, Clinical and Experimental Allergy 2000", Volumen 30, páginas 1604-1610, se da asimismo un estudio que se refiere al efecto de probióticos sobre los mecanismos inmunitarios infantiles, como por ejemplo la dermatitis atópica.

50 En cuanto al documento EP 1 110 555, se propone utilizar agentes bacterianos, especialmente de tipo probiótico, para estabilizar y/o regular la ecoflora cutánea. En este documento, estos compuestos se describen como eficaces para prevenir la adhesión de la flor patógena sobre la piel.

55 Asimismo, a partir de los documentos US 2004/0001817, WO 03/071883, WO 99/49877, WO 00/49885, EP 1 364 586, WO 00/70972, EP 1 169 925, DE 202 02 562, RU 2 228 184, WO 2004/112509 y FR 2 733 151, se conocen unas composiciones nutricionales o terapéuticas, que utilizan unos microorganismos probióticos, tales como unas bacterias con ácido láctico, en particular de tipo *Lactobacillus*, unas bifidobacterias o del género *Bacillus*.

60 El documento FR 2 848 448 propone unas composiciones para administración oral, destinadas a corregir los trastornos asociados a una piel seca, que comprenden un extracto de granos de café descafeinado, y que pueden comprender además unos *Lactobacillus* liofilizados en asociación o no con unas sales de magnesio y de calcio.

El documento WO 03/070260 da a conocer unas composiciones para administración oral para la fotoprotección de la piel, que comprenden en particular una bacteria con ácido láctico y una levadura.

65 Por otra parte, el documento US 2003/003107 propone unas composiciones tópicas que utilizan un extracto de *Bacillus coagulans*, para inhibir el desarrollo de microorganismos patógenos sobre la piel.

En cuanto al documento EP 0 399 909, describe unas composiciones cosméticas que se oponen al envejecimiento de la piel que comprenden en particular unas sales de magnesio y de potasio, y eventualmente un extracto de levadura.

5 De forma inesperada, los inventores han constatado que estos microorganismos, especialmente probióticos, podían resultar eficaces, en particular en el adulto, para el tratamiento de las pieles sensibles asociadas particularmente con una piel seca, con la condición de que estén asociados con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente.

10 Esta eficacia es aún más inesperada ya que se supone que estos dos tipos de ingredientes activos actuaban hasta hoy en día según dos modos de acción totalmente distintos, y que implicaban generalmente un modo de administración específica para cada uno, a saber, principalmente oral para los microorganismos, especialmente probióticos, y mayoritariamente tópico para los cationes minerales divalentes y en particular para las sales de metales alcalino-térreos. Además, nada hacía prever su eficacia frente a una piel sensible asociada con una piel
15 seca.

En consecuencia, la presente invención se refiere, según un primer aspecto, a un procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir y/o tratar las pieles sensibles, que comprende la administración oral de al menos una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico seleccionado de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente.
20

Se refiere asimismo a un procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir y/o tratar las pieles secas que comprende la administración oral, de al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos de los cuales al menos uno es de tipo probiótico y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente.
25
30

Se refiere asimismo a un procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir y/o tratar las pieles sensibles, que comprende la administración tópica, de al menos una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico seleccionado de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente en forma de una sal diferente de un sulfato.
35

Se refiere asimismo a un procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir y/o tratar las pieles secas, que comprende la administración tópica, de al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos, de los cuales uno es de tipo probiótico, y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente en forma de una sal diferente de un sulfato.
40
45

La presente invención se refiere además, según otro de sus aspectos, a una composición destinada a una administración oral, que comprende al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos de los cuales uno es de tipo probiótico, y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente para el tratamiento y/o la prevención seleccionadas de entre la dermatitis atópica y las ictiosis.
50
55

La presente invención se refiere además, según otro de sus aspectos, a una composición que comprende al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos, de los cuales uno es de tipo probiótico, y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con al menos un catión mineral divalente en forma de una sal diferente de un sulfato para el tratamiento y/o la prevención de las pieles secas seleccionadas de entre la dermatitis atópica y las ictiosis.
60

Según una primera variante, esta asociación se formula en forma de un complemento alimenticio, incluso de un producto básico alimenticio.
65

Según una segunda variante, se presenta en forma de una composición cosmética y/o dermatológica según la invención.

La presente invención prevé asimismo la utilización cosmética por vía oral, como agente destinado a prevenir y/o tratar las pieles sensibles de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico seleccionado de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con al menos un catión mineral divalente.

La presente invención prevé asimismo la utilización cosmética como agente destinado a prevenir y/o tratar las pieles sensibles, de al menos una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico seleccionado de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente en forma de una sal diferente de un sulfato.

La misma prevé asimismo la utilización cosmética por vía oral como agente destinado a prevenir y/o tratar las pieles secas, de una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos, de los cuales uno es de tipo probiótico, y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con al menos un catión mineral divalente.

La misma prevé asimismo la utilización cosmética como agente destinado a prevenir y/o tratar las pieles secas, de al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos, de los cuales uno es de tipo probiótico, y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente en forma de una sal diferente de un sulfato.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición cosmética y/o dermatológica, útil para prevenir y/o tratar las pieles sensibles y/o secas, que comprende en un soporte fisiológicamente aceptable al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos probióticos seleccionados de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con una cantidad eficaz de al menos dos metales alcalinotérreos en forma de sales orgánicas, anhidras o hidratadas o de complejos quelatados.

La presente invención se refiere según otro de sus aspectos, a una composición cosmética y/o dermatológica, útil para prevenir o tratar las pieles sensibles y/o secas, que comprende en un soporte fisiológicamente aceptable al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos probióticos seleccionados de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con una cantidad eficaz de al menos un metal alcalinotérreo en forma de una sal seleccionada de entre bicarbonatos, glicerosfosfatos, nitratos acetatos, hidróxidos, sales de α -hidroxiácidos tales como los citratos, tartratos, lactatos y malatos o de ácidos de frutas, sales de aminoácidos tales como los aspartatos, arginatos y fumaratos o de sales de ácidos grasos tales como los palmitatos, oleatos, caseinatos y behenatos.

Piel sensible y/o seca

Como se ha precisado anteriormente, una piel sensible es distinta de una piel alérgica. Su reactividad no resulta de un proceso inmunológico, y generalmente se traduce únicamente en sensaciones disestéticas.

Por razones evidentes, la ausencia de señales visibles hace difícil el diagnóstico de piel sensible. De forma muy frecuente, este diagnóstico reside en el interrogatorio del paciente. Esta sintomatología tiene además como interés permitir diferenciar la piel sensible, asociada o no a una piel seca, la irritación o la alergia de contacto, para las cuales existen por el contrario señales inflamatorias visibles.

Por lo tanto, la obtención de productos para "pieles sensibles" ha necesitado disponer de herramientas para la evaluación de la reacción sensorial de la piel. Las primeras herramientas se han inspirado desde su origen en la característica esencial de las pieles sensibles, a saber, la presencia de señales de molestia inducidas por una aplicación tópica. Así, el "stinging test" con el ácido láctico ha sido el primer ensayo propuesto. Se realiza mediante la anotación de las sensaciones de picores dadas a conocer por un voluntario tras la aplicación de una disolución de

ácido láctico al 10% sobre las alas de la nariz. Los sujetos que indican sensaciones moderadas o fuertes de picores se denominan "stingers", y se considera que tienen piel sensible. En base a esta sensibilidad cutánea a la aplicación tópica del producto, estos sujetos se seleccionan entonces para ensayar productos denominados "para pieles sensibles". Más recientemente, para activar específicamente las terminaciones nerviosas periféricas, implicadas en la molestia y denominadas nocirreceptores, recientemente identificadas por estar implicadas en la piel sensible, se han propuesto nuevos ensayos que utilizan precisamente otros inductores de la molestia, como la capsaicina.

Este segundo tipo de ensayo, descrito en la solicitud EP 1 374 913, constituye asimismo otra herramienta particularmente útil para el diagnóstico de pieles sensibles.

En el sentido de la presente invención, las pieles sensibles abarcan las pieles irritables y las pieles intolerantes.

Una piel intolerante es una piel que reacciona mediante sensaciones de calentura, tirantez, hormigueo y/o enrojecimiento, a diferentes factores tales como la aplicación de productos cosméticos o dermatológicos, o de jabón. Generalmente, estas señales se asocian a un eritema y a una piel hiper-seborreica o acneica, incluso rosaciforme, con o sin herpes.

Una piel irritable es una piel que reacciona mediante un prurito, es decir, mediante comezones o picores, a diferentes factores tales como el medio ambiente, las emociones, los alimentos, el viento, los roces, la maquinilla de afeitarse, el agua dura con gran concentración de cal, las variaciones de temperatura o la lana.

De manera general, estos dos tipos de piel se pueden asociar a una sequedad cutánea con o sin herpes, o a una piel que presenta eritema.

Como se ha precisado anteriormente, la sequedad cutánea se asocia frecuentemente a una disminución del porcentaje de hidratación cutánea, evaluada mediante corneometría, y a una alteración de la función barrera, medida por la pérdida insensible de agua.

La piel seca se manifiesta esencialmente mediante una sensación de tirantez y/o de tensión. Ésta es también rugosa al tacto, y aparece cubierta de escamas. Cuando la piel es ligeramente seca, estas escamas son abundantes pero poco visibles a simple vista. Son cada vez menos numerosas, pero cada vez más visibles a simple vista, cuando este trastorno se agrava.

El origen de esta sequedad cutánea puede ser de tipo constitucional o adquirido.

En el caso de piel seca adquirida, es determinante la intervención de parámetros exteriores tales como la exposición a los agentes químicos, a condiciones climáticas difíciles, a los rayos solares o también a algunos tratamientos terapéuticos (retinoides, por ejemplo). Bajo estas influencias exteriores, la piel puede volverse entonces momentánea y localmente seca. Esto puede afectar a cualquier tipo de piel, normal e incluso grasa.

En el caso de la piel seca constitucional, se pueden distinguir dos categorías: las pieles patológicas y las pieles no patológicas.

Las pieles secas constitucionales patológicas están representadas esencialmente por la dermatitis atópica y las ictiosis. Casi son independientes de las condiciones exteriores.

La dermatitis atópica se describe como asociada a una deficiencia en el metabolismo de los lípidos del estrato córneo, y especialmente de las ceramidas. Esta patología se presenta en forma de una cerosis, más o menos crónica, que se presenta en una gran parte de la superficie del cuerpo, asociada a accesos inflamatorios y pruriginosos mediante placas.

Las ictiosis son patologías caracterizadas por una deficiencia genética que afecta al proceso de queratinización a diferentes estados. Se manifiestan mediante una descamación importante por placas.

Las pieles secas constitucionales no patológicas son pieles secas cuya gravedad puede depender de los factores exteriores ya citados. Entran en esta categoría de piel, la piel senil (caracterizada por una disminución general del metabolismo cutáneo con la edad), la piel frágil (muy sensible a los factores exteriores, y acompañada frecuentemente de eritema y de acné rosácea), y la cerosis vulgar (de origen genético probable, y que se manifiesta con prioridad en la cara, los miembros y el reverso de las manos).

Las composiciones y el procedimiento según la invención resultan así particularmente muy eficaces para prevenir y/o tratar las pieles sensibles y/o secas, y más particularmente las pieles denominadas reactivas, irritables y/o intolerantes, las pieles secas adquiridas y/o las pieles secas constitucionales.

Microorganismos y especialmente microorganismos probióticos

Los microorganismos adecuados para la invención son microorganismos que se pueden administrar sin riesgos al animal o al ser humano.

5 En particular, en la presente invención se utiliza al menos un microorganismo denominado de tipo probiótico, y seleccionado de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos.

10 En el sentido de la presente invención, se entiende por "microorganismo probiótico" un microorganismo vivo que, cuando se utiliza en cantidad adecuada, tiene un efecto positivo sobre la salud de su hospedante, ("reunión FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotic in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 6 de octubre de 2001"), y que puede mejorar particularmente el equilibrio microbiano intestinal.

15 En el sentido de la invención, el término metabolito designa cualquier sustancia que proviene del metabolismo de los microorganismos considerados según la invención, y dotada asimismo de una eficacia para el tratamiento de las pieles sensibles.

20 En el sentido de la invención, el término fracción designa más particularmente un fragmento de dicho microorganismo dotado de una eficacia para el tratamiento de las pieles secas, por analogía con dicho microorganismo entero.

25 Según un modo de realización particular de la invención, una composición puede comprender al menos dos microorganismos, en particular probióticos y/o metabolitos y/o fracciones diferentes. Estos microorganismos pueden diferir por su naturaleza por ejemplo bacteria y hongo, o bien también por su familia, su género, su especie, o únicamente por su cepa.

30 Una composición según la invención puede comprender así al menos un microorganismo seleccionado de entre los citados anteriormente, y un segundo microorganismo seleccionado o no de entre los microorganismos citados.

35 Los microorganismos adecuados para la invención se pueden seleccionar especialmente de entre los ascomicetos, tales como *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Kluyveromyces*, *Torulaspota*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Aspergillus* y *Penicillium*, las bacterias de género *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus* y *Lactobacillus*, y sus mezclas.

40 Como ascomicetos adecuados muy particularmente para la presente invención, se pueden citar en particular *Yarrowia lipolytica* y *Kluyveromyces lactis*, e asimismo *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspota*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida* y *Pichia*.

45 En lo que se refiere a los microorganismos probióticos, son los géneros de bacterias y de levadura siguientes los que se utilizan generalmente:

- las bacterias lácticas: que producen ácido láctico mediante fermentación del azúcar. Según su morfología se dividen en dos grupos:

50 • *Lactobacillus species: acidophilus* (LCI, NCFB 1748); *amylovorus*, *casei* (Shirota), *rhamnosus* (sosa GG), *brevis*, *crispatus*, *delbrueckii* (*subsp bulgaricus*, *lactis*), *fermentum*, *helveticus*, *gallinarum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *reuteri*, *rhamnosus*, *salivarius*),

55 • *Gocci: Enterococcus (faecalis, faecium)*, *Lactococcus lactis (subsp lactis o cremoris)*, *Leuconostoc mesenteroides subsp dextranicum*, *Pediococcus acidilactici* (alimentación animal), *Sporolactobacillus inulinus*, *Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus*

- Las bifidobacterias o *Bifidobacterium species: Bifidobacterium adolescentis; animalis, bifidum, breve, lactis, longum, infantis*,

60 - Las levaduras: *Saccharomyces (cerevisiae o también bouldarii)*,

- Las demás bacterias esporuladas: *Bacillus (cereus var toyo o subtilis)*, *Bacillus coagulans*, *B licheniformis*, *Escherichia colis train nissle*, *Propionibacterium freudenreichii*,

65 Las bacterias lácticas y las bifidobacterias son los probióticos utilizados más a menudo.

Ejemplos específicos de microorganismos probióticos adecuados muy particularmente para la presente invención son *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus casei subsp. Casei*, *Lactobacillus casei Shirota*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrückii subsp. Lactis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus (Lactobacillus GG)*, *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, y *Staphylococcus xylosus*, y sus mezclas.

Los microorganismos se pueden formular en estado de polvo, es decir, en forma seca, o en forma de suspensiones o de disoluciones.

Si es necesario, estos microorganismos se pueden formular dentro de las composiciones según la invención en forma encapsulada, a fin de mejorar significativamente su caducidad. En tal caso, la presencia de una cápsula puede, en particular, retrasar o evitar la degradación del microorganismo a nivel del tracto gastrointestinal.

Más particularmente, se trata de microorganismos probióticos que provienen del grupo de bacterias lácticas, tales como en particular los *Lactobacillus* y/o los *Bifidobacterium*. A título ilustrativo de estas bacterias lácticas, se pueden citar más particularmente los *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei* o *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* o *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, y sus mezclas.

Las especies más particularmente adecuadas son las *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum*, y *Bifidobacterium lactis* NCC 2818 (también designado Bb12 ATCC 27536) depositadas respectivamente según el Tratado de Budapest con el Instituto Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 París cedex 15), el 30/06/92, 12/01/99, 15/04/99, el 15/04/99 y el 07/06/05, con las denominaciones siguientes CNCM I-1225, CNCM I-2116, CNCM I-2168 y CNCM I-2170 y CNCM I-3446, y el género *Bifidobacterium longum (BB536)*. La cepa de *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 se puede obtener de Hansen (Chr. Hansen A/S, 10-12 Boege Alle, P.O. Box 407, DK-2970 Hoersholm, Dinamarca).

Según una variante de la invención, la composición contiene al menos un microorganismo *Lactobacillus sp* y al menos un microorganismo *Bifidobacterium sp*, especialmente en cantidades equivalentes, y más particularmente a razón de 10^{10} ufc, respectivamente.

Los microorganismos y/o sus fracciones y/o metabolitos se pueden formular en un soporte apropiado, en una cantidad de al menos 10^3 ufc/g, particularmente con dosis que varían entre 10^5 y 10^{15} ufc/g, y más particularmente entre 10^7 y 10^{12} ufc/g de soporte.

De manera general, las composiciones según la invención, y en particular las destinadas a ser administradas por vía oral, pueden comprender, para los microorganismos vivos, de 10^3 a 10^{15} ufc/g, particularmente de 10^5 a 10^{15} ufc/g, y más particularmente de 10^7 a 10^{12} ufc/g de microorganismos por gramo de soporte, o con dosis equivalentes calculadas para los microorganismos inactivos o muertos, o para fracciones de microorganismo, o para metabolitos producidos. Las composiciones para aplicación tópica según la invención comprenden generalmente de 10^3 a 10^{12} ufc/g, particularmente de 10^5 a 10^{10} ufc/g, y más particularmente de 10^7 a 10^9 ufc/g, de microorganismos, especialmente probióticos.

Cuando la composición comprende metabolitos, los contenidos de metabolitos en las composiciones corresponden sustancialmente a los contenidos susceptibles de ser producidos por 10^3 a 10^{15} ufc, particularmente 10^5 a 10^{15} ufc, y más particularmente 10^7 a 10^{12} ufc de microorganismos vivos por gramo de soporte.

En el caso particular de las composiciones que se deben administrar por vía oral, la concentración de microorganismo(s) especialmente probiótico(s) se puede ajustar a fin de que corresponda a dosis (expresadas en equivalente de microorganismo) que varían entre $5 \cdot 10^5$ y 10^{13} ufc/d, y particularmente entre 10^8 y 10^{11} ufc/d.

El o los microorganismo(s) se puede(n) incluir en la composición según la invención en forma viva, semi-activa o inactivada, muerta.

Asimismo se puede(n) incluir en forma de fracciones de componentes celulares o en forma de metabolitos. El o los microorganismo(s), metabolito(s) o fracción(es) se puede(n) introducir asimismo en forma de un polvo liofilizado, de un sobrenadante de cultivo y/o, llegado el caso, en forma concentrada.

En el caso particular de las composiciones tópicas, puede ser ventajoso utilizar estos microorganismos en forma inactivada, incluso muerta.

Catión mineral divalente

Según la invención, se puede utilizar uno o varios catión(es) mineral(es) divalente(s).

Particularmente, en la presente invención se utilizan al menos dos, incluso tres cationes minerales divalentes diferentes.

5 En el ámbito de la presente invención, los cationes minerales divalentes se pueden utilizar en diversas formas. Así, el catión mineral divalente puede estar en forma de una sal mineral u orgánica, anhidra o hidratada, o de un complejo quelatado.

10 Estas sales pueden ser, por ejemplo, carbonatos, bicarbonatos, sulfatos, glicerofosfatos, cloruros, nitratos, acetatos, hidróxidos, óxidos, sales de α -hidroxiácidos (citratos, tartratos, lactatos, malatos) o de ácidos de frutas, o también sales de aminoácidos (aspartato, arginato, fumarato), o sales de ácidos grasos (palmitato, oleato, caseinato, behenato).

15 Según un modo de realización particular, el catión mineral divalente se selecciona de entre manganeso, cobre y/o cinc.

Según otro modo de realización particular, el catión mineral divalente es un metal alcalino-térreo. Como metal alcalino-térreo utilizable en la invención, se pueden citar el bario, el calcio, el magnesio, el estroncio y/o el berilio.

20 Ventajosamente, el catión mineral divalente, y especialmente el metal alcalino-térreo, se utiliza en la presente invención en forma de sal. Particularmente, la sal se puede seleccionar de entre nitrato de calcio, nitrato de estroncio, gluconato de magnesio, lactato de calcio, gluconato de estroncio, lactato de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de estroncio, cloruro de magnesio, carbonato de calcio, sulfato de estroncio, sulfato de magnesio, glicerofosfato de calcio, citrato de calcio, citrato de magnesio, acetato de estroncio, acetato de magnesio, y sus mezclas.

25 Según un modo de realización particularmente ventajoso, se utiliza al menos un catión mineral divalente seleccionado de entre las sales de citrato, cloruro, gluconato, sulfato, lactato y/o acetato, de estroncio, de calcio y/o de magnesio, y sus mezclas.

30 Según un modo de realización, los procedimientos utilizados y las composiciones según la invención utilizan al menos dos cationes minerales divalentes, y particularmente dos metales alcalino-térreos especialmente distintos, en forma de sales orgánicas.

35 El catión mineral divalente se puede utilizar también en forma de un complejo quelatado, especialmente con proteínas cristalizadas o ionizadas.

40 El catión mineral divalente puede estar también en forma específica almacenada por un microorganismo, por ejemplo de tipo levadura, como las levaduras seleniadas.

45 Así, los cationes se pueden introducir tal cual en las composiciones según la invención, o mediante un compuesto o una mezcla de compuesto(s), que se sabe que contienen al menos uno de estos cationes en una concentración elevada. Por ejemplo, como fuente de sales metálicas, se puede utilizar un extracto de plantas o de levaduras enriquecidas en cationes. Asimismo, el calcio se puede introducir, por ejemplo, por medio de un extracto lácteo.

50 El contenido de catión mineral divalente utilizado en las composiciones según la invención depende, por supuesto, de la forma del catión considerado, y se puede determinar con la ayuda de simples ensayos rutinarios. Estas dosis diarias pueden oscilar particularmente de 100 μ g hasta 5 g, más particularmente de 1 mg hasta 2 g, incluso de 10 mg hasta 1,3 g.

55 En las composiciones destinadas a una administración oral según la invención, la concentración de catión mineral divalente se puede ajustar a fin de que corresponda a dosis que varían entre 1 y 3.000 mg/día, y particularmente entre 10 y 2.000 mg/día.

60 A título ilustrativo de las composiciones y de los procedimientos según la invención, se pueden citar especialmente los que asocian al menos una sal de magnesio y/o de calcio, especialmente orgánica, y seleccionada particularmente de entre gluconato, lactato y/o citrato de magnesio y/o de calcio y/o nitrato de estroncio, con al menos una bacteria láctica seleccionada especialmente de entre los *Lactobacillus sp.*, y más particularmente el *Bifidobacterium lactis* denominada CNCM I-3446.

65 Según las variantes de la invención, las composiciones se pueden administrar mediante vía tópica o mediante vía oral.

Las composiciones según la invención se pueden presentar en cualesquiera formas galénicas normalmente usadas según la vía de utilización.

El soporte puede ser de naturaleza diversa según el tipo de composición considerado.

5 Como soportes alimenticios o farmacéuticos convienen especialmente la leche, el yogurt, el queso, la leche fermentada, los productos fermentados a base de leche, los helados, los productos a base de cereales fermentados, los polvos a base de leche, las fórmulas para niños y lactantes, los alimentos para animales, particularmente domésticos, los comprimidos o pastillas, las suspensiones de bacterias líquidas, los suplementos orales en forma seca, y los suplementos orales en forma líquida.

10 Particularmente, la composición según la invención puede ser una composición alimenticia para el consumo humano. Puede tratarse en particular de alimentos completos nutricionales, bebidas, aguas minerales, sopas, suplementos dietéticos y alimentos de sustitución, barras nutricionales, confituras, productos a base de leche o a base de leche fermentada, yogurt, polvos a base de leche, productos de nutrición entérica, composiciones para niños y/o lactantes, productos a base de cereales o productos a base de cereales fermentados, helados, chocolate, café, productos "culinarios" tales como la mayonesa, el puré de tomate o sazónadores para ensaladas. La
15 composición según la invención puede asimismo estar destinada a los animales.

En cuanto a los productos cosméticos, más particularmente, puede tratarse de disoluciones acuosas, hidroalcohólicas o aceitosas, de dispersiones del tipo de las disoluciones o dispersiones de tipo loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semi-líquida de tipo leche, de suspensiones o emulsiones de tipo crema, de gel acuoso o anhidro, de microemulsiones, de microcápsulas, de micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

20 Para la ingestión, son posibles numerosas formas de realización de composiciones orales y especialmente de complementos alimenticios. Su formulación se realiza mediante los procedimientos habituales para producir grageas, píldoras, geles, emulsiones, comprimidos, cápsulas o disoluciones. Particularmente, el (los) ingrediente(s) activo(s) según la invención se pueden incorporar en cualquier otra forma de complementos alimenticios o de alimentos enriquecidos, por ejemplo barras alimenticias, o polvos compactos o no. Los polvos se pueden diluir con agua, soda, productos lácteos o derivados de la soja, o se pueden incorporar en barras alimenticias.

30 Los ingredientes activos según la invención se pueden formular con los excipientes y componentes habituales para tales composiciones orales o complementos alimenticios, a saber, especialmente componentes grasos y/o acuosos, agentes humectantes, espesantes, conservantes, agentes de textura, de sabor y/o de recubrimiento, antioxidantes, conservantes y colorantes habituales en el campo alimenticio.

35 Los agentes de formulación y excipientes para composición oral, y especialmente para complementos alimenticios, se conocen en este campo y no son aquí objeto de una descripción detallada.

Por supuesto, las composiciones orales según la invención pueden contener otros diversos ingredientes activos.

40 Como ingredientes activos utilizables, se pueden citar las vitaminas B3, B5, B6, B8, C, E, o PP, los carotenoides, los curcuminoides y la niacina.

45 Particularmente, se puede utilizar un complejo anti-oxidante que comprende las vitaminas C y E, y al menos un carotenoide, especialmente un carotenoide seleccionado de entre el β -caroteno, el licopeno, la astaxantina, la zeaxantina y la luteína, flavonoides tales como las catequinas, la hesperidina, proantocianidinas y antocianinas.

50 La composición comprende ventajosamente al menos un prebiótico o una mezcla de prebióticos. Más particularmente, estos prebióticos se pueden seleccionar de entre los oligosacáridos, producidos a partir de la glucosa, galactosa, xilosa, maltosa, sacarosa, lactosa, almidón, xilano, la hemicelulosa, la inulina, gomas, por ejemplo de tipo arábica, o una de sus mezclas. Más particularmente, el oligosacárido comprende al menos una fructooligosacárido. Más particularmente, este prebiótico puede comprender una mezcla de fructooligosacárido y de inulina.

55 Las composiciones cosméticas y/o dermatológicas, más particularmente destinadas a una aplicación tópica, se pueden presentar especialmente en forma de disoluciones acuosas, hidroalcohólicas o aceitosas, de dispersiones del tipo disoluciones, o de dispersiones de tipo loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas mediante dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W) o a la inversa (W/O), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semisólida o sólida de tipo crema, de gel acuoso o anhidro, o también de microemulsiones, de microcápsulas, de micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o
60 no iónico.

Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

65 Estas composiciones pueden especialmente constituir cremas de limpieza, de protección, de tratamiento o de cuidado facial, para las manos, para los pies, para los grandes pliegues anatómicos o para el cuerpo, (por ejemplo, cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquilladoras, cremas de base de maquillaje, cremas de protección

5 solar), productos de base de maquillaje fluidos, leches desmaquillantes, leches corporales de protección o de cuidado, leches para después del Sol, lociones, geles o espumas para el cuidado de la piel, como lociones de limpieza o de desinfección, lociones de protección solar, lociones de bronceado artificial, composiciones para el baño, composiciones desodorantes que contiene un agente bactericida, geles o lociones para después del afeitado, cremas depilatorias, o composiciones contra las picaduras de insectos.

Las composiciones según la invención pueden consistir asimismo en preparaciones sólidas que comprenden jabones o barras de limpieza.

10 Asimismo se pueden utilizar para el cabello en forma de disoluciones acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas, o en forma de cremas, de geles, de emulsiones, de espumas, o también en forma de composiciones para aerosol que contienen asimismo un agente propelente a presión.

15 Cuando la composición de la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar de 5 hasta 80% en peso, preferentemente de 5 hasta 50% en peso, con relación al peso total de la composición. Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes, utilizados en la composición en forma de emulsión, se seleccionan de entre los utilizados clásicamente en el campo de la cosmética y/o de la dermatología. El emulsionante y el coemulsionante pueden estar presentes, en la composición, en una proporción que varía entre 0,3 y 30% en peso, y preferentemente entre 0,5 y 20% en peso, con relación al peso total de la composición.

20 Cuando la composición de la invención es una disolución o un gel aceitoso, la fase grasa puede representar más de 90% del peso total de la composición.

25 De manera conocida, la composición cosmética y/o dermatológica de la invención puede contener asimismo adyuvantes habituales en el campo de la cosmética farmacéutica y/o dermatológica, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los ingredientes activos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los bactericidas, los absorbentes de olor y las materias colorantes. Las cantidades de estos adyuvantes diferentes son las utilizadas clásicamente en el campo considerado, y, por ejemplo, de 0,01 a 20% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, se pueden introducir en la fase grasa y/o en la fase acuosa.

35 Como materias grasas utilizables en la invención, se pueden citar los aceites minerales como, por ejemplo, el poliisobuteno hidrogenado y el aceite de vaselina, los aceites vegetales como, por ejemplo, una fracción líquida de la manteca de karite, aceite de girasol y de la nuez de albaricoque, los aceites animales como, por ejemplo, el perhidroescualeno, los aceites de síntesis, especialmente el aceite de Purcellin, el miristato de isopropilo y el palmitato de etilhexilo, y los aceites fluorados como, por ejemplo, los perfluoropoliéteres. Se pueden utilizar también alcoholes grasos, ácidos grasos como, por ejemplo, el ácido esteárico, y como, por ejemplo, ceras, especialmente de parafina, de carnauba y la cera de abejas. Se pueden utilizar también compuestos de silicona, como los aceites de silicona y, por ejemplo, la ciclometicona y dimeticona, las ceras, las resinas y las gomas de silicona. Estos compuestos se pueden funcionalizar o no.

45 Como emulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar, por ejemplo, el estearato de glicerol, el polisorbato 60, la mezcla de alcohol cetilestearílico/alcohol cetilestearílico oxietilenado con 33 moles de óxido de etileno, vendido con la denominación Sinnowax AO[®] por la empresa HENKEL, la mezcla de PEG-6/PEG-32/estearato de glicol, vendida bajo la denominación de Tefose[®] 63 por la empresa GATTEFOSSE, el PPG-3 miristiléter, los emulsionantes de siliconas, tales como la copoliol de cetildimeticona, y el mono- o triestearato de sorbitán, el estearato de PEG-40, el monoestearato de sorbitán oxietilenado (20OE).

50 Como disolventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, especialmente el etanol y el isopropanol, el propilenglicol.

55 Como gelificantes hidrófilos, se pueden citar los polímeros carboxílicos, tales como el carbomer, los copolímeros acrílicos, tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliacrilamidas, y especialmente la mezcla de poliacrilamida, isoparafina C13-14 y Laureth-7, vendida con el nombre de Sepigel 305[®] por la empresa SEPPIC, los polisacáridos como los derivados celulósicos, tales como las hidroxialquilcelulosas y, en particular, la hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa, las gomas naturales, tales como la goma guar, de algarroba y de xantano, y las arcillas.

60 Como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas, como las bentones, las sales metálicas de ácidos grasos, como los estearatos de aluminio, y la sílice hidrófoba, o también la etilcelulosa y el polietileno.

65 Como ingredientes activos hidrófilos, se pueden utilizar las proteínas, los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, los polioles, especialmente de C₂ a C₁₀, como la glicerina, sorbitol, butilenglicol y polietilenglicol, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, el almidón, los extractos bacterianos o vegetales, como los de Aloe Vera.

Como ingredientes activos lipófilos, se pueden utilizar el retinol (vitamina A) y sus derivados, el tocoferol (vitamina E) y sus derivados, las ceramidas, los aceites esenciales.

5 Además, los ingredientes activos según la invención se pueden asociar con agentes activos destinados especialmente a la prevención y/o al tratamiento de las afecciones cutáneas.

Además, la composición de la invención puede contener de manera ventajosa una agua termal y/o mineral, especialmente seleccionada de entre el agua de Vittel, las aguas de la cuenca de Vichy, y el agua de Roche Posay.

10 El procedimiento de tratamiento cosmético de la invención se puede realizar especialmente aplicando las composiciones cosméticas y/o dermatológicas, tales como se definen aquí arriba, según la técnica de utilización habitual de estas composiciones. Por ejemplo: aplicaciones de cremas, de geles, de sueros, de lociones, de leches desmaquillantes o de composiciones para después del Sol, sobre la piel o sobre el cabello seco, la aplicación de una loción para cabello sobre cabello húmedo, de champús, o también la aplicación de pasta de dientes sobre las encías.

15 El procedimiento cosmético según la invención se puede realizar mediante administración tópica o mediante una toma oral, por ejemplo diaria, de la asociación según la invención, que se puede formular, por ejemplo, en forma de píldoras, geles, lociones, grageas, emulsiones, comprimidos, cápsulas, o ampollas bebibles, en cantidad y número adecuados, según su forma, para que los ingredientes activos sean administrados a razón de $5 \cdot 10^5$ a 10^{13} ufc por día, particularmente 10^6 a 10^{11} ufc por día, de microorganismos, o con dosis equivalentes de microorganismos parcialmente inactivados o muertos, o de fracciones de microorganismos, o de metabolitos producidos.

20 Según otro modo de realización, la administración se repite hasta que el catión mineral divalente sea administrado con dosis del orden de 1 a 3.000 mg por día, particularmente de 10 a 2.000 mg por día.

25 El procedimiento según la invención puede comprender una administración única. Según otro modo de realización, la administración se repite, por ejemplo, 2 a 3 veces diarias en un día o más, y generalmente en una duración prolongada de al menos 4 semanas, incluso de 4 a 15 semanas, con, llegado el caso, uno o varios periodos de interrupción.

30 En la descripción y en los ejemplos siguientes, salvo que se indique de otro modo, los porcentajes son porcentajes en peso, y los intervalos de valores expresados en forma "entre...y..." incluyen los límites inferior y superior precisados. Los ingredientes se mezclan, antes de su formación, en el orden y en las condiciones fácilmente determinados por el experto en la materia.

35 Los ejemplos siguientes se presentan a título ilustrativo y no limitativo del campo de la invención.

40 **Ejemplo de composición para la vía tópica**

Ejemplo 1: Loción para la cara de pieles sensibles

Polvo de <i>Lactobacillus sp.</i>	5,00
Gluconato de magnesio	3,00
Lactato de calcio	2,00
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,0
Conservante	0,30
Agua	c.s. 100

45 **Ejemplo 2: Leche para el cuidado facial de pieles secas y sensibles**

Cloruro de magnesio	3,00
Ascorbato de calcio	3,00
Polvo de <i>Lactobacillus sp.</i>	5,00
Estearato de glicerol	1,00
Alcohol cetilestearílico/alcohol cetilestearílico oxietilenado con 33 moles de OE (Sinnowax AO [®] , vendido por la empresa Henkel)	3,00
Alcohol cetílico	1,00
Dimeticona (DC 200 Fluid [®] vendido por la empresa Dow Corning)	1,00
Aceite de vaselina	6,00
Miristato de isopropilo (Estol IMP 1514 [®] , vendido por Unichema)	3,00
Antioxidante	0,05
Glicerina	20,00
Conservante	0,30
Agua	c.s. 100

Ejemplo 3: Gel para el cuidado facial de pieles sensibles

Nitrato de estroncio	4,00
<i>Lactobacillus sp.</i>	5,00
Hidroxipropilcelulosa (Klucel H [®] , vendido por la empresa Hercules)	1,00
Vitamina E	2,50
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,00
Conservante	0,30
Agua	c.s. 100%

5 **Ejemplo 4: Leche para el cuidado facial de pieles secas y sensibles**

Asorbato de magnesio	3,00
Aceite de semilla de grosella negra	4,00
Aceite de borraja	4,00
<i>Lactobacillus sp.</i>	5,00
Estearato de glicerol	1,00
Alcohol cetilestearílico/alcohol cetilestearílico oxietilenado con 33 moles de OE (Sinnowax AO [®] , vendido por la empresa Henkel)	3,00
Alcohol cetílico	1,00
Dimeticona (DC 200 Fluid [®] , vendido por la empresa Dow Corning)	1,00
Aceite de vaselina	6,00
Miristato de isopropilo (Estol IPM 1514 [®] , vendido por Unichema)	3,00
Glicerina	20,00
Conservante	0,30
Agua	c.s. 100

Ejemplo de composiciones para la vía oral

10 **Ejemplo 5: Barra de polvo**

Principio activo	
<i>Lactobacillus sp.</i>	10 ¹⁰ ufc
Citrato de magnesio	200 mg
Citrato de calcio	600 mg
Excipiente	
Goma de xantano	0,8 mg
Benzoato de sodio	0,2 mg
Maltodextrina	c.s. 30 g
Se puede tomar una barra por día.	

Ejemplo 6: Barra de polvo

Principio activo	
<i>Lactobacillus sp.</i>	10 ¹⁰ ufc
<i>Bifidobacterium sp.</i>	10 ¹⁰ ufc
Citrato de calcio	50 mg
Excipiente	
Goma de xantano	0,8 mg
Benzoato de sodio	0,2 mg
Maltodextrina	c.s. 30 g
Se puede tomar una barra por día.	

15

Ejemplo 7: Barra de polvo

Principio activo	
<i>Lactobacillus sp.</i>	10 ¹⁰ ufc
<i>Bifidobacterium sp.</i>	10 ¹⁰ ufc
Citrato de calcio	50 mg
Excipiente	
Goma de xantano	0,8 mg
Benzoato de sodio	0,2 mg

(continuación)

Maltodextrina	c.s. 30 g
Se puede tomar una barra por día.	

Ejemplo 8: cápsula

5

	mg/cápsula
<i>Lactobacillus sp.</i>	10 ⁹ ufc
Gluconato de magnesio	150
Vitamina C	60
Estearato de magnesio	0,02
Se puede tomar una a tres de estas cápsulas por día.	

Ejemplo 9: cápsula

	mg/cápsula
<i>Lactobacillus sp.</i>	10 ⁹ ufc
Citrato de calcio	300
Vitamina C	60
Estearato de magnesio	0,02
Se puede tomar una a tres cápsulas por día.	

10 **Ejemplo 10: Formulación de tipo gragea**

Materias activas	mg/gragea
Gluconato de magnesio	50
<i>Lactobacillus sp.</i>	5.10 ⁸ ufc
Citrato de calcio	200
Excipiente del núcleo de la gragea	
Celulosa microcristalina	70
Encompress TM	60
Estearato de magnesio	3
Sílice coloidal anhidra	1
Agente de revestimiento	
Goma laca	5
Talco	61
Sacarosa	250
Polivinilidona	6
Dióxido de titanio	0,3
Agente de coloración	5
Este tipo de gragea se puede tomar 1 a 3 veces por día.	

Ejemplo 11: Formulación de tipo gragea

Materias activas	mg/gragea
Lactato de magnesio	50
<i>Bifidobacterium sp.</i>	10 ⁹ ufc
<i>Lactobacillus sp.</i>	10 ⁹ ufc
Lactato de calcio	200
Excipiente del núcleo de la gragea	
Celulosa microcristalina	70
Encompress TM	60
Estearato de magnesio	3
Sílice coloidal anhidra	1
Agente de revestimiento	
Goma laca	5
Talco	61
Sacarosa	250
Polivinilidona	6
Dióxido de titanio	0,3
Agente de coloración	5
Este tipo de gragea se puede tomar 1 a 3 veces por día.	

Ejemplo de composiciones para vía oral.

Ejemplo 12

Se han ensayado dos composiciones orales, una a base únicamente de microorganismo probiótico (B), y la otra asociando a este microorganismo dos sales de metales alcalino-térreos (C), para determinar su eficacia frente a la sequedad y a la sensibilidad cutánea, frente a una composición de placebo (A). Sus composiciones son las siguientes:

A: Maltodextrina.

B: 1×10^{10} ufc de *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 + 1×10^{10} ufc de *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446.

C: 1×10^{10} ufc de *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116 + 1×10^{10} ufc de *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446+ 1 g de citrato de calcio + 300 mg de citrato de magnesio.

El tratamiento consiste en administrar, diariamente y por vía oral, una única unidad de tratamiento durante ocho semanas.

Este estudio se ha realizado sobre 99 sujetos adultos de sexo femenino cuya edad está comprendida entre 18 y 50 años, y que se han identificado tras una evaluación clínica (puntuación clínica de la sequedad de las piernas y de la rugosidad de la cara), y tras una auto-evaluación mediante cuestionario (cuestionario piel sensible validada) como sujetos con pieles secas y sensibles.

Estos 99 sujetos se han repartido en 3 grupos paralelos de 33 sujetos, recibiendo dos grupos los productos ensayados, y recibiendo 1 grupo el placebo.

El efecto de los dos complementos ensayados se aprecia mediante una comparación con la formulación testigo denominada placebo. Los resultados obtenidos figuran en la tabla I siguiente.

Tabla I

% de variación entre D1 y D57, y significancia <i>frente a</i> placebo (1)	Complemento alimenticio a base únicamente de probióticos (B)	Complemento alimenticio según la invención (C)
Puntuación clínica: Disminución con relación a D1 Sequedad de las piernas	-34%	-42% (p=0,2)
Auto-evaluación: Disminución con relación a D1 Sequedad de las piernas	-28% (p=0,2)	-36% (p=0,006)
Factor de hidratación: Aumento con relación a D1 Urea	+29% (p=0,6)	+75% (p=0,02)
(1) Análisis de los contrastes entre D1 y D7 entre los grupos de tratamiento y el grupo de placebo.		

Ejemplo 13

La composición oral según la invención del ejemplo anterior se ha ensayado en términos de sensibilidad cutánea en los sujetos considerados para el estudio del ejemplo 10 (evaluación de la sensibilidad cutánea mediante un ensayo con ácido láctico, o ensayo de escozor).

Así, se ha constatado una reducción de la sensibilidad cutánea de aproximadamente -42% (p=0,6) entre D1 y D7 en los sujetos tratados.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir y/o tratar las pieles sensibles, que comprende la administración oral de al menos una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico seleccionado de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente.
2. Procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir y/o tratar las pieles secas, que comprende la administración oral de al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos, de los cuales al menos uno es de tipo probiótico y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque comprende la administración de al menos un catión mineral divalente en forma de una sal distinta de un sulfato.
4. Procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir y/o tratar las pieles sensibles, que comprende la administración tópica, de al menos una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico seleccionado de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente en forma de una sal distinta de un sulfato.
5. Procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir y/o tratar las pieles secas, que comprende la administración tópica de al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos, de los cuales al menos uno es de tipo probiótico y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente en forma de una sal diferente de un sulfato.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende la administración de al menos un catión mineral divalente en forma de una sal orgánica, anhidra o hidratada, o de un complejo quelatado.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 ó 6, caracterizado porque comprende la administración de al menos dos microorganismos de los cuales al menos uno es de tipo probiótico y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o sus fracciones y/o sus metabolitos, distintos.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho o dichos microorganismo(s) probiótico(s) y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, se formula(n) en un soporte fisiológicamente aceptable, en una cantidad equivalente a al menos 10^3 ufc/g, especialmente que varía entre 10^5 y 10^{15} ufc/g, y particularmente entre 10^7 y 10^{12} ufc/g de soporte.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende la administración de al menos dos cationes minerales divalentes distintos.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho catión mineral divalente es un metal alcalino-térreo.
11. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque dicho metal alcalino-térreo se selecciona de entre el bario, el calcio, el magnesio, el estroncio, el berilio, y sus mezclas.
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho catión está en forma de una sal seleccionada de entre carbonatos, bicarbonatos, gluconatos, glicerofosfatos, cloruros, nitratos, acetatos, hidróxidos, óxidos, sales de α -hidroxiácidos tales como los citratos, tartratos, lactatos y malatos, o de ácidos de frutas, sales de aminoácidos tales como los aspartatos, arginatos y fumaratos, o sales de ácidos grasos tales como los palmitatos, oleatos, caseinatos y behenatos.
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho catión mineral divalente está en forma de una sal seleccionada de entre los gluconatos, los citratos, los lactatos, los cloruros y los

acetatos de calcio, de estroncio o de magnesio, y sus mezclas.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el contenido total diario de catión mineral divalente varía entre 100 μg y 5 g, entre 1 mg y 2 g, incluso entre 10 mg y 1,3 g.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque asocia al menos una sal de magnesio y/o de calcio, especialmente seleccionada de entre gluconato, lactato y/o citrato de magnesio y/o de calcio, y nitrato de estroncio, con al menos una bacteria láctica especialmente seleccionada de entre *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), y *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116).

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el microorganismo y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, se administra a razón de 5.10⁵ a 10¹³ ufc por día, y particularmente de 10⁸ a 10¹¹ ufc por día, y porque el catión mineral divalente se administra a una dosis del orden de 1 a 3.000 mg por día, y particularmente de 10 a 2.000 mg por día.

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la asociación se presenta en forma de una composición cosmética.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque la asociación se presenta en forma de una composición alimenticia.

19. Utilización cosmética por vía oral, como agente destinado a prevenir y/o tratar las pieles sensibles de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico seleccionado de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con al menos un catión mineral divalente.

20. Utilización cosmética como agente destinado a prevenir y/o tratar las pieles sensibles, de al menos una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico seleccionado de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente en forma de una sal diferente de un sulfato.

21. Utilización cosmética por vía oral como agente destinado a prevenir y/o tratar las pieles secas, de una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos, de los cuales al menos uno es de tipo probiótico y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con al menos un catión mineral divalente.

22. Composición destinada a una administración oral, que comprende al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos, de los cuales al menos uno es de tipo probiótico y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con al menos un catión mineral divalente para el tratamiento y/o la prevención de las pieles secas seleccionadas de entre la dermatitis atópica y las ictiosis.

23. Composición que comprende al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos, de los cuales al menos uno es de tipo probiótico y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con al menos un catión mineral divalente en forma de una sal diferente de un sulfato para el tratamiento y/o la prevención de las pieles secas seleccionadas de entre la dermatitis atópica y las ictiosis.

24. Utilización cosmética como agente destinado a prevenir y/o tratar las pieles secas, de al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos, de los cuales al menos uno es de tipo probiótico y se selecciona de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos en asociación con una cantidad eficaz de al menos un catión mineral divalente en forma de una sal diferente de un sulfato.

25. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, caracterizada porque dicho o dichos microorganismo(s) es (son) tal como el (los) definido(s) en la reivindicación 8.

26. Utilización según la reivindicación 19 ó 20, caracterizada porque comprende además al menos un segundo microorganismo, en particular probiótico y/o metabolitos y/o fracciones, diferentes.
- 5 27. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26, caracterizada porque dicho cation es tal como el definido en las reivindicaciones 6 y 9 a 16.
28. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, caracterizada porque se trata de una composición alimenticia o de uso alimenticio y particularmente destinada para el consumo humano.
- 10 29. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 22 ó 23, caracterizada porque se trata de una composición dermatológica.
- 15 30. Composición cosmética y/o dermatológica, útil para prevenir y/o tratar las pieles sensibles y/o secas, que comprende en un soporte fisiológicamente aceptable al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos probióticos seleccionados de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, en asociación con una cantidad eficaz de al menos dos metales alcalino-térreos en forma de sales orgánicas, anhidras o hidratadas, o de complejos quelatados.
- 20 31. Composición según la reivindicación 30, caracterizada porque dicho metal alcalino-térreo es tal como se define en las reivindicaciones 11 a 14.
- 25 32. Composición cosmética y/o dermatológica, útil para prevenir y/o tratar las pieles sensibles y/o secas, que comprende en un soporte fisiológicamente aceptable al menos una cantidad eficaz de al menos dos microorganismos probióticos seleccionados de entre los *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus paracasei* (CNCM I-2116), *Bifidobacterium adolescentis* (CNCM I-2168), *Bifidobacterium longum* (CNCM I-2170), *Bifidobacterium lactis* (CNCM I-3446), *Bifidobacterium longum* (BB536), y sus mezclas y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, en asociación con una cantidad eficaz de al menos un metal alcalino-térreo en forma de una sal seleccionada de entre bicarbonatos, glicerofosfatos, nitratos, acetatos, hidróxidos, sales de α -hidroxiácidos tales como los citratos, tartratos, lactatos y malatos, o de ácidos de frutas, sales de aminoácidos tales como los aspartatos, arginatos y fumaratos, o de sales de ácidos grasos tales como los palmitatos, oleatos, caseinatos y behenatos.
- 30
- 35