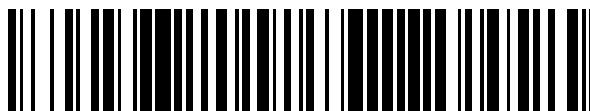


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 367**

51 Int. Cl.:

A61K 8/99 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009 E 09802596 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2306970**

54 Título: **Uso cosmético de Lactobacillus paracasei para el tratamiento de la piel grasa**

30 Prioridad:

29.07.2008 US 84580 P

19.11.2008 FR 0857866

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

05.12.2014

73 Titular/es:

L'ORÉAL (50.0%)

14, rue Royale

75008 Paris, FR y

NESTEC S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

CASTIEL, ISABELLE y

GUENICHE, AUDREY

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 524 367 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso cosmético de *Lactobacillus paracasei* para el tratamiento de la piel grasa

- 5 [0001] La presente invención se refiere al campo de los productos cosméticos y/o dermatológicos para su uso en el cuidado de la piel grasa.
- [0002] En particular, la presente invención pretende proponer el uso de un agente activo nuevo para tratar y/o prevenir trastornos asociados con la piel grasa, en particular por una acción en la que la secreción de sebo se reduce.
- 10 [0003] El sebo constituye normalmente un agente hidratante para la epidermis.
- [0004] Es el producto natural de la glándula sebácea que constituye un anexo de la unidad pilosebácea. Es esencialmente una mezcla más o menos compleja de lípidos. De forma convencional, la glándula sebácea produce escualeno, triglicéridos, ceras alifáticas, ceras de colesterol y posiblemente colesterol libre (Stewart, M. E., Semi Dermatol 11, 100- 105(1992)). La acción de las lipasas bacterianas convierte una parte variable de los triglicéridos formada para dar ácidos grasos libres.
- 15 [0005] El sebocito constituye la célula competente de la glándula sebácea. La producción de sebo está asociada con un programa de diferenciación terminal de esta célula. Durante esta diferenciación, la actividad metabólica del sebocito se focaliza esencialmente en la biosíntesis de lípidos (lipogénesis) y más específicamente en la neosíntesis de ácidos grasos.
- 20 [0006] La piel grasa hiposeborreica está caracterizada por una secreción y una excreción exagerada de sebo. De forma convencional, un nivel de sebo mayor de 200 µg/cm² medido en la frente se considera característico de la piel grasa.
- [0007] Dicha piel está también asociada frecuentemente a un defecto de descamación, una tez brillante y un grano de piel grueso, manifestaciones que se consideran imperfecciones de la piel o trastornos estéticos.
- 30 [0008] Además de su apariencia antiestética, constituye un territorio en el que se pueden producir complicaciones. Afecta a las áreas en las que hay muchas glándulas sebáceas y es el resultado principalmente de una sobre estimulación androgénica de producción sebácea por estas glándulas específicas. Así, la hiperseborrea contribuye a la aparición de lesiones de acné (*acne vulgaris*).
- 35 [0009] El acné es una enfermedad multifactorial que afecta a la piel rica en glándulas sebáceas (cara, área de los hombros, brazos y áreas intertriginosas). Es la forma más común de dermatosis.
- [0010] En su forma más suave, esta dermatosis afecta a casi todos los seres humanos. Su frecuencia está en su punto máximo durante la pubertad, pero se puede manifestar por primera vez de los 7 a los 9 años de edad y hasta edades por encima de los 40 años. Por otra parte, afecta tanto a hombres como a mujeres.
- 40 [0011] Entre sus formas más comunes, se debe mencionar el acné comedoniano, comúnmente conocido como acné juvenil, acné papulopustular y/o nodular, acné conglobata y acné "exógeno", que aparece como reacción a factores externos inflamatorios.
- 45 [0012] Más específicamente, el acné es una enfermedad del folículo de la glándula sebácea. Los siguientes cinco factores patógenos desempeñan un papel determinante en la formación del acné:
- 50 - predisposición genética,
 - sobreproducción de sebo (seborrea),
 - andrógenos,
 - 55 - trastornos de queratinización folicular (comedogénesis), y
 - colonización bacteriana y factores inflamatorios.
- [0013] De hecho, se observa en las partes más profundas de la zona infundibular del folículo capilar, la formación de una cantidad mayor de lo normal de queratinocitos. Estas células se diferencian para dar células córneas que gradualmente obstruyen el lumen del canal folicular. El proceso fisiológico de descamación continua del acroinfundíbulo hacia la superficie se perturba por la adhesión aumentada de las células córneas producidas. Un tapón hiperqueratótico forma, constituyendo el comedón, la lesión inicial de acné. Finalmente, los tres microorganismos locales predominantes, *Staphylococcus epidermidis*, *Malassezia furfur* y *Propionibacterium acnes* encuentran un entorno nutritivo ideal en el folículo sebáceo. La alteración del entorno y la mejora de las condiciones de crecimiento para la microflora lleva a un aumento de productos proinflamatorios tales como las lipasas, proteasas e interleuquinas. Se acepta que las lipasas
- 60
- 65

producidas disocian los triglicéridos para dar ácidos grasos libres que, actuando como irritantes para el epitelio folicular, posteriormente estimulan la hiperproliferación. Los granulocitos son atraídos, intensificando así el proceso inflamatorio, y dichos granulocitos migran al lumen del folículo, donde finalmente contribuyen a la ruptura enzimática de la pared del folículo.

5

[0014] Las manifestaciones clínicas observadas, conocidas como manifestaciones retencionales, pueden ser del tipo comedón abierto o cerrado (microquiste, microcomedón, espinilla). Las lesiones inflamatorias derivadas de las lesiones retencionales pueden ser del tipo pápula o pústula, con nódulos endurecidos, abscesos, fístulas, cicatrices.

10

[0015] Así, los individuos acnéicos y propensos al acné la mayoría de las veces tienen la piel grasa, piel con tendencia grasa o piel mixta. Su piel suele ser casi siempre brillante, con numerosas imperfecciones entre otras cosas en la cara (microquistes, microcomedones, espinillas, pápulas, pústulas, con nódulos endurecidos, abscesos, fístulas, cicatrices). Las imperfecciones también pueden ser del tipo tal como piel engrosada pálida, discromía, rojez o piel áspera con parches de piel seca. Se observa hiperqueratosis cutánea, en la cara los poros están dilatados, con la piel frecuentemente áspera con una capa córnea gruesa, dando apariencia de áreas de piel seca en parches (atrofia epidérmica y descamación ligera).

15

[0016] En consecuencia, la hiperseborrea es claramente un fenómeno biológico que parece ser importante controlar eficazmente para prevenir la manifestación de trastornos cutáneos asociados.

20

[0017] Para combatir la hiperseborrea, se han propuesto varios compuestos que, cuando se aplican tópicamente en la piel son capaces de reducir la lipogénesis en los sebocitos y en consecuencia limitar la producción de sebo.

25

[0018] Desafortunadamente, los tratamientos disponibles actualmente no son totalmente satisfactorios, en particular en cuanto a los efectos secundarios que están frecuentemente asociados a los mismos, tales como efectos secundarios irritantes con ciertos agentes tópicos tales como retinoides y peróxidos de benzoilo, o incluso efectos secundarios gastrointestinales (tratamiento de antibiótico oral). Además, la resistencia de *P. acnés* a ciertos tratamientos antibacterianos locales se observan frecuentemente.

30

[0019] Existe, por lo tanto, una necesidad de nuevos agentes activos capaces de ejercer una acción cosmética o terapéutica beneficiosa en la piel grasa o piel con una tendencia grasa.

[0020] También hay una necesidad de tener agentes activos que hagan posible restablecer la ecoflora de la piel grasa.

35

[0021] Existe también una necesidad de nuevas composiciones que sean eficaces para tratar y/o prevenir la piel grasa o la piel con tendencia grasa y que sean agradables y cómodas de usar, favoreciendo así el cumplimiento del tratamiento.

[0022] Existe también una necesidad de nuevos agentes activos que hagan posible tratar y/o prevenir trastornos de la piel grasa, especialmente tales como la dermatitis seborreica y, en particular, el acné.

40

[0023] El objetivo de la presente invención es satisfacer estas necesidades.

[0024] Así, según un primer objeto, la invención se refiere al uso cosmético oral de una cantidad eficaz del microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei* como agente activo para tratar y/o prevenir la piel grasa o piel con tendencia grasa y los trastornos asociados.

45

[0025] Los inventores han notado, de hecho, que tal microorganismo es eficaz para el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados con la piel grasa y/o la piel con tendencia grasa.

50

[0026] Para el propósito de la presente invención, el término "piel" se utiliza para denominar la piel de la cara o del cuerpo.

[0027] Para el propósito de la presente invención, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad suficiente para obtener el efecto previsto.

55

[0028] Para el propósito de la presente invención del término "prevenir" se refiere al hecho de reducir el riesgo de incidencia de la manifestación del trastorno en cuestión.

[0029] Según el conocimiento de los inventores, esta eficacia del microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei* nunca se ha descrito.

60

[0030] El uso de microorganismos, en particular microorganismos probióticos, para el cuidado de la piel ya se ha descrito.

[0031] Así, el documento WO 2006/07922 describe composiciones para el tratamiento de la piel sensible, usando, como agente activo, una combinación de un microorganismo *Lactobacillus paracasei* o *casei* y de un microorganismo *Bifidobacterium longum* o *Bifidobacterium lactis*.

5 [0032] La FR 2 872 047 describe, por su parte, una combinación de un microorganismo probiótico con un catión inorgánico bivalente.

10 [0033] En cuanto a la FR 2 889 057, divulga una composición tópica que comprende un microorganismo probiótico en combinación con un ácido graso poliinsaturado y/o éster del ácido graso poliinsaturado, que se usa en el tratamiento de la piel sensible.

[0034] Además, la WO 02/28402 describe el uso de microorganismos probióticos para regular las reacciones de hipersensibilidad de la piel, tales como las reacciones inflamatorias y alérgicas.

15 [0035] Por último, la WO 03/070260 se refiere al uso de microorganismos probióticos para los fines de fotoprotección de la piel.

20 [0036] En consecuencia, ninguno de estos documentos describe el uso oral de *Lactobacillus paracasei*, y en particular de la cepa ST11 de *Lactobacillus paracasei* como agente activo que se use en el tratamiento y/o prevención de la piel grasa o piel con tendencia grasa y trastornos cutáneos asociados por vía oral.

[0037] Un objeto de la invención es también el uso cosmético oral de una cantidad eficaz de *Lactobacillus paracasei* y en particular de la cepa ST11 de *Lactobacillus paracasei* como agente activo para tratar y/o prevenir la dermatosis seborreica asociada a la piel grasa o piel con tendencia grasa.

25 [0038] La presente invención está también dirigida al uso cosmético oral del microorganismo anteriormente mencionado como agente activo para tratar y/o prevenir las lesiones y/o imperfecciones de la piel grasa y/o la piel con tendencia grasa y, en particular, las lesiones retencionales de comedón abierto o cerrado de tipo microquistes, microcomedones, espinillas y/o las imperfecciones tales como piel pálida, brillante o engrosada, discromía, rojez o piel áspera, con, según sea, parches de piel seca.

30 [0039] Según una forma de realización particular, un objeto de la invención es el uso oral del microorganismo anteriormente mencionado para la preparación de una composición, en particular una composición dermatológica, para el tratamiento y/o la prevención de la piel grasa o la piel con tendencia grasa y los trastornos asociados, tal como por ejemplo dermatosis, especialmente de tipo seborreica, y en particular acné.

35 [0040] La invención se dirige en particular al uso oral de tal microorganismo para la preparación de una composición, en particular una composición dermatológica, para su uso en el tratamiento o la prevención del acné, y en particular del acné comedoniano, papulopustular y/o nodular, acné conglobata y acné exógeno.

40 [0041] Tales formas de dermatosis pueden ser el resultado de una condición benigna provocada por la proliferación excesiva de un hongo y/o levadura y en particular de la levadura del género *Malassezia*.

45 [0042] Ahora, como se desprende de los datos presentados en los ejemplos, los inventores han caracterizado en particular la capacidad de un microorganismo conforme a la presente invención para estimular la síntesis de un número sorprendente de proteínas capaces de promover y reforzar las defensas antimicrobianas de la epidermis.

50 [0043] En particular, los inventores han demostrado que un microorganismo del género *Lactobacillus paracasei* según la invención favorece la estimulación de la síntesis de un número sorprendente de proteínas capaces de promover y reforzar las defensas antimicrobianas de la epidermis.

55 [0044] En particular, los inventores han demostrado que tal microorganismo permite estimular la expresión de varias proteínas de defensa antimicrobiana de la epidermis, tal como la ribonucleasa 7 (número de entrada de Uniref Q9H1E1), dermcidina (P81605), "proteína inducible por prolactina" (P12273), las proteínas S100 A8 y A9 (P05109 y P06702) y la proteína de histona (Q5R2WO), que puede reforzar las defensas de la epidermis contra la colonización excesiva por microorganismos patógenos.

60 [0045] Ahora, esta estimulación de las proteínas anteriormente mencionadas tiene la ventaja de que se opone eficazmente a una colonización de la epidermis por los microorganismos *Malassezia furfur* y *Propionibacterium acnes*, responsables de los trastornos cutáneos asociados a la piel grasa y/o piel con tendencia grasa. Esta reducción obtenida mediante dicho microorganismo según la invención por lo tanto contribuye a restablecer una ecoflora equilibrada con, como consecuencia, una reducción de las condiciones inflamatorias de la piel y regulación de seborrea. Como resultado, las imperfecciones se reducen, la tez se vuelve más luminosa y más homogénea, sin áreas de discromía o de sequedad.

65

- 5 [0046] Un tratamiento conforme a la invención puede probar ser el más eficaz para el acné y las imperfecciones de la cara si dicho microorganismo combina, con sus propiedades de estimulación de los mecanismos de defensa epidérmicos, propiedades de estimulación de la síntesis de proteasas implicadas en el fenómeno de descamación KLK7 (Ref. P49862), KLK5 (Q9Y337), cathepsina L2 (060911)) como lo atestigua el aumento de fragmentos de proteínas corneodesmosomales DSG1 (Q02413), DSC1a (Q9HB01), Cdsn (Q15517), inducidas por el microorganismo usado según la presente invención. El tapón de queratina del comedón puede, al parecer, eliminarse luego rápidamente a través de la acción de estas enzimas proteolíticas, que previenen la creación de un entorno cerrado adecuado para el desarrollo bacteriano y la inflamación posterior.
- 10 [0047] La presente invención se dirige también al uso oral de un microorganismo conforme a la invención, para la preparación de una composición, en particular una composición dermatológica, para la regulación de la seborrea.
- 15 [0048] La presente invención se dirige también al uso cosmético oral de una cantidad eficaz de *Lactobacillus paracasei* y, en particular, de la cepa ST11 de *Lactobacillus paracasei* como agente activo para el mantenimiento y/o la restauración de la homeostasis de la piel.
- 20 [0049] Un uso conforme a la invención también puede comprender el uso de *Lactobacillus paracasei* como primer microorganismo probiótico y, en particular, de la cepa ST11 de *Lactobacillus paracasei* en combinación con una cantidad eficaz de al menos un segundo microorganismo auxiliar, en particular un microorganismo probiótico, diferente del primer microorganismo por vía oral.
- 25 [0050] Un uso conforme a la presente invención también puede comprender el uso del microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei* y, en particular, de la cepa ST11 de *Lactobacillus paracasei*, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente activo para disminuir y/o corregir la secreción de sebo excesiva, por ejemplo un agente activo antiséborreico, en particular como se describe a continuación.
- 30 [0051] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición cosmética y/o composición dermatológica que es de uso oral para tratar y/o prevenir la piel grasa o la piel con tendencia grasa y los trastornos estéticos asociados, que comprende, en un portador fisiológicamente aceptable, el microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei*, y en particular la cepa ST11 de *Lactobacillus paracasei* en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente activo antiséborreico, en particular como se describe a continuación.
- 35 [0052] Según otro de sus aspectos, el objeto de la invención es un método, en particular un método cosmético, para el tratamiento y/o la prevención de la piel grasa o piel con tendencia grasa y los trastornos asociados, en particular trastornos estéticos, en un individuo, que comprende al menos un paso de administración por vía oral, a dicho individuo, del microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei* y, en particular, de la cepa ST11 de *Lactobacillus paracasei*.
- [0053] El microorganismo según la invención se usa por vía oral.
- 40 [0054] La administración oral tiene la ventaja de que actúa de forma global en toda piel, en sus capas profundas (dermis, hipodermis), mediante una rápida y relativamente no restrictiva forma de administración. Específicamente, los metabolitos y otros nutrientes activos están distribuidos en particular en la matriz dérmica mediante el flujo sanguíneo.
- 45 [0055] La administración oral también tiene la ventaja de una forma de administración rápida y relativamente no restrictiva.
- [0056] El uso cosmético según la invención se realiza por vía oral y el método según la invención comprende la administración oral de dicha cantidad eficaz del microorganismo en cuestión según la invención.
- 50 [0057] Como se especificará a continuación, las composiciones que contienen dicho microorganismo se formulan para ser compatibles con la forma de administración oral.
- Microorganismos
- 55 [0058] El microorganismo adecuado para la invención es el microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei*.
- [0059] Con motivo de la presente invención, el término "microorganismo probiótico" se refiere a un microorganismo vivo que, cuando se consume en la cantidad apropiada, tiene un efecto positivo en la salud de su huésped (Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos sobre salud y propiedades nutricionales de probióticos en alimentos incluyendo leche en polvo con bacterias de ácido láctico vivas, 6 de octubre de 2001) y que pueden en particular mejorar el equilibrio microbiano intestinal.
- 60 [0060] Según una variante de la invención, este microorganismo se usa de forma aislada, es decir, no mezclado con uno o varios compuestos que puedan estar asociados a dicho microorganismo en su entorno de origen.
- 65

[0061] El microorganismo adecuado para la invención es *Lactobacillus paracasei*, depositado según el tratado de Budapest con el Institut Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) el 12/01/99 bajo la siguiente designación: CNCM I-2116.

5 [0062] El microorganismo probiótico adecuado para la invención es *Lactobacillus paracasei*.

[0063] Un microorganismo adecuado para la invención puede ser en particular la cepa ST11 de *Lactobacillus paracasei*, depositada según el tratado de Budapest con el Institut Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) el 12/01/99 bajo la designación CNCM I-2116.

10

[0064] Según una forma de realización variante, la invención se refiere al uso oral, además del primer microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei*, de al menos una cantidad eficaz de al menos un segundo microorganismo, en particular de tipo probiótico diferente de dicho primer microorganismo.

15

[0065] Este segundo microorganismo se puede elegir en particular de los ascomicetos, tal como *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Kluyveromyces*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Aspergillus* y *Penicillium*, bacterias de los bacteroides, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus*, *Lactobacillus* o género *Bifidobacterium*, y sus mezclas derivadas.

20

[0066] Como ascomicetos más particularmente adecuados para la presente invención se pueden mencionar en particular *Yarrowia lipolytica* y *Kluyveromyces lactis*, e igualmente *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida* y *Pichia*.

25

[0067] Ejemplos específicos de microorganismos probióticos son *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrueckii subesp. lactis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus (Lactobacillus GG)*, *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus xylosus*, y sus mezclas derivadas.

30

[0068] Según una forma de realización, los siguientes géneros de levadura y bacterianos se usan preferentemente como segundo microorganismo:

- bacterias de ácido láctico, que producen ácido láctico por fermentación de azúcar. Dependiendo de su morfología, están divididas en dos grupos:

35

Especies de *Lactobacillus*: *Lactobacillus acidophilus*, *amylovorus*, *casei*, *rhamnosus*, *brevis*, *crispatus*, *delbrueckii (subesp. bulgaricus, lactis)*, *fermentum*, *helveticus*, *gallinarum*, *gasseri*, *johnsonii*, *plantarum*, *reuteri*, *salivarius*, *alimentarius*, *curvatus*, *casei subesp. casei*, *sake*, y

40

Gocci: *Enterococcus (faecalis, faecium)*, *Lactococcus lactis (subesp. lactis o cremoris)*, *Leuconostoc mesenteroides subesp. dextranicum*, *Pediococcus acidilactici*, *Sporolactobacillus inulinus*, *Streptococcus salivarius subesp. thermophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus xylosus*,

45

bifidobacterias o especies de *Bifidobacterium*: *Bifidobacterium adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve*, *lactis*, *longum*, *infantis*, *pseudocatenulatum*,

levaduras: *Saccharomyces (cerevisiae o también boulardii)*,

50

las otras bacterias esporuladas: *Bacillus (cereus var toyo o subtilis)*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*, *Escherichia coli cepa nissle*, *Propionibacterium freudenreichii*,

y sus mezclas derivadas.

55

[0069] Las especies más especialmente adecuadas son *Lactobacillus johnsonii*, *Bifidobacterium adolescents*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium lactis* NCC 2818, respectivamente depositadas según el tratado de Budapest con el Institut Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) el 30/06/92, 12/01/99, 15/04/99, 15/04/99 y 07/06/05 bajo las siguientes designaciones: CNCM I-1225, CNCM I-2168, CNCM I-2170 y CNCM 1-3446, y el género *Bifidobacterium longum* (BB536) y sus mezclas derivadas.

60

[0070] Según una forma de realización particular, el microorganismo probiótico es del género de las especies de *Lactobacillus*, en particular de las especies *Lactobacillus johnsonii*.

65

[0071] Puede ser en particular la especie *Lactobacillus johnsonii* respectivamente depositada según el tratado de Budapest con el Institut Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) el 30/06/92, bajo la designación CNCM I-1225.

5 [0072] El microorganismo usado en la invención se puede formular en una composición en una proporción de al menos 0,0001% (expresada en peso en seco), en particular en una proporción de 0,0001% a 20%, y más particularmente en una proporción de 0,001% a 15% en peso, en particular de 0,01 % a 10% en peso, y especialmente de 0,1 % a 2% en peso, con respecto al peso total de la composición.

10 [0073] En general, la composición oral usada según la invención puede comprender, para microorganismos vivos, de 10^3 a 10^{15} cfu/g, en particular de 10^5 a 10^{15} cfu/g, y más particularmente de 10^7 a 10^{12} cfu/g de microorganismos por gramo de portador, o en dosis equivalentes calculadas para microorganismos muertos o inactivos o para fracciones de microorganismos o para metabolitos producidos.

15 [0074] En las composiciones orales usadas, la concentración de cada microorganismo y/o fracción correspondiente y/o metabolito se puede ajustar para corresponderse con la dosis (expresada como microorganismo equivalente) que varía de 5×10^5 a 10^{13} cfu /d, y en particular de 10^8 a 10^{11} cfu /d.

[0075] El microorganismo o microorganismos se pueden incluir en una composición según la invención en forma viva, semi activa o inactivada, o forma muerta.

20 [0076] Según una forma de realización particular, estos microorganismos se usan en forma viva.

[0077] Según una variante, las composiciones también puede contener un catión inorgánico bivalente.

25 [0078] Las composiciones según la invención pueden ser en cualquiera de las formas galénicas normalmente disponibles para el método de administración seleccionado.

Agente activo auxiliar

[0079] El microorganismo usado en la invención se puede combinar ventajosamente con al menos otro agente activo.

30 [0080] Así, una composición oral usada según la invención también puede contener al menos un agente activo antiborreico.

[0081] Tal formulación puede amplificar ventajosamente los efectos beneficiosos de un microorganismo de la invención.

35 [0082] El término "agente activo antiborreico" se refiere a un compuesto capaz de regular la actividad de la glándula sebácea.

40 [0083] Un agente activo antiborreico adecuado para la invención se puede elegir en particular de ácido retinoico, peróxido de benzoilo, azufre, vitamina B6 (o piridoxina), cloruro de selenio, hinojo de mar; mezclas de extracto de canela, de té y de octanoilglicina, tal como Sepicontrol A5 TEA[®] de Seppic; la mezcla de canela, sarcosina y octanoilglicina vendida en particular por la empresa Seppic bajo el nombre comercial Sepicontrol A5[®]; sales de zinc tales como gluconato de zinc, pirrolidonacarboxilato de zinc (o pidolato de zinc), lactato de zinc, aspartato de zinc, carboxilato de zinc, salicilato de zinc, cisteato de zinc; derivados de cobre y, en particular, pidolato de cobre tal como Cuividone[®] de Solabia; extractos de plantas de las especies *Arnica montana*, *Cinchona succirubra*, *Eugenia caryophyllata*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Mentha piperita*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis* y *Thymus vulgaris*, todos vendidos, por ejemplo, por la empresa Maruzen; extractos de ulmaria (*Spiraea ulmaria*) tal como el producto vendido con el nombre Sebonormine[®] por la empresa Silab; extractos del alga *Laminaria saccharina*, tal como el producto vendido con el nombre Phlorogine[®] por la empresa Biotechmarine; mezclas de extractos de raíz de pimpinela menor (*Sanguisorba officinalis* / *Poterium officinale*), de *ginger rhizomes* (*Zingiber officinalis*) y de corteza de canela (*Cinnamomum cassia*), tal como el producto vendido con el nombre de Sebestop[®] por la empresa Solabia; extractos de linaza, tal como el producto vendido con el nombre Linumine[®] por la empresa Lucas Meyer; extractos de Phellodendron, tal como los vendidos con el nombre Phellodendron extract BG[®] por la empresa Maruzen u Oubaku liquid B por la empresa Ichimaru Pharcos; mezclas de aceite de argán, extracto de *Serenoa serrulata* (palmito de sierra) y extracto de semilla de sésamo, tal como el producto vendido con el nombre Regu SEB[®] por la empresa Pentapharm; mezclas de extractos de hierba de sauce, de *Terminalia chebula*, de capuchina y de zinc biodisponible (micro algas), tal como el producto vendido con el nombre Seborilyl[®] por la empresa Green Tech; extractos de *Pygeum africanum*, tal como el producto vendido con el nombre Pygeum africanum sterolic lipid extract[®] por la empresa Euromed; extractos de *Serenoa serrulata*, tal como los vendidos con el nombre Viapure Sabal[®] por la empresa Actives International o los vendidos por la empresa Euromed; mezclas de extractos de llantén, de *Berberis aquifolium* y de salicilato de sodio, tal como el producto vendido con el nombre Seboclear[®] por la empresa Rahn; extracto de clavo de olor, tal como el producto vendido con el nombre Clove extract Powder[®] por la empresa Maruzen; aceite de argán, tal como el producto vendido con el nombre Lipofructyl[®] por Laboratoires Serobiologiques; filtrados de proteína láctica, tal como el producto vendido con el nombre Normaseb[®] por la empresa Sederma; extractos del alga *Laminaria*, tal como el producto vendido con el nombre Laminarghane[®] por la empresa Biotechmarine; oligosacáridos del alga *Laminaria digitata*, tal como el producto vendido con el nombre Phycosaccharide AC[®] por la empresa Codif; extractos de azúcar de caña, tal como el

producto vendido con el nombre Policosanol[®] por la empresa Sabinsa; aceite de esquisto sulfonado, tal como el producto vendido con el nombre Pale[®] de la empresa Ichthyol Pale[®]; extractos de ulmaria europea (*Spiraea ulmaria*), tal como el producto vendido con el nombre Cytobiol[®] Ulmaire por la empresa Libiol; ácido sebácico, en particular vendido en forma de un gel de poliacrilato de sodio con el nombre de Sebosoft[®] por la empresa Sederma; glucomanos extraídos del tubérculo de konjac y modificados con cadenas de alquilsulfonato, tal como el producto vendido con el nombre Biopol Beta[®] por la empresa Arch Chemical; extractos de *Sophora angustifolia*, tal como los vendidos con el nombre Sophora powder[®] o Sophora extract[®] por la empresa Bioland; extractos de corteza de *Cinchona succirubra*, tal como el producto vendido con el nombre Red bark HS[®] por la empresa Alban Muller; extractos de *Quillaja saponaria*, tal como el producto vendido con el nombre Panama wood HS[®] por la empresa Alban Muller; glicina injertada sobre una cadena undecilénica, tal como el producto vendido con el nombre Lipacide UG OR[®] por la empresa Seppic; la mezcla de ácido oleanólico y de ácido nordihidroguayarático, tal como el producto vendido en forma de gel con el nombre AC.Net[®] por la empresa Sederma; ácido ftalimidoperoxihexanoico; citrato de tri(C12 -C13)alquilo vendido con el nombre Cosmacol[®] ECI por la empresa Sasol; citrato de tri(C14 -C15)alquilo vendido con el nombre Cosmacol[®] ECL por la empresa Sasol; ácido 10-hidroxidecanoico, y en particular mezclas de ácido 10-hidroxidecanoico, de ácido sebácico y de 1,10-decanediol, tal como el producto vendido con el nombre Acnacido[®] BG por la empresa Vincience; y sus mezclas derivadas.

[0084] El agente activo antiseborreico está presente, por ejemplo, en un contenido que va de 0,1 % a 10% en peso, preferiblemente de 0,1 % a 5% en peso y preferentemente de 0,5% a 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

[0085] Además de este agente activo antiseborreico, las composiciones usadas según la invención también pueden contener otros agentes activos diferentes comúnmente usados y/o permitidos.

[0086] Como agentes activos usados de forma convencional, se pueden mencionar las vitaminas B3, B5, B6, B8, C, D, E o PP, niacina, carotenoides, polifenoles, minerales y oligoelementos, fitoestrógenos, proteínas y aminoácidos, monosacáridos y polisacáridos, aminoazúcares, fitosteroles y alcoholes triterpénicos de origen vegetal.

[0087] Los minerales y oligoelementos particularmente usados son zinc, calcio, magnesio, cobre, hierro, yodo, manganeso, selenio y cromo (III).

[0088] Entre los polifenoles, polifenoles de uva, de té, de aceituna, de cacao, de café, de manzana, de arándano, de sauco, de fresa, de arándano agrio y de cebolla se seleccionan también en particular. Preferiblemente, entre los fitoestrógenos, isoflavonas en forma libre o glicosilada se seleccionan, tal como genisteína, daidzeína, gliciteína o también lignanos, en particular los de lino y de *Schizandra chinensis*.

[0089] Los aminoácidos o los péptidos y las proteínas que los contienen, tal como la taurina, treonina, cisteína, triptófano o metionina. Los lípidos preferiblemente pertenecen al grupo de los aceites que contienen ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados tal como ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gama-linolénico, ácido estearidónico, ácidos grasos omega-3 de pescado de cadena larga, tal como EPA y DHA, o ácidos grasos conjugados de origen vegetal o animal, tales como CLAs (ácidos linoleicos conjugados).

[0090] En particular, se puede hacer uso de un complejo antioxidante que comprenda las vitaminas C y E, y al menos de un carotenoide, en particular un carotenoide elegido de β -caroteno, licopeno, astaxantina, zeaxantina y luteína, flavonoides, tales como catequinas, hesperidina, proantocianidinas y antocianinas, ácido lipoico y coenzima Q10.

[0091] El agente activo auxiliar también puede ser al menos un prebiótico o una mezcla de prebióticos. Más particularmente, estos prebióticos se pueden elegir de oligosacáridos, producidos a partir de glucosa, galactosa, xilosa, maltosa, sacarosa, lactosa, almidón, xilano, hemicelulosa o inulina, gomas de tipo acacia por ejemplo o una mezcla de los mismos.

[0092] Más particularmente, el oligosacárido comprende al menos un fructooligosacárido. Más particularmente, este prebiótico puede comprender una mezcla de fructooligosacárido e inulina.

[0093] En cuanto a los agentes activos lipofílicos, se puede hacer uso de retinol (vitamina A) y sus derivados, tocoferol (vitamina E) y sus derivados, ceramidas, aceites esenciales y materiales no saponificables (tocotrienol, sesamina, gamma-orizanol, fitosteroles, escualenos, ceras y terpenos).

[0094] Es posible combinar de forma ventajosa con el producto, agentes activos para favorecer la descamación, tal como los agentes activos hidratantes en cosmética: glicerol, ácido hialurónico, urea y sus derivados, y también agentes activos para favorecer la descamación y la exfoliación, tales como agentes quelantes, ácido jasmónico y sus derivados, en particular ER2412, compuestos de reducción, derivados sulfónicos y en particular Hepes, aminoácidos, AHA y BHA, más particularmente ácido glicólico y ER195 y determinados detergentes.

65 Formas galénicas

[0095] Las composiciones según la invención pueden ser de cualquiera de las formas galénicas normalmente disponibles para el método de administración oral.

[0096] El portador puede ser de naturaleza diversa, dependiendo del tipo de composición en cuestión.

[0097] En el caso del uso según la invención por administración oral, se prefiere el uso de un portador que se pueda ingerir.

[0098] El portador que se pueda ingerir puede ser de naturaleza diversa, dependiendo del tipo de composición en cuestión.

[0099] Comprimidos o pastillas, suplementos orales en forma seca y suplementos orales en forma líquida son por lo tanto en particular adecuados para su uso como portadores alimenticios o farmacéuticos.

[0100] Pueden ser, por ejemplo, suplementos alimenticios, cuya formulación se pueda realizar a través de los procesos usuales para producir en particular comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas de gel, geles, emulsiones, comprimidos, cápsulas e hidrogeles que permitan la liberación controlada.

[0101] En particular, el microorganismo según la invención se puede incorporar a cualquiera otra forma de suplemento alimenticio o alimento enriquecido, como por ejemplo barras alimenticias o polvos compactados o no compactados. Los polvos se pueden diluir en agua, refrescos, productos lácteos o derivados de soja, o se pueden incorporar en barras alimenticias.

[0102] El microorganismo usado según la invención se puede formular, por otra parte, con los excipientes y componentes que son habituales para este tipo de composiciones orales o suplementos alimenticios, es decir, en particular componentes grasos y/o acuosos, humectantes, espesantes, conservantes, agentes de textura, potenciadores de sabor y/o agentes de recubrimiento, antioxidantes, conservantes y colorantes que son habituales en el sector alimenticio.

[0103] Los agentes de formulación y excipientes para composiciones orales, y en particular para suplementos alimenticios, se conocen en este campo y serán objeto de una descripción detallada en la presente.

[0104] Leche, yogur, queso, leches fermentadas, productos fermentados a base de leche, helados, productos a base de cereales o productos a base de cereales fermentados, polvos a base de leche, fórmulas de bebé e infantiles, productos alimenticios de confitería, tipo chocolate o cereal, pienso para animales, en particular para animales domésticos, comprimidos, cápsulas de gel o pastillas, suspensiones bacterianas líquidas, suplementos orales en forma seca y suplementos orales en forma líquida son especialmente adecuados como soportes alimenticios o farmacéuticos.

[0105] Un microorganismo usado de acuerdo con la invención se puede formular, por otra parte, con los excipientes y componentes que son habituales para este tipo de composiciones orales o suplementos alimenticios, es decir, en particular componentes grasos y/o acuosos, humectantes, espesantes, conservantes, agentes de textura, potenciadores de sabor y/o agentes de recubrimiento, antioxidantes, conservantes y colorantes que son habituales en el sector alimenticio.

[0106] Los agentes de formulación y excipientes para composiciones orales, y en particular para suplementos alimenticios, se conocen en este campo y no serán objeto de una descripción detallada en la presente. Muchas formas de realización de composiciones orales y en particular de suplementos alimenticios son posibles para la ingesta. La formulación de los mismos se realiza mediante los métodos usuales para producir comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas de gel, geles, hidrogeles para liberación controlada, emulsiones, comprimidos o cápsulas.

[0107] Según una forma de realización particular, los microorganismos auxiliares en cuestión según la invención se pueden formular en composiciones en una forma encapsulada para mejorar significativamente su tiempo de supervivencia. En tal caso, la presencia de una cápsula en particular puede retardar o prevenir la degradación del microorganismo en el tracto gastrointestinal.

[0108] El método de tratamiento cosmético de la invención se realiza por administración oral de al menos una cantidad eficaz de al menos un microorganismo conforme a la invención.

[0109] La administración oral comprende la ingesta, en una o varias tomas, de una composición oral tal como se ha definido anteriormente.

[0110] En la descripción y en los ejemplos que siguen a continuación, a menos que se indique lo contrario, los porcentajes son porcentajes en peso y los rangos de valores escritos en la forma "entre... y..." incluyen los límites superior e inferior especificados. Los ingredientes se mezclan, antes de ser formulados, en el orden y bajo las condiciones determinadas fácilmente por los expertos en la técnica.

[0111] Según una variante, el método cosmético comprende al menos un paso de administración oral de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo según la invención y al menos un paso de administración tópica de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo según la invención.

5 [0112] El método según la invención puede comprender una única administración.

[0113] Según otra forma de realización, la administración se repite, por ejemplo, de 2 a 3 veces al día, durante un día o más y generalmente durante un periodo prolongado de al menos 4 semanas, o incluso de 4 a 15 semanas, con uno o varios periodos de interrupción, cuando proceda.

10

[0114] Los ingredientes se mezclan antes de ser formulados, en el orden y bajo las condiciones determinadas fácilmente por los expertos en la técnica.

15

[0115] En estos ejemplos, el término "cfu" se refiere a "unidad formadora de colonias". Esta es la unidad de medición usada para cuantificar las bacterias vivas.

[0116] El *Lactobacillus paracasei* usado en las composiciones de los ejemplos será de ahora en adelante *Lactobacillus paracasei* ST11 NCC 2461 (CNCM 1-2116).

20 Ejemplos de composiciones para la administración oral

Ejemplo 1: sobre de polvos

25

[0117]

Ingredientes	Cantidad
Ingrediente activo	
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	10 ¹⁰ cfu
Excipiente	
Maltodextrina	qs 30 g
Goma xantán	0,8 mg
Benzoato de sodio	0,2 mg
Se puede tomar un sobre al día.	

Ejemplo 2: cápsula

30

[0118]

Ingredientes	Cantidad
	mg/cápsula
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	10 ⁹ cfu
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	10 ⁸ cfu
Vitamina C	60
Estearato de magnesio	0,02
Se puede tomar de una a tres cápsulas al día.	

Ejemplo 3: formulación de tipo tableta recubierta de azúcar

35

[0119]

Ingredientes	Mg/tableta recubierta de azúcar
Ingrediente activo	
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	5 x 10 ⁸ cfu
Excipiente del núcleo de la tableta recubierta de azúcar	

Celulosa microcristalina	70
Encompress®	60
Estearato de magnesio	3
Sílice coloidal anhidra	1
Agente de recubrimiento	
Goma laca	5
Talco	61
Sacarosa	250
Polividona	6
Dióxido de titanio	0,3
Agente colorante	5
Este tipo de tableta recubierta de azúcar se puede tomar de 1 a 3 veces al día	

Ejemplo 4: formulación de tipo tableta recubierta de azúcar

5 [0120]

Ingredientes	Mg/tableta recubierta de azúcar
Ingrediente activo	
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	10 ⁹ cfu
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	10 ⁹ cfu
Excipiente del núcleo de la tableta recubierta de azúcar	
Celulosa microcristalina	70
Encompress®	60
Estearato de magnesio	3
Sílice coloidal anhidra	1
Agente de recubrimiento	
Goma laca	5
Talco	61
Sacarosa	250
Polividona	6
Dióxido de titanio	0,3
Agente colorante	5
Este tipo de tableta recubierta de azúcar se puede tomar de 1 a 3 veces al día	

10 **Ejemplo 6: efecto de un suplemento alimenticio que comprende un microorganismo conforme a la invención en el acné y las imperfecciones faciales en mujeres adultas**

[0121] La cepa ST11 NCC 2461 (CNCM I-2116) de *Lactobacillus paracasei* se evaluó sola, en un estudio doble ciego aleatorizado.

15 [0122] Mujeres entre 18 y 40 años de edad, con piel acnéica e imperfecciones faciales, se dividieron en diferentes grupos:

- un primer grupo de 33 mujeres a las que se les administró un placebo, el placebo era una composición idéntica, pero que contenía maltodextrina en lugar del microorganismo (de ahora en adelante denominado "producto A"), y

20

- un segundo grupo de 33 mujeres, a las que se les administró una composición que contenía 1×10^9 cfu de la ST11 de *Lactobacillus paracasei* anteriormente mencionada, sola, (de ahora en adelante denominada "producto B").

5 [0123] Estos suplementos alimenticios se administraron por vía oral, durante 2 meses.

[0124] Los individuos se evaluaron en el D1, D15, D29, D43 y D57 mediante diferentes evaluaciones clínicas.

10 [0125] En particular, una evaluación clínica de las imperfecciones faciales tales como discromía se llevó a cabo y los propios individuos llevaron a cabo una autoevaluación de la mejora en la condición de su piel.

A) Evaluaciones clínicas

15 [0126] El criterio principal para juzgar la eficacia viene definido por el número de lesiones inflamatorias superficiales (pápulas y pústulas, sin distinción) y el número de lesiones retencionales (comedones abiertos y cerrados, sin distinción).

20 [0127] Los recuentos son realizados por los investigadores en cada consulta (D1, D15, D29, D43 y D57) en toda la cara (incluyendo la barbilla, pero no en la zona T) por recuento visual, según la escala ECLA:

Factor F 1: tipo e intensidad del acné en toda la cara con puntuaciones de 0 a 5 (correspondientes a un recuento de lesiones (0; < 5; 5 a 9; 10 a 19; 20 a 40; > 40)

25 - Lesiones no inflamadas: comedones cerrados y abiertos con puntuaciones de 0 a 5 (correspondientes a un recuento de lesiones) (0; < 5; 5 a 9; 10 a 19; 20 a 40; > 40).

- Lesiones inflamadas:

30 - a) superficiales: pápulas y pústulas con puntuaciones de 0 a 5 (correspondientes a un recuento de lesiones (0; < 5; 5 a 9; 10 a 19; 20 a 40; > 40) e información sobre el tamaño (de 0,1 cm a 0,5 cm)

- b) profundas: nódulos y quistes con puntuaciones de 0 a 5 (correspondientes a un recuento de lesiones (0, 1, 2, 3, 4, 5) e información sobre el tamaño (0,5 cm o más).

35 Factor F 2: extensión e intensidad del acné más allá de la cara

- Cuello con clasificación de 0 (ausente) a 3 (considerable) de la zona cervical superior e inferior,

- Pecho con clasificación de 0 (ausente) a 3 (considerable),

- Espalda con clasificación de 0 (ausente) a 3 (considerable) (punta escapular superior y punta escapular inferior),

40 - Brazo con clasificación de 0 (ausente) a 3 (considerable).

Factor F 3: cicatrices

Ausente (0) o presente (1).

Pueden ser inflamatorias, no inflamatorias o excoriadas.

45 [0128] Además, el investigador evalúa, en cada consulta (D1, D15, D29, D43 y D57), en escalas de 0 a 9:

La presencia de marcas (pecas, marcas actínicas, despigmentación, lunares),

marchitamiento,

50 la presencia de parches secos,

escalas,

dermatitis seborreica.

55 [0129] El resultado de esta evaluación es que el suplemento alimenticio evaluado permite reducir significativamente el número de lesiones inflamatorias superficiales y el número de lesiones retencionales, comparado con la composición de placebo.

B) Evaluación de seborrea

60 [0130] La cantidad de sebo excretada en la superficie de la piel se evalúa utilizando un Sebumetre® (Courage & Khazaka).

[0131] Es un método fotométrico. Una banda de material sintético, que se vuelve transparente en contacto con los lípidos absorbidos, se aplica en la zona de medición durante exactamente 30 segundos.

65

- [0132] La transparencia de dicha banda luego aumenta en proporción a la cantidad de sebo de la película hidrolipídica con la que está en contacto.
- 5 [0133] El registro por reflectometría hace posible cuantificar el aumento de la luz transmitida y determinar así la masa total de lípidos excretados por área de superficie unitaria (en $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$).
- [0134] Se lleva a cabo una medición en la frente después de una cuidadosa deslipidación con alcohol de 70°.
- 10 [0135] Luego, después de media hora, se realiza otra medición. De este modo es posible calcular la cantidad de sebo excretada por unidad de área de superficie y por unidad de tiempo.
- [0136] El resultado de esta prueba es que el suplemento alimenticio evaluado hace posible reducir la relubricación de la piel en un 50%, comparado con la composición de placebo.
- 15 C) Análisis de la ecoflora general de la cara
- [0137] En cada visita, se toman muestras bacteriológicas, en la frente de los individuos, con 2 hisopos estériles (Oxoid) para la ecoflora bacteriana.
- 20 Metodología:
- [0138]
- 25 - 2 zonas de aproximadamente 5 cm por 1 cm se delimitan en cada lado de la nariz (1 a la izquierda y 1 a la derecha).
- [0139] Las ubicaciones seleccionadas se indican en la agenda de observación y serán las mismas para un individuo dado en todo el estudio (y se identifican basándose en mediciones desde la punta de la nariz y la parte superior de las orejas).
- 30 - con cada uno de los 2 hisopos, la cara se frota 5 veces y luego, después de haber girado el hisopo, se frota nuevamente dos veces.
- 35 - el hisopo se guarda y almacena a +4°C antes de transferirlo al departamento de bacteriología.
- [0140] Los dos hisopos se combinan en 3 ml de PBS que contienen 0,1% de Tritón X, y se agitan enérgicamente durante al menos 30 segundos.
- 40 [0141] Esta suspensión representa la solución madre (SS) de la que se realizarán dos diluciones sucesivas de diez veces (1/10^a - d1 y d2).
- [0142] 0,1 ml de SS se colocará en placas en la superficie del agar para buscar *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.
- 45 [0143] 0,1 ml de SS, 0,1 ml del d1 y 0,1 ml del d2 se colocará en placas en a la superficie del agar para la flora total, la flora anaeróbica, los cocci gram+ y las corinebacterias.
- [0144] Todas las inoculaciones se realizarán por duplicado.
- 50 [0145] *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, la flora total, los cocci gram+ y las corinebacterias se incuban a 35-37°C bajo condiciones aeróbicas durante 48 h.
- [0146] La flora anaeróbica se incubaba a 35-37°C bajo condiciones anaeróbicas durante 5 a 6 días.
- 55 [0147] Un medio sanguíneo se usa (8 días a 37°C bajo condiciones anaeróbicas) para recuento de *Propionibacterium*, esencialmente *P. acnes*, para la flora cutánea.

Tabla resumen

Ecoflora	Diluciones	Medios	Descripción
Flora total	SS, d1, d2	TS* + 1% de Tween 80 condiciones aeróbicas 37°C - 48 H	Medio base no selectivo
Cocci gram "+"	SS, d1, d2	Columbia ANC** + 5% sangre de oveja	Medio selectivo para cocci gram "+" por adición de la mezcla de antibiótico ANC (ácido nalidixico y

		condiciones aeróbicas 37°C - 48 H	colistina) que inhibe el crecimiento de los bacilos gram "-"
Flora anaeróbica <i>P. acnes</i>	SS, d1, d	Columbia + 5% sangre de oveja condiciones aeróbicas 37°C- 5 días	Incubación en ausencia de oxígeno
Corinebacterias	SS,d1,d2	Columbia + 5% sangre de oveja condiciones aeróbicas 37°C - 48H	
<i>Escherichia coli</i>	SS	Medio Drigalski condiciones aeróbicas 37°C - 48 H	Medio selectivo para enterobacterias por adición de goma laca que inhibe las bacterias gram+. Revela bacteria lactosa "+".
Estafilococos coagulasa "+"	SS	Baird Parker + RPF condiciones aeróbicas 37°C - 48 H	Medio selectivo para estafilococos coagulasa "+" con lectura directa de estafiloagulasa.

5 [0148] El recuento indica que la flora anaeróbica (y en particular *Propionibacterium acnes* y corinebacterias) se reduce en pacientes que han seguido el tratamiento con el suplemento alimenticio con el agente activo en cuestión, contribuyendo así al restablecimiento de la homeostasis de la piel.

D) Expresión de proteína

10 [0149] Además, en D1, D29 y D57 se tomaron muestras de la frente, con discos córneos para estudiar la expresión de la proteína epidérmica de los individuos tratados.

15 [0150] Los discos córneos son discos adhesivos hechos de una película de poliéster flexible transparente recubierta con un adhesivo, que es en sí transparente, son relativamente insensibles a la oxidación y al polvo y proporcionan un buen contacto con la capa córnea. Esta técnica permite analizar la composición de ciertas proteínas de la capa córnea.

[0151] Se recomienda la aplicación usando un dinamómetro calibrado para obtener una presión de aplicación constante de entre 100 y 250 g/cm². Una superficie limpia y seca permite una adhesión óptima en 5 segundos.

20 Metodología:

[0152] Un rectángulo de 1 x 2 cm se delimita en una zona de la frente.

25 [0153] Se coloca el disco córneo en la mini zona. El disco córneo se pliega luego por la mitad, de nuevo sobre sí mismo, con adhesión del borde blanco y se colocada en un tubo Nunc.

[0154] 3 discos córneos se recogen de este modo sucesivamente de la misma zona, y los tres tubos Nunc se introducen luego en nitrógeno líquido y se almacenan a -80°C antes del análisis cuantitativo de defensinas (más particularmente beta-defensina de tipo 2, LL-37, elafina) y de marcadores inflamatorios (TNF-alfa, IL-6, IL-8).

30 [0155] Se lleva a cabo el muestreo en la frente en D1, D29 y D57 por disco córneo, para mostrar sólo una parte de la capa córnea, es decir, un máximo de 4 a 5 capas de capa córnea.

[0156] Estas muestras cutáneas se analizaron posteriormente, después de la extracción, por análisis de ELISA y por la técnica de luminex.

35 [0157] Hacer estos análisis permitió mostrar que el microorganismo conforme a la invención estimula la expresión de algunas de las proteínas de defensa antimicrobianas de la epidermis (LL37, beta-defensina 2 y elafina) y determinadas citocinas proinflamatorias (TNF-alfa e IL8).

40 [0158] La demostración de las proteínas anteriormente mencionadas está relacionada de este modo con la colonización disminuida por los microorganismos *Malassezia furfur* y *Propionibacterium acnes* responsables de los trastornos cutáneos asociados a la piel grasa y/o la piel con tendencia grasa.

[0159] Además, la reducción de las citocinas inflamatorias también participa de la reducción de los trastornos de la piel asociados a la piel grasa y/o la piel con tendencia grasa.

5 [0160] Así, tal reducción contribuye a restablecer una ecoflora equilibrada, cuya consecuencia es una reducción de las condiciones inflamatorias de la piel y una regulación de la seborrea. En consecuencia, las imperfecciones se reducen y la tez se vuelve más luminosa y más homogénea, sin áreas de discromía y de sequedad.

10 [0161] Estos resultados muestran un efecto positivo para tratar y/o prevenir la piel grasa o piel con tendencia grasa y los trastornos de la piel asociados, y permite una reducción de los trastornos de la piel asociados, tales como lesiones retencionales de tipo comedón abierto o cerrado (microquiste, microcomedón, espinillas) y/o imperfecciones cutáneas de piel barrosa, brillante y pálida o tipo discromía.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso cosmético no terapéutico por vía oral de una cantidad eficaz de al menos un agente activo para tratar y/o prevenir la piel grasa o los trastornos asociados con una piel grasa, elegidos entre un defecto de descamación, una tez brillante o una piel de grano gordo, **caracterizado por el hecho de que** dicho agente activo es un microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei*.
- 10 2. Uso de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei* para la preparación de una composición oral destinada a regular la seborrea.
3. Uso de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei* para la preparación de una composición oral para el tratamiento y/o la prevención de la piel grasa o la piel con tendencia grasa y los trastornos cutáneos asociados.
- 15 4. Uso según la reivindicación precedente para el tratamiento y/o la prevención del acné y, en particular, el acné comedoniano, papulopustular y/o nodular, el acné conglobata y el acné exógeno.
- 20 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** el microorganismo es *Lactobacillus paracasei* CNCM 1-2116.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho microorganismo se usa en una proporción de 0,0001% a 20% en peso, en particular de 0,001 % a 15% y más particularmente de 0,01% a 10% en peso, con respecto al peso total de la composición que lo contiene.
- 25 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho microorganismo es un primer microorganismo *Lactobacillus paracasei*, en combinación con al menos una cantidad eficaz de al menos un segundo microorganismo diferente de dicho primer microorganismo.
- 30 8. Método cosmético para el tratamiento y/o la prevención de la piel grasa o trastornos asociados con una piel grasa elegidos entre un defecto de descamación, una tez brillante o una piel de grano gordo, que comprende al menos un paso que consiste en la administración por vía oral, a un individuo, de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei*.
- 35 9. Método según la reivindicación precedente, donde el microorganismo es tal y como se define en las reivindicaciones 5 a 6.
10. Microorganismo probiótico *Lactobacillus paracasei* para su uso en el tratamiento y/o la prevención, por vía oral, de la piel grasa o la piel con tendencia grasa y los trastornos cutáneos asociados.
- 40 11. Microorganismo probiótico según la reivindicación precedente, para su uso en el tratamiento y/o la prevención, por vía oral, del acné.
- 45 12. Microorganismo probiótico según la reivindicación precedente, para su uso en el tratamiento y/o la prevención, por vía oral, del acné comedoniano, papulopustular y/o nodular, el acné conglobata y el acné exógeno.