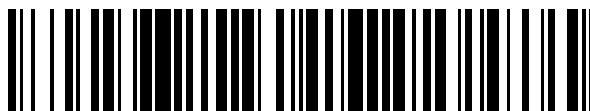


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 155**

51 Int. Cl.:

A61K 8/68 (2006.01)

A61K 8/99 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10150451 .2**

96 Fecha de presentación: **11.01.2010**

97 Número de publicación de la solicitud: **2206493**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

54 Título: **ASOCIACIÓN COSMÉTICA DE UN MICROORGANISMO Y DE UN DERIVADO DE FITOESFINGOSINA.**

30 Prioridad:
12.01.2009 FR 0950143
22.01.2009 US 146319 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.02.2012

73 Titular/es:
L'ORÉAL
14, RUE ROYALE
75008 PARIS, FR

72 Inventor/es:
Amar, David;
Bernard, Bruno;
Bernard, Dominique y
Castiel, Isabelle

74 Agente: **Curell Aguilá, Mireya**

ES 2 374 155 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

Asociación cosmética de un microorganismo y de un derivado de fitoesfingosina.

- 5 La presente invención prevé proponer una asociación particularmente ventajosa para prevenir y/o tratar el envejecimiento de la piel.

10 La epidermis es un epitelio, convencionalmente dividido en una capa basal de queratinocitos que contiene, en particular, células madre cutáneas y que constituyen la capa germinativa de la epidermis, una capa denominada espinosa constituida por varias capas de células poliédricas dispuestas en la capa basal, una denominada granulosa que comprende una a tres capas denominadas de células aplanadas que contienen unas inclusiones citoplásmicas distintas, los gránulos de queratohialina, y por último, un conjunto de capas superiores, denominado capa córnea (o *stratum corneum*) constituida por queratinocitos en el estado terminal de su diferenciación, denominados corneocitos.

15 El estrato córneo, o capa córnea, es la capa superficial de la epidermis localizada en la interfaz entre el organismo y su entorno. Está compuesto por corneocitos, células anucleadas que resultan de la diferenciación de los queratinocitos epidérmicos. Los corneocitos son ricos en queratinas y están rodeados por una matriz lipídica impermeable. En virtud de su composición en proteínas y en lípidos, el estrato córneo desempeña un papel esencial de barrera cutánea. Impide la intrusión de agentes microbiológicos y permite preservar la hidratación de la piel y por lo tanto del cuerpo en general.

20 Durante el envejecimiento de la piel, y con excepción de las consecuencias bien conocidas de la edad en el relieve de la piel, muchas formas de malestar son observadas por las personas mayores. Estas formas de malestar tienen su origen en una alteración de la función de barrera y de la homeostasis epidérmica de su piel. Así, el estrato córneo de las pieles envejecidas tiene un contenido en lípidos intercelulares reducido con respecto a las pieles jóvenes, particularmente durante el periodo de invierno. Este cambio de composición del estrato córneo afecta sus propiedades fisicoquímicas de barrera cutánea. Por último, la velocidad de recuperación de la función de barrera después de la alteración del estrato córneo se ralentiza con la edad, dejando suponer un mal funcionamiento de la función homeostática de la epidermis (Denda, M., 2002; Ghadially, R. *et al*, 1995; Leveque, J.L., 2001). La compañía solicitante ha constatado además, en estas mismas circunstancias, que, en respuesta a un ataque físico o químico en el estrato córneo, unos genes particulares muestran una cinética de modulación significativamente diferente según la edad del sujeto. Más precisamente, la inducción de la expresión de ciertos genes resulta estar ralentizada en la piel envejecida, en comparación con la piel joven.

35 Entre estos genes cuya expresión está particularmente ralentizada en los sujetos mayores expuestos a un estrés, se encuentra en particular el gen de la queratina 6B (KRT6B) que se ha caracterizado por otra parte como particularmente interesante con respecto a su implicación en los procesos de reparación y de regeneración epidérmica.

40 Por otra parte, la homeostasis de la piel, y en particular de la epidermis, resulta de un equilibrio regulado con precisión entre los procesos de proliferación y diferenciación de las células de la piel. Estos procesos de proliferación y diferenciación están perfectamente regulados: participan en la renovación y/o en la regeneración de la piel y conducen al mantenimiento de un espesor constante de la piel, y en particular de un espesor constante de la epidermis. Esta homeostasis de la piel participa asimismo en el mantenimiento de las propiedades mecánicas de la piel.

45 Sin embargo, esta homeostasis de la piel puede ser alterada por ciertos factores fisiológicos (edad, menopausia, hormonas, etc.) o ambientales (estrés UV, contaminación, estrés oxidante, estrés irritante, etc.). El potencial regenerativo de la epidermis resulta menos importante: las células de la capa basal se dividen menos activamente, lo cual conduce en particular a una ralentización y/o una disminución de la renovación epidérmica. Por consiguiente, la renovación celular ya no compensa la pérdida de las células eliminadas en la superficie, conduciendo a una atrofia de la epidermis y/o a una disminución del espesor de la piel y/o a una pérdida de elasticidad y/o de firmeza de la piel.

50 Las alteraciones en homeostasis epidérmica se traducen asimismo por un aspecto apagado y/o pálido del color de la piel.

55 Este fenómeno se puede acentuar por la menopausia: las mujeres se quejan de que su piel se estira y se vuelve seca, o incluso de la aparición de una xerosis. Los déficits hormonales asociados a la menopausia se acompañan en particular de un descenso de actividad metabólica, que podría desembocar en una disminución de la proliferación de los queratinocitos y un aumento de la diferenciación epidérmica.

60 Es por lo tanto interesante disponer asimismo de composiciones capaces de favorecer la homeostasis de la piel para mantener y/o aumentar el espesor de la piel y así mantener y/o mejorar las propiedades mecánicas de la piel y/o favorecer el brillo de la tez.

La presente invención se desprende más particularmente de la observación, por parte de los inventores, de que una asociación específica resulta precisamente eficaz para responder a estas exigencias, y en particular a través de una acción estimuladora de la expresión de ciertos genes. Ventajosamente, permite evitar la ralentización de la expresión de ciertos genes, en particular constatada durante el envejecimiento cutáneo, como para el KRT6B.

Por consiguiente, la presente invención se refiere, según uno de sus aspectos, a una composición cosmética útil para el cuidado y/o el maquillaje de las materias queratínicas, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, por lo menos un derivado de salicilato de fitoesfingosina y por lo menos un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium species*.

Se refiere asimismo según otro de sus aspectos, a la utilización en particular cosmética de una asociación que comprende por lo menos un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium species* y por lo menos un derivado de salicilato de fitoesfingosina para estimular la expresión de por lo menos un gen seleccionado de entre los genes KRT6B o KRT10 e involucrina.

Más particularmente, la presente invención se refiere a la utilización en particular cosmética de una asociación que comprende por lo menos un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium species* y por lo menos un derivado de salicilato de fitoesfingosina, para estimular la expresión de por lo menos un gen seleccionado de entre los genes KRT6B, KRT10 e involucrina, en un individuo con envejecimiento cutáneo.

La asociación considerada según la invención resulta así particularmente ventajosa para prevenir y/o evitar la disminución de expresión observada con la edad para el gen de KRT6B.

Se conoce a partir del documento EP 0 043 128 la utilización de un lisado de microorganismo del género *Bifidobacterium species* tal como el lisado Repair Complex CLR, pero solamente con fines de reparación del ADN de las células de la piel.

Por su parte, los siguientes documentos proponen la utilización de microorganismos en particular probióticos, y esencialmente con fines de tratamiento de pieles secas y/o sensibles y trastornos asociados, pero en una forma distinta de un lisado.

Así, el documento WO 02/28402 describe que unos microorganismos probióticos pueden tener un efecto beneficioso en la regulación de reacciones de hipersensibilidad cutánea tales como las reacciones inflamatorias y alérgicas que se desprenden de un proceso inmunológico. Los documentos EP 1 609 463, EP 1 642 570, EP 1 731 137 y FR 2 876 029 describen unas composiciones que asocian uno o varios microorganismo(s) probiótico(s) a un catión inorgánico para el tratamiento de las pieles sensibles. En cuanto al documento PCT/FR2006/050768, propone para el tratamiento de las pieles sensibles asociadas a una piel seca, una asociación de un microorganismo probiótico con un ácido graso poliinsaturado y/o éster de ácido graso poliinsaturado. Por consiguiente, ninguno de estos documentos describe la utilización de un lisado de microorganismo del género *Bifidobacterium species*, y todavía menos en la forma asociada considerada según la invención.

Con respecto a la fitoesfingosina y sus sales y, más particularmente su hidrocloreto, ya han sido propuestos en el campo de la dermatología. En efecto, la fitoesfingosina es conocida en primer lugar por su actividad antimicrobiana. Así, la fitoesfingosina ya se aprovecha para esta actividad en el tratamiento del acné y por su actividad de inhibidor del crecimiento de los microorganismos en la piel (US nº 5.326.565 y EP 0 919 226. Más recientemente, se han descrito unos derivados del esfingolípido, y en particular unos derivados de tipo salicilato de fitoesfingosina, como que manifiestan una aptitud para modular la diferenciación de los queratinocitos (G Paragh *et al*; Exp Dermatol. Dic. 2008; 17(12): 1004-16). La patente US nº 5.882.665, por su parte, propone nuevos derivados de salicilato de fitoesfingosina descritos como útiles a título de agentes anti-acné, anti-bacterianos, agentes antiarrugas, así como agentes de blanqueamiento de piel.

Sin embargo, según les consta a los inventores, nunca se ha constatado el efecto beneficioso, incluso sinérgico, manifestado por una asociación de un derivado de salicilato de fitoesfingosina y de un lisado de un microorganismo del género *Bifidobacterium species*, en la expresión de ciertos genes.

Como lo muestran los ejemplos siguientes, una asociación de acuerdo con la invención estimula claramente la expresión del gen KRT6B, pero también de los genes KRT10 y de la involucrina. Esta acción ha sido verificada en particular por qRT-PCR a partir de un modelo de piel reconstruida Episkin®.

En el sentido de la invención, el efecto manifestado por la asociación se califica de sinérgico en la medida en la que resulta superior al esperado de la simple superposición de los efectos respectivos del derivado de salicilato de fitoesfingosina y del lisado de un microorganismo del género *Bifidobacterium species*.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de la asociación considerada anteriormente, para reforzar la capacidad de reparación y de regeneración de un epitelio, particularmente de una

epidermis, en particular una epidermis envejecida.

Tal como se desprende de lo expuesto anteriormente, este efecto se obtiene en particular a través de la estimulación de la expresión de gen(es) ralentizada naturalmente durante el proceso de envejecimiento de la piel, y más particularmente a través del estímulo de la expresión de KRT6B.

Según uno de sus aspectos, la presente invención prevé la utilización, en particular cosmética de una asociación que comprende por lo menos un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium species* y por lo menos un derivado de salicilato de fitoesfingosina, para estimular la expresión de por lo menos un gen seleccionado de entre los genes KRTB6, KRT10 e involucrina, con vistas a reforzar la capacidad de reparación y de regeneración de un epitelio, particularmente de una epidermis, en particular envejecida.

Según todavía otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento, en particular cosmético, que comprende por lo menos la administración a un individuo con envejecimiento cutáneo de la asociación considerada anteriormente.

Esta administración se puede realiza en particular por vía oral o tópica.

La invención se refiere asimismo a la utilización cosmética, en particular en una composición que contiene un medio fisiológicamente aceptable y destinada a una aplicación tópica sobre la piel de una asociación según la invención, para aumentar el espesor de la piel, favorecer el brillo de la tez, favorecer y/o mejorar las propiedades mecánicas de la piel, y/o favorecer y/o mejorar la elasticidad y/o la firmeza de la piel.

Microorganismos del género *Bifidobacterium species*

Tal como se ha precisado anteriormente, los microorganismos del género *Bifidobacterium species* utilizados a título de agentes activos según la invención se utilizan en forma de un lisado.

El lisado utilizado en el marco de la presente invención es tal como se define a continuación.

Un lisado designa comúnmente un material obtenido tras la destrucción o disolución de células biológicas por un fenómeno denominado lisis celular que provoca así la liberación de los constituyentes biológicos intracelulares naturalmente contenidos en las células del microorganismo considerado.

En el sentido de la presente invención, el término lisado se utiliza indiferentemente para designar la totalidad del lisado obtenido mediante lisis del microorganismo en cuestión, o únicamente una fracción del mismo.

Así, la invención se refiere a la utilización de un lisado de *Bifidobacterium species* y/o una de sus fracciones.

El lisado utilizado está formado por lo tanto en su totalidad o en parte por los constituyentes biológicos intracelulares y por los constituyentes de las paredes y membranas celulares.

Más precisamente, contiene la fracción citoplásmica celular que contiene las enzimas tales como la deshidrogenasa de ácido láctico, las fosfatasas, las fosfocetolasas y las transaldolasas y los metabolitos. A título ilustrativo, los constituyentes de las paredes celulares son en particular el peptidoglicano, la mureína o mucopéptido y el ácido teicoico y los constituyentes de las membranas celulares están compuestos por glicerofosfolípido.

Esta lisis celular se puede lograr por medio de varias tecnologías, tales como, por ejemplo, un choque osmótico, un choque térmico, por ultrasonidos, o también bajo estrés mecánico de tipo centrifugación.

Más particularmente, este lisado se puede obtener según la tecnología descrita en la patente US nº 4.464.362, y en particular según el protocolo siguiente.

Un microorganismo de tipo *Bifidobacterium species* considerado se cultiva anaeróticamente en un medio de cultivo adecuado, por ejemplo según las condiciones descritas en las patentes US nº 4.464.362 y EP 0 043 128. Cuando se alcanza la fase estacionaria del desarrollo, el medio de cultivo puede ser inactivado por pasteurización, por ejemplo a una temperatura de 60 a 65°C durante 30 minutos. Los microorganismos se recogen entonces mediante una técnica de separación convencional, por ejemplo filtración por membrana, centrifugado, y resuspendidos en una disolución estéril de NaCl a una concentración fisiológica. El lisado se puede obtener por la desintegración por ultrasonidos de dicho medio con el fin de liberar sus fracciones citoplásmicas, fragmentos de pared celular y los productos derivados del metabolismo. Después, todos los componentes en su distribución natural se estabilizan a continuación en una disolución acuosa ligeramente ácida.

Se obtiene así generalmente un lisado que presenta una concentración del orden de 0,1 a 50%, en particular de 1 a 20%, y particularmente aproximadamente 5% en peso de materia(s) activa(s) con respecto a su peso total.

El lisado se puede utilizar en diferentes formas, en forma de una disolución o en forma pulverulenta.

5 Conviene más particularmente para la invención, un microorganismo que pertenece al género *Bifidobacterium* *species* seleccionado de entre las especies: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* o *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, y sus mezclas.

Conviene muy particularmente para la invención, la especie *Bifidobacterium longum*.

10 Puede tratarse ventajosamente del lisado registrado bajo el nombre INCI: Bifidat ferment Lysate, bajo el nombre EINECS: *Bifidobacterium Longum*, con el nº EINECS: nº 306-168-4 y con el nº CAS: nº 96507-89-0.

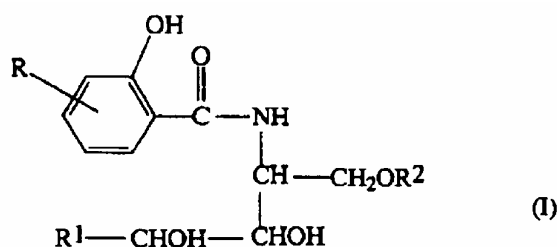
15 El producto comercializado con la denominación Repair Complex CLR® por la compañía K. RICHTER GmbH y que está formado por un lisado inactivado de la especie *Bifidobacterium longum*, entra en el marco de la invención. El lisado utilizado en el marco de la presente invención es tal como el definido anteriormente.

Derivado de salicilato de Fitoesfingosina

20 Naturalmente, la fitoesfingosina, que está presente en el *stratum corneum*, corresponde a una de las tres bases del esfinguido naturalmente presentes en la piel.

En el sentido de la presente invención, estos derivados de fitoesfingosina incluyen las diferentes formas iónicas de los compuestos correspondientes.

25 Dicho derivado responde a la fórmula desarrollada siguiente:



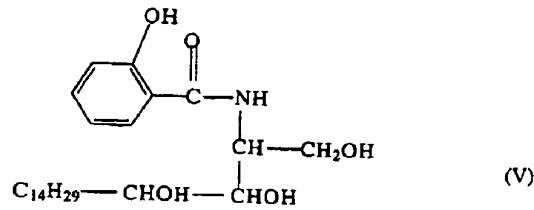
en la que:

- 30 - R representa:
- un átomo de hidrógeno,
 - 35 - un radical alifático lineal o ramificado C₁ a C₄₉, saturado o insaturado, sustituido en caso necesario por un radical hidroxilo, o
 - un grupo Y-O (C_aH_b)_m⁻,
 - 40 siendo a un entero de 7 a 50, b un entero de 10 a 100, m es 0 ó 1 e Y representa H o un ácido graso C₁₄-C₂₂ que tiene la fórmula siguiente: -CO-(C_xH_yZ_z)CH₃,
 - siendo Z -OH o un oxígeno de epoxi, x un entero de 12 a 20, y un entero de 20 a 40, y z es 0 o un entero de 1 a 4;
 - 45 - R¹ representa un radical alifático lineal o ramificado C₈ a C₂₈, saturado o insaturado, en particular C₁₀ a C₂₀, especialmente C₁₂ a C₁₈ sustituido en caso necesario por un radical hidroxilo; y
 - R² representa H, un radical fosfato, un radical sulfato o un azúcar.

50 Dichos derivados se describen más particularmente en el documento EP 0 919 226.

Conviene muy particularmente para la invención el derivado de la fórmula I en la que R y R² representan, respectivamente, un átomo de hidrógeno y R¹ un radical alquilo lineal y saturado, en particular C₁₄.

55 Este derivado responde a la fórmula siguiente:



Dicho derivado está comercializado en particular por la compañía EVONICK GOLDSCHMIDT con la denominación Phytosphingosine SLC.

El derivado de salicilato de fitoesfingosina utilizado en el marco de la presente invención es tal como el definido anteriormente.

Las cantidades respectivas de derivado de salicilato de fitoesfingosina y de lisado que forman la asociación según la invención, que se pueden utilizar, también denominadas "cantidades eficaces", dependen, evidentemente, del efecto buscado y pueden por lo tanto variar en gran medida.

En el sentido de la presente invención, la expresión "cantidad eficaz" designa la cantidad mínima necesaria para observar el efecto esperado, a saber un efecto cosmético o un efecto terapéutico, entendiéndose que las cantidades eficaces necesarias para obtener un efecto cosmético o un efecto terapéutico pueden ser, en caso necesario, ser idénticas o diferentes.

Para dar una orden de magnitud, cada uno de los dos compuestos que forman la invención puede estar presente en una cantidad que representa de 0,0001% a 5% del peso total de la composición, en particular en una cantidad que representa de 0,001% a 10% del peso total de la composición.

Más particularmente, en las composiciones según la presente invención, el agente activo que forma el lisado y que pertenece al género *Bifidobacterium species* se puede utilizar a razón de por lo menos 0,001% (expresado en peso seco), en particular a razón de 0,01% a 20%, y más particularmente a razón de 0,01% a 15% en peso seco de materia activa, con respecto al peso total del soporte o de la composición que lo contiene.

El derivado de salicilato de fitoesfingosina, por su parte, en la composición según la invención puede ser formulado en una composición a razón de por lo menos 0,0001% (expresado en peso seco), en particular a razón de 0,001% a 20%, y más particularmente a razón de 0,05% a 2% en peso seco de materia activa, con respecto al peso total del soporte o de la composición que lo contiene.

Composición según la invención

Las composiciones consideradas según la invención pueden ser cosméticas o farmacéuticas, en particular dermatológicas.

En el sentido de la invención, se entiende por "prevención de un trastorno" la ralentización de la aparición de los trastornos asociados al envejecimiento cutáneo, en particular tal como se ha definido anteriormente.

Se entiende que el conjunto de las composiciones consideradas según la invención utilizan un medio fisiológicamente aceptable.

En el sentido de la presente invención, se entiende por "fisiológicamente aceptable" un medio conveniente para la aplicación de una composición sobre una materia queratínica, en particular la piel.

Según un modo de realización particular, una composición de acuerdo con la invención puede comprender, además, por lo menos un agente suplementario activo a nivel cutáneo.

Las cantidades de los diferentes constituyentes susceptibles de ser añadidos a la asociación según la invención son las utilizadas habitualmente en los campos considerados.

- Agentes activos anexos

Como ejemplos de agentes activos anexos que se pueden utilizar en el marco de la presente invención, se pueden mencionar los agentes activos que permiten mejorar el estado de la piel, tales como los agentes activos hidratantes o humectantes, o los agentes activos que permiten mejorar la barrera lipídica natural, tales como las ceramidas, los sulfatos de colesterol y/o los ácidos grasos, y sus mezclas.

Puede ser posible asimismo utilizar unas enzimas que tienen una actividad sobre la piel, tales como proteasas, lipasas, cerebrosidasas, amidasas y/o melanasas, y sus mezclas.

5 Es posible asimismo utilizar unos agentes activos de tipo microorganismos en particular probióticos, tales como los descritos en las solicitudes WO 2006/000992 y WO 2006/037922.

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

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

20 Como ascomicetos convenientes muy particularmente para la presente invención, se pueden citar en particular *Yarrowia lipolytica* y *Kluyveromyces lactis*, así como *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida* y *Pichia*.

25 Unos ejemplos específicos de microorganismos probióticos son *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactis*, *Lactobacillus Gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus (Lactobacillus GG)*, *Lactobacillus sake*, *Lactobacillus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus* y *Staphylococcus xylosus*, y sus mezclas.

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

35 Una cepa de *Bifidobacterium lactis* se puede obtener de Hansen (Chr. Hansen A/S, 10-12 Boege Alle, P.O. Box 407, DK-2970 Hoersholm, Dinamarca) con la denominación Bb 12.

40 El o los microorganismos pueden ser incluidos en la composición según la invención en forma viva, semi-activa o inactivada, muerta.

Pueden ser incluidos asimismo en forma de fracciones de componentes celulares o en forma de metabolitos. El o los microorganismos, metabolitos o fracciones pueden ser introducidos asimismo en forma de polvo liofilizado, de un sobrenadante de cultivo y/o, en caso necesario, en forma concentrada.

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

50 Con respecto a los microorganismos probióticos, son los géneros bacterianos y de levadura siguientes los que se utilizan generalmente:

- las Bacterias lácticas: que producen mediante fermentación azúcar del ácido láctico. Se dividen en dos grupos según sus morfologías:
 - 55 • *Lactobacillus species: acidophilus* (LCI, NCFB 1748); *amylovorus*, *casei* (Shirota), *rhamnosus* (cepa GG), *brevis*, *crispatus*, *delbrueckii (subsp bulgaricus, lactis)*, *fermentum*, *helveticus*, *gallinarum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *reuteri*, *rhamnosus*, *salivarius*),
 - 60 • 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*,
- 65 - Las levaduras: *Saccharomyces (cerevisiae* o también *boulardii*),

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

Las bacterias lácticas y las bifidobacterias son los probióticos utilizados más frecuentemente.

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

Más particularmente, se trata de microorganismos probióticos procedentes del grupo de las bacterias lácticas, tales como en particular las *Lactobacillus* y/o las *Bifidobacterium*. A título ilustrativo de estas bacterias lácticas, se pueden citar más particularmente las *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 convenientes muy particularmente son las *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium Lactis* NCC 2818 (denominada asimismo Bb12 ATCC 27536) respectivamente depositadas según el tratado de Budapest con el Instituto Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) en 30/06/92, 12/01/99, 15/04/99, 15/04/99 y 07/06/05 con las siguientes designaciones CNCM I-1225, CNCM I-2116, CNCM I-2168 y CNCM I-2170 y CNC I-3446, y el género *Bifidobacterium longum* (BB536). La cepa de *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 se puede obtener en Hansen (Chr. A/S, 10-12 Boege Alle, P.O. Box 407, DK-2970 Hoersholm, Dinamarca).

Otros ejemplos de agentes activos convenientes para la realización de la presente invención son: agentes activos analgésicos, agentes activos anti-levaduras, agentes activos anti-bacterianos, agentes activos anti-parasitarios, agentes activos anti-fúngicos, agentes activos anti-víricos, agentes activos anti-inflamatorios esteroideos, agentes activos anestésicos, agentes activos anti-pruriginosos, agentes activos queratolíticos, agentes activos anti-radicales libres, agentes activos anti-seborreicos, agentes activos anti-caspa, agentes activos anti-acné, agentes activos previstos para prevenir el envejecimiento de la piel y/o para mejorar su estado, agentes activos anti-edad, agentes activos anti-dermatitis, agentes activos anri-irritantes, agentes activos inmunomoduladores, agentes activos para el tratamiento de la piel seca, agentes activos anti-transpirantes, agentes activos anti-soriáticos, agentes activos anti-histamínicos, agentes activos cicatrizantes, agentes activos autobronceadores, antioxidantes tales como el té verde o fracciones activas de éste, la glicerina, la laponita, la cafeína, aceites esenciales aromáticos, agentes activos despigmentantes, agentes activos exfoliantes, liporreguladores, agentes activos suavizantes, refrescantes, desodorizantes, desensibilizantes, blanqueadores, nutritivos, agentes activos que disminuyen la diferenciación y/o la proliferación y/o la pigmentación cutánea y sus mezclas.

Los agentes activos anexos se pueden seleccionar asimismo de entre los agentes que mejoran la función de barrera, los agentes dermorrelajantes, agentes antiglicación, agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o que impiden su degradación, agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos, los agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea, los inhibidores de NO-sintasas, los antagonistas de los receptores periféricos de las benzodiazepinas periféricas (PBR), los agentes que aumentan la actividad de la glándula sebácea, los agentes que estimulan el metabolismo energético de las células, los agentes tensores, los agentes liporreestructurantes, los agentes adelgazantes, los agentes que favorecen la microcirculación cutánea, los agentes calmantes, los seborreguladores anti-seborreicos, los agentes astringentes, los agentes anti-inflamatorios y los agentes anti-acné.

Entre los agentes activos y en particular los agentes activos anti-edad que se pueden utilizar en el marco de la presente invención, se pueden citar a título de ejemplos no limitativos: los extractos de proteínas de soja, tal como el comercializado por la compañía SILAB con la denominación comercial de Raffermine[®], la adenosina o adenosina sintética tal como la comercializada por Pharma Waldoff, el pro-xilano de los extractos de semillas de centeno tales como los comercializados por Silab con la denominación de Coheliss, de los extractos de alfalfa (luzerne) tales como los comercializados por Silab con la denominación Vitanol, el tetrapéptido (N-acetil-Gln-ASP-VAL-HIS) tal como el comercializado por Cognis bajo la referencia Dermican LS 9745, de los di- y tripéptidos de arroz tales como los disponibles en la compañía Silab bajo la referencia Nutriskin, de los extractos de semillas de *Vigna aconitifolia* tales como los comercializados por la compañía Cognis bajo las referencias Vitoptine LS 9529 y Vit-A-Like LS9737, de los extractos de *Euglena gracilis* tales como los disponibles en Sederma bajo la referencia Chronodyn, de los aminoácidos de trigo acoplados al ácido palmítico, comercializados con la referencia Deepline PVB (Lipacide PVB) por Seepic, de los extractos de arándano tales como Herbasol Myrtille Extract de la compañía Cosmetochem, de los extractos de raíz de jengibre, de los extractos acuosos de Shii Take (*Lentinus Edodes*) tales como Fermiskin de Silab, y antarctina comercializada por Lipotec, de los extractos de *Punica granatum*, la argirelina SC36 (hexapéptido (Acetil-Glu-Glu-Meth-Glu-Arg-Arg-Amida) de la compañía Lipotec, un extracto de avena, tal como el

comercializado por Silab bajo la referencia Reductine, un extracto de arroz púrpura tal como el Purple rice extract de la compañía Oryza, de las dispersiones de células de flor de vid tales como el Fiber Booster Sequoia vitis flower de la compañía Naolys, del ácido ferúlico tal como Oryzaferulix de la compañía Oryza Oil and Fat, de los extractos de *Voandzeia subterranea* (Bambara), tal como Filadyn LS 9397 de la compañía Cognis, de los extractos de semillas de soja, tales como el producto Elhibin comercializado por la compañía Pentapharm, un extracto de la fruta *Prunus domestica* hidrolizado, tal como la referencia Clairju de la compañía Ichimaru Pharco.

En particular, entre los demás agentes activos a nivel cutáneo y convenientes para la invención, se pueden mencionar los agentes activos hidratantes y/o descamantes tales como el glicol, la urea o sus derivados, el HEPES, quelantes, detergentes, derivados del ácido jasmónico y sus mezclas.

El experto en la materia seleccionará dicho o dichos agentes activos en función del efecto buscado sobre las materias queratínicas.

15 - Formas galénicas

Para una administración por vía oral, una composición de la invención se puede presentar en cualquier forma adaptada, particularmente en forma de una disolución bebible, de un jarabe, de un comprimido, de una tableta, de una cápsula blanda, de una cápsula o también de un alimento nutricional o de un complemento nutricional.

Una composición según la invención puede comprender además por lo menos un excipiente apropiado adaptado a la administración por vía oral.

La asociación considerada según la invención, así como cualquier composición que la contiene, puede ser administrada ventajosamente por vía tópica.

Una composición destinada a una administración tópica se puede presentar en particular en forma de una disolución acuosa, hidroalcohólica u oleosa, de una dispersión de tipo disolución o dispersión de tipo loción o suero, de una emulsión de consistencia líquida o semilíquida de tipo de leche, obtenida por la dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W) o a la inversa (W/O), o de una suspensión o emulsión de consistencia blanda, semisólida o sólida de tipo crema, de gel acuoso o anhidro, o también de una microemulsión, de microcápsulas, de micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

El pH de una composición según la invención, cuando comprende por lo menos una fase acuosa (por ejemplo: disoluciones acuosas, emulsiones, etc.), está comprendido preferentemente entre 4 y 9, preferentemente entre 4 y 7, ventajosamente entre 5 y 6, y en particular un pH de 5,5.

La composición según la invención puede ser más o menos fluida y tener el aspecto de una crema coloreada o blanca, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta, o de una espuma. Se puede aplicar eventualmente sobre la piel en forma de aerosol. Se puede presentar asimismo en forma sólida, y por ejemplo en forma de barra. También se puede utilizar como producto de cuidado, pero también de tocador y/o de maquillaje.

Esta composición puede constituir una máscara, una crema limpiadora, de protección, de tratamiento o de cuidado para la cara, para las manos, para los pies o para el cuerpo (por ejemplo, cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquillantes, cremas de base, cremas anti-solares), una leche de desmaquillaje, una loción, gel o espuma para el cuidado de la piel, tal como una loción limpiadora.

En general, cualquier composición de la invención se puede aplicar sobre la piel (sobre cualquier zona cutánea del cuerpo) o sobre las mucosas (bucal, malar, gingival, genital, conjuntival, etc.).

De manera conocida, una composición cosmética puede contener asimismo unos adyuvantes habituales en el campo cosmético, tales como gelificantes hidrófilos o lipófilos, aditivos hidrófilos o lipófilos, conservantes, antioxidantes, disolventes, perfumes, cargas, filtros UV (solares), absorbentes de olores y materias colorantes. El contenido y la naturaleza de los ingredientes utilizados en las composiciones de la invención son ajustados por el experto en la materia de manera que no afecte sustancialmente el efecto de la asociación considerada según la invención.

Una asociación según la invención puede resultar particularmente ventajosa para mejorar la hidratación, la homeostasis cutánea, y en particular epidérmica, la función de barrera cutánea, prevenir y/o tratar las señales de envejecimiento epidérmicas, tales como por ejemplo las arrugas, pequeñas arrugas, pérdida de firmeza, de elasticidad, de densidad y/o de tonicidad de una epidermis.

Los trastornos cutáneos previstos más particularmente por la presente invención pueden ser por lo tanto la piel seca, la piel muy seca, y en los individuos cuya piel presenta un aspecto envejecido, en particular en las mujeres de más de 45 años de edad y/o menopáusicas, incluso mujeres muy mayores.

Tal como se ha precisado anteriormente, la presente invención se refiere asimismo a un procedimiento, en particular cosmético que comprende por lo menos la administración a un individuo con envejecimiento cutáneo, de por lo menos una asociación según la invención.

5 Dicho procedimiento de tratamiento se puede realizar en particular mediante la administración tópica u oral, por ejemplo diaria, de la asociación considerada según la invención.

10 Un procedimiento según la invención puede comprender una administración única. Según otro modo de realización, la administración se repite, por ejemplo, 2 a 3 veces diariamente durante un día o más, y generalmente durante un período prolongado de por lo menos 4 semanas, o incluso de 4 a 15 semanas, con, en caso necesario, uno o varios períodos de interrupción.

15 En la descripción y en los ejemplos siguientes, a menos que se indique lo contrario, los porcentajes son unos porcentajes en peso y los intervalos de valores redactados en la forma "entre... y..." incluyen el límite inferior y superior especificado.

El ejemplo y la figura siguiente se proporcionan a título ilustrativo y no limitativo del campo de la invención.

20 **Ejemplo 1**

En este ejemplo, el lisado utilizado es el producto comercializado bajo la denominación de Repair Complex CLR[®] por la compañía K. RICHTER GmbH y que está formado por un lisado inactivado de la especie *Bifidobacterium longum*, y el derivado de salicilato de fitoesfingosina es el comercializado por la compañía EVONICK GOLDSCHMIDT bajo la denominación de Phytosphingosine SLC.

25 Los efectos de las cuatro composiciones siguientes se ensayaron sobre la diferenciación de epidermis reconstruidas Episkin[®].

- 30 - A: soporte de formulación (alcohol etílico (3%) y agua (97%)),
- B: lisado (alcohol etílico (3%), agua (87%), lisado (10%)),
- C: salicilato de fitoesfingosina (alcohol etílico (3%), agua (96,998%), salicilato de fitoesfingosina (0,002%)), y
- 35 - D: asociación de acuerdo con la invención (salicilato de fitoesfingosina al 0,002% + lisado al 10% + alcohol etílico (3%) + agua (86,998%).

40 Unas epidermis reconstruidas Episkin[®] J6 se colocaron en placas de 12 pocillos que contenían 2 ml de un medio de mantenimiento y se cultivaron a 37°C y CO₂ al 5% durante 24 horas. Después de la incubación, las epidermis se trataron tópicamente con las composiciones a ensayar (50 µl/epidermis reconstruida) y se incubaron durante 6 horas.

45 Estos efectos fueron caracterizados mediante el análisis de la expresión de los genes citoqueratina 6B (K6B), citoqueratina 10 (K10) e involucrina (INV) utilizando un procedimiento de PCR en tiempo real (PCR cuantitativa, qPCR) 6 horas después del tratamiento.

I. Protocolos conservados

50 a) Análisis de la expresión diferencial

La expresión de los marcadores seleccionados fue evaluada mediante RT-qPCR en los ARN mensajeros extraídos de las epidermis reconstruidas Episkin[®] de cada tratamiento (los duplicados se reunieron antes de la extracción de ARN) 6, 24 y 48 horas después del tratamiento.

55 b) Transcripción inversa

- Extracción de los ARN totales de cada muestra con la ayuda de Tri-reagent.
- 60 - Eliminación de las trazas de ADN potencialmente contaminante mediante el tratamiento con el sistema DNA-free (Ambion ref. 1906). Cuantificación de los ARN con la ayuda de Nanovue (Amersham).
- Realización de la transcripción inversa del ARNm en presencia del iniciador oligo(dT) y de la enzima Superscript II (Gibco).
- 65 - Cuantificación del ADNc obtenido con la ayuda de Nanovue (Amersham) y ajuste de los ADNc a 10 ng/µl.

c) PCR cuantitativa

Las reacciones de PCR (polymerase chain reactions) se llevaron a cabo mediante PCR cuantitativa con el sistema "Light Cycler" (Roche Molecular Systems Inc.). Este sistema de análisis permite realizar unas reacciones de PCR rápidas y efectivas, por medio de una puesta a punto previa de las condiciones de análisis de los diferentes cebadores. Está formado por dos componentes principales:

- un termociclador optimizado: que permite unas transferencias térmicas extremadamente rápidas;
- fluorímetro: que permite medir en continuo la intensidad de fluorescencia incorporada en el ADN (detección a 521 nm).

Se utilizaron unos pares de sondas específicas de los genes estudiados que permiten la amplificación de los fragmentos específicos siguientes:

Nombre del gen (proteína codificada)	Abreviatura	Gene Bank	ADNc pb
Liver glyceraldehyde 3-phosphate	G3PDH	NM 002046	269
Citoqueratina 6B	K6B	NM 005555	277
Citoqueratina 10	K10	NM 000421	236
Involucrina	INV	NM 005547	251

La mezcla de reacción (10 µl final) para cada muestra es la siguiente:

- 2,5 µg de ADNc.
- Iniciadores de los diferentes marcadores utilizados.
- Mezcla de reacción (Roche) que contiene la enzima taq DNA polymerase, el marcador SR Green 1 (fluoróforo que se intercala en del ADN bicatenario durante la etapa de elongación) y MgCl₂.

d) Tratamiento de los datos de PCR cuantitativa

La incorporación de fluorescencia en del ADN amplificado se mide en continuo durante los ciclos de PCR. Este sistema permite obtener unas curvas de medición de fluorescencia en función de los ciclos de PCR y evaluar así un valor de expresión relativo para cada marcador.

El número de ciclos se determina a partir de los puntos de "salida" de las curvas de fluorescencia. Para un mismo marcador analizado, cuanto más tarde sale una muestra (cantidad de ciclos elevada), más pequeña es la cantidad inicial de copias del ARNm.

El valor de expresión relativo está expresado en unidades arbitrarias según la fórmula siguiente:

$$(1/2^{\text{número de ciclos}}) \times 10^6$$

e) Estandarización de los efectos observados en la expresión de los genes

Para una interpretación estandarizada, se consideró la tabla de clasificación siguiente:

% de expresión relativa con respecto al control	Clasificación del efecto observado
> 150% y > 200%	Estimulación moderada, a confirmar
> 200%	Estimulación clara
> 300	Estimulación fuerte
< 65% y > 50%	Inhibición moderada
< 50% y > 30%	Inhibición clara
< 30%	Inhibición fuerte

2 - RESULTADOS

Las cinéticas de expresión de los tres estudios relativos a los marcadores están representadas en la Tabla 1 siguiente e ilustradas en la figura 1.

Los resultados se refieren a la cantidad de mensajero G3PDH (gen de referencia) y están expresados en % del control no tratado.

Tratamiento		K6B	K10	INV
6 horas	Control	100	100	100
	Composición A	117	121	176
	Composición B (lisado)	176	102	153
	Composición C (fitoesfingosina)	158	122	146
	Composición D (asociación)	207	147	265

En las condiciones experimentales de este ensayo, se observa que únicamente la asociación de acuerdo con la invención aumenta al cabo de 6 horas la expresión de los genes que codifican para la citoqueratina 6B, citoqueratina 10 e involucrina.

5

Ejemplo 2

Los compuestos se citan, en caso necesario, como nombres químicos o como nombres CFTA (International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook).

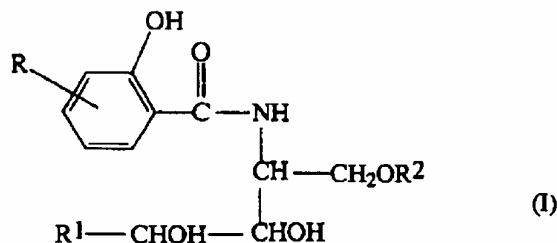
10

Composición para el cuidado de la cara en forma de gel acuoso

	% en peso
Phytosphingosine-SLC [®]	0,002%
Repair Complex CLR [®]	10%
Hialuronato de sodio	0,4%
Goma de Xantana	0,1%
1,2-octanodiol	0,3%
Ácido etilendiamintetraacético, sal disódica	0,099%
Glicerina	5%
Ácido cítrico	0,015%
Alcohol etílico	4,6%
Ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-etansulfónico	1%
Cuerpos grasos	0,016%
Emulsionante	0,099%
Carga	0,2%
Conservantes	0,55%
Disolvente	1%
Perfume	0,005%
Agua	CSP 100%

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética útil para el cuidado y/o el maquillaje de las materias queratínicas que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, por lo menos un derivado de salicilato de fitoesfingosina y por lo menos un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium species*, respondiendo dicho derivado de salicilato de fitoesfingosina a la fórmula siguiente:



10 en la que:

- R representa:

- un átomo de hidrógeno,

15 - un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, de C₁ a C₄₉, sustituido en caso necesario por un radical hidroxilo, o

20 - un grupo Y-O (C_aH_b)_m-,

siendo a un entero de 7 a 50, b un entero de 10 a 100, m es 0 ó 1 e Y representa H o un ácido graso C₁₄-C₂₂ que tiene la fórmula siguiente: -CO-(C_xH_yZ_z)CH₃,

25 siendo Z -OH o un oxígeno de epoxi, x un entero de 12 a 20, y un entero de 20 a 40, y z es 0 o un entero de 1 a 4;

- R¹ representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, de C₈ a C₂₈, sustituido en caso necesario por un radical hidroxilo; y

30 - R² representa H, un radical fosfato, un radical sulfato o un azúcar.

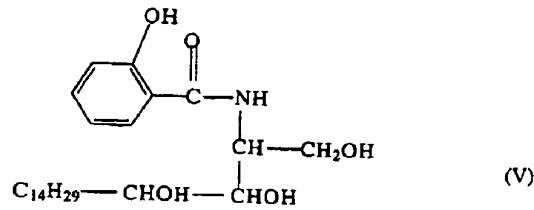
2. Composición según la reivindicación anterior, en la que dicho microorganismo del género *Bifidobacterium species* se selecciona de entre *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* y sus mezclas.

3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el microorganismo del género *Bifidobacterium species* es el *Bifidobacterium longum*.

40 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho lisado se utiliza a razón de por lo menos 0,001% (expresado en peso seco), en particular a razón de 0,01 a 20% y más particularmente a razón de 0,1 a 15% en peso seco de materia activa con respecto al peso total de la composición.

45 5. Composición según la reivindicación 1, en la que R y R² representan respectivamente un átomo de hidrógeno y R¹ un radical alquilo lineal y saturado.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el derivado de salicilato de fitoesfingosina es



o una de sus sales.

- 5 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el derivado de salicilato de fitoesfingosina es utiliza a razón de por lo menos 0,0001% (expresado en peso seco), en particular a razón de 0,001 a 20% y más particularmente a razón de 0,05 a 2% en peso seco de materia activa con respecto al peso total de la composición.
- 10 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición está destinada a una administración por vía tópica.
- 15 9. Utilización cosmética de una asociación que comprende por lo menos un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium species* y por lo menos un derivado de salicilato de fitoesfingosina tal como el definido en las reivindicaciones 1, 5 ó 6 para estimular la expresión de por lo menos un gen seleccionado de entre los genes KRTB6, KRT10 e involucrina, en un individuo con envejecimiento cutáneo.
- 20 10. Utilización cosmética de una asociación que comprende por lo menos un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium species* y por lo menos un derivado de salicilato de fitoesfingosina tal como el definido en las reivindicaciones 1, 5 ó 6 para reforzar la capacidad de reparación y de regeneración de un epitelio, particularmente de una epidermis en particular envejecida.
- 25 11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, en la que dicho lisado es tal como el definido en las reivindicaciones 2 a 4.
12. Procedimiento de tratamiento cosmético, que comprende por lo menos la administración a un individuo con envejecimiento cutáneo de por lo menos una asociación que comprende por lo menos un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium species* y por lo menos un derivado de salicilato de fitoesfingosina tal como el definido en las reivindicaciones 1, 5 ó 6.

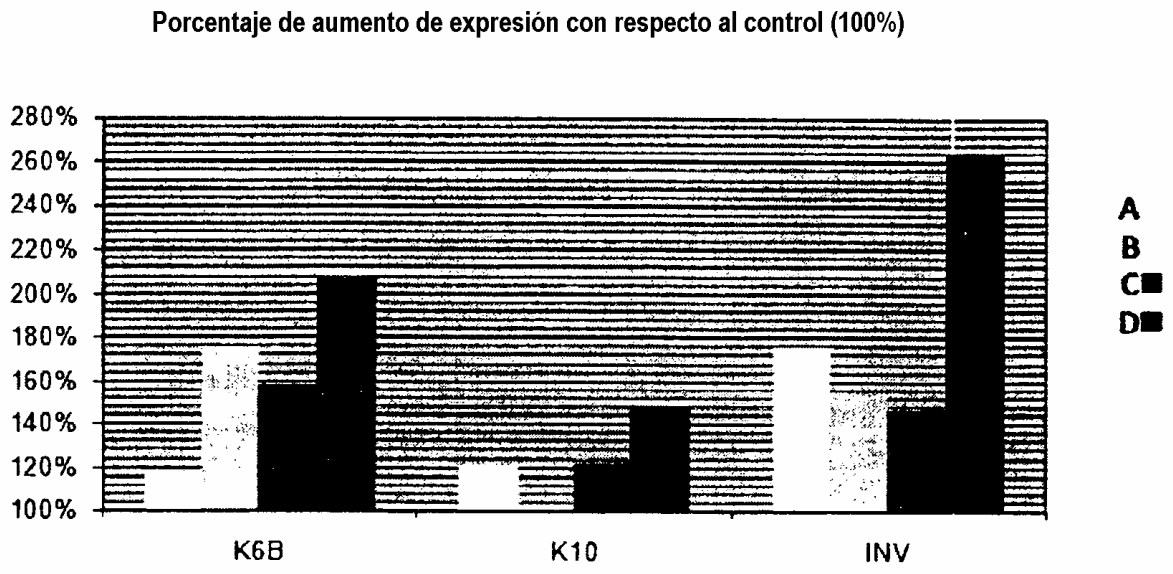


FIGURA 1