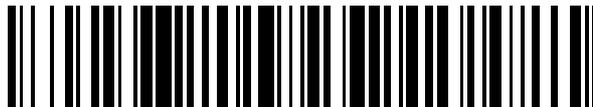


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 453**

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: **27.10.2009 E 09174257 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2181703**

54 Título: **Uso de un lisado de microorganismo para el tratamiento de pieles grasas**

30 Prioridad:

28.10.2008 FR 0857336
05.11.2008 US 111432 P

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

14.10.2016

73 Titular/es:

L'OREAL (100.0%)
14, RUE ROYALE
75008 PARIS, FR

72 Inventor/es:

GUENICHE, AUDREY;
CASTIEL, ISABELLE y
BERNARD, DOMINIQUE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 586 453 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de un lisado de microorganismo para el tratamiento de pieles grasas

5 [0001] La presente invención se refiere al dominio de los productos cosméticos y/o dermatológicos, de una forma más particular destinados al cuidado de la piel grasa.

[0002] En particular, la presente invención se refiere a proponer el uso de un nuevo activo para prevenir y/o tratar los trastornos asociados a una piel grasa particularmente por una acción de disminución de la secreción del sebo.

10 [0003] El sebo constituye normalmente un hidratante de la epidermis.

[0004] Es el producto natural de la glándula sebácea que constituye un anexo de la unidad pilosebácea. Se trata esencialmente de una mezcla más o menos compleja de lípidos.

15 Habitualmente, la glándula sebácea produce escualeno, triglicéridos, ceras alifáticas, ceras de colesterol y, eventualmente colesterol libre (Stewart, M. E., Semin Dermatol 11,100-105(1992)). La acción de las lipasas bacterianas convierte una parte variable de los triglicéridos formados en ácidos grasos libres.

20 [0005] El sebocito constituye la célula competente de la glándula sebácea. La producción de sebo se asocia a un programa de diferenciación terminal de esta célula. Durante esta diferenciación, la actividad metabólica del sebocito está esencialmente orientada sobre la biosíntesis de los lípidos (la lipogénesis) y más precisamente sobre la neosíntesis de ácido graso.

25 [0006] Una piel grasa hiperseborreica se caracteriza por una secreción y una excreción exageradas de sebo. Habitualmente, un índice de sebo superior a 200 µg/cm² medido a nivel de la frente se considera como característica de una tal piel grasa. Tal piel es además a menudo asociada a un defecto de descamación, una tez lustrosa, un grano de piel espeso, manifestaciones sentidas como imperfecciones cutáneas o trastornos estéticos.

30 [0007] Además de su aspecto antiestético, constituye un terreno sobre el cual pueden ocurrir complicaciones. Alcanza las zonas donde las glándulas sebáceas son numerosas y resulta principalmente de una sobreestimulación androgénica de la producción sebácea por estas glándulas específicas.

35 [0008] Así, la hiperseborrea puede igualmente participar en la ocurrencia de las lesiones de acné vulgar.

[0009] El acné vulgar es una enfermedad multifactorial que afecta a la piel rica en glándulas sebáceas (cara, región escapular, brazos y regiones intertriginosas). Es una de las dermatosis más frecuentes.

40 [0010] Bajo su forma más ligera, esta dermatosis afecta a casi cada ser humano. Su frecuencia es máxima a la edad de la pubertad, pero puede manifestarse por primera vez desde la edad de 7 a 9 años y hasta edades que superan 40 años. Afecta además tanto a los hombres como a las mujeres.

45 [0011] Entre sus formas más frecuentes, se pueden citar los acnés comedónicos, comúnmente llamados acnés juveniles, acnés papulopustulosos y/o nodulares, el acné conglobata y el acné "exógeno" que aparece como reacción a los factores exteriores inflamatorios.

50 [0012] Más precisamente, el acné es una enfermedad del folículo de la glándula sebácea. Los cinco factores patogénicos siguientes desempeñan un papel determinante en la constitución del acné:

- predisposición genética,
- sobreproducción de sebo (seborrea),
- andrógeno,
- problemas de la queratinización folicular (comedogénesis), y
- colonización bacteriana y factores inflamatorios.

[0013] En efecto, en las partes más profundas de la porción infundibular del folículo piloso, se constata la formación de una cantidad de queratinocitos superior a la normal.

60 Estas células se diferencian en células córneas que obstruyen progresivamente la luz del canal folicular. El proceso fisiológico de descamación continua del acro-infundíbulo hacia la superficie es perturbado por la adherencia aumentada de las células córneas producidas. Se forma un tapón hiperqueratósico que constituye el comedón, lesión inicial del acné.

65 Finalmente los tres gérmenes locales predominantes, el *Staphylococcus epidermidis*, el *Malassezia furfur* y el *Propionibaeterium acnes* encuentran a nivel del folículo sebáceo un medio nutritivo ideal. La alteración del medio y la mejora de las condiciones de crecimiento de la microflora conllevan a un aumento de

productos proinflamatorios tales como lipasas, proteasas, e interleuquinas.

Se admite que las lipasas producidas disocian los triglicéridos en ácidos grasos libres, los cuales actuando como irritantes para el epitelio folicular, estimulan ulteriormente la hiperproliferación.

5 A favor de la instensificación del proceso inflamatorio, los granulocitos son atraídos y migran en la luz del folículo donde contribuyen finalmente a la rotura enzimática de la pared folicular.

[0014] Las manifestaciones clínicas llamadas de retención constatadas pueden ser de tipo comedón abierto o cerrado (microquiste, microcomedón, cabeza blanca).

10 Las lesiones inflamatorias derivadas de las lesiones de retención pueden ser de tipo papulas, pústulas, con nódulos indurados, absesos, fístulas, estados cicatriciales.

[0015] Así, los sujetos acnéicos y con tendencia acnéica poseen la mayoría de las veces una piel grasa, con tendencia grasa o mixta.

15 Su piel es a menudo más reluciente con numerosas imperfecciones entre otros de la cara (microquiste, microcomedón, cabeza blanca, papulas, pústulas, con nódulos indurados, absesos, fístulas, estados cicatriciales).

Las imperfecciones pueden ser también de tipo piel mate, alterada, discromías, rojeces, pieles rugosas con placas de pieles secas.

20 Se constata una hiperqueratosis cutánea, a nivel de la cara los poros son dilatados, la piel a menudo rugosa con una capa córnea espesa que deja percibir zonas de piel seca en placa (atrofia epidérmica y descamación ligera).

[0016] En consecuencia, la hiperseborrea es manifiestamente un fenómeno biológico que resulta importante de controlar eficazmente para prevenir la manifestación de los problemas cutáneos asociados.

25 [0017] para luchar contra la hiperseborrea, ya han sido propuestos diversos compuestos que, por aplicación tópica sobre la piel, son susceptibles de disminuir la lipogénesis a nivel de los sebocitos y limitar, por consiguiente, la producción de sebo.

30 [0018] Desgraciadamente, los tratamientos actualmente disponibles no son totalmente satisfactorios, particularmente al respecto de los efectos secundarios que les son frecuentemente asociados como irritantes con ciertos tópicos como los retinoides y benzoilperóxidos, incluso gastrointestinales (antibióterapia oral).

Además, frecuentemente se observan resistencias de *P. acnes* a ciertas terapias antibacterianas locales.

35 [0019] Sigue habiendo por lo tanto una necesidad de disponer de nuevos activos susceptibles de ejercer una acción cosmética o terapéutica beneficiosa sobre las pieles grasas o con tendencia grasa.

[0020] Las pieles grasas consideradas en la invención pueden ser pieles grasas acnéicas o pieles grasas no acnéicas.

40 [0021] Igualmente una piel grasa considerada en la presente invención puede ser una piel grasa asociada o no asociada a una piel infectada.

[0022] Subsiste igualmente una necesidad de disponer de activos que permiten restablecer la ecoflora de las pieles grasas.

45 [0023] Existe igualmente una necesidad de disponer de nuevas composiciones eficaces para prevenir y/o tratar las pieles grasas o con tendencia grasa y que sean agradables y confortables de aplicar, favoreciendo así el cumplimiento del tratamiento.

50 [0024] Existe igualmente una necesidad de disponer de nuevos activos que permiten prevenir y/o tratar los trastornos de las pieles grasas particularmente tales como las dermatitis seborreicas y en particular el acné. La presente invención tiene como objeto satisfacer estas necesidades.

55 [0025] Así, según un primer objeto, la invención se refiere al uso cosmético de una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium longum*.

[0026] Según una forma de realización, la invención se refiere a las pieles grasas acnéicas o no acnéicas, y preferiblemente no acnéicas.

60 [0027] Según otra forma de realización, la invención se refiere a las pieles grasas no infectadas, acnéicas o no acnéicas, y preferiblemente no acnéicas.

[0028] Tales pieles se caracterizan, particularmente, a través de imperfecciones traduciéndose por una piel mate o alterada, y presentando eventualmente discromías, rojeces, un aspecto rugoso, o placas de pieles secas.

65 [0029] Los inventores han constatado en efecto que un tal lisado resulta eficaz para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos asociados a la piel grasa y/o con tendencia grasa.

[0030] En el sentido de la presente invención, se entiende por "piel", la piel de la cara o del cuerpo.

[0031] Por piel grasa "no acnéica", se entiende en el sentido de la presente invención designar una piel que presenta una secreción y una excreción excesiva de sebo, por ejemplo ligadas a un desequilibrio hormonal o un problema endocrino, o a factores medioambientales tales como los medios calientes y húmedos, o al consumo de tabaco, al estrés, a la contaminación o al agua calcárea, y desprovista de los signos de acné particularmente tales como se definen a continuación.

[0032] Por "cantidad eficaz", se entiende, en el sentido de la presente invención, una cantidad suficiente para obtener el efecto esperado.

[0033] En el sentido de la presente invención, el término "prevenir" entiende el hecho de disminuir el riesgo de que ocurra la manifestación del trastorno considerado.

[0034] Según el conocimiento de los inventores, esta eficacia de un lisado de microorganismos del género *Bifidobacterium longum* no ha sido nunca descrita.

[0035] Se conoce ciertamente de EP 0 043 128, la ejecución de un lisado de microorganismo como el lisado Repair Complex CLR, pero únicamente con el fin de reparación del ADN de las células de la piel.

[0036] Por su parte, los documentos siguientes proponen la ejecución de microorganismos y esencialmente con el fin de tratamiento de pieles secas y/o sensibles y problemas asociados pero bajo una forma diferenciada de un lisado.

[0037] Así, el documento WO 02/28402 describe que microorganismos probióticos pueden tener un efecto beneficioso en la regulación de reacciones de hipersensibilidad cutánea como las reacciones inflamatorias y alérgicas que pertenecen a un proceso inmunológico.

Es igualmente reportado en "Probiotics in the management of atopic eczema, Clinical and experimental Allergy 2000", volumen 30, páginas 1604-1610, un estudio con relación al efecto de probióticos sobre los mecanismos inmunitarios infantiles como por ejemplo la dermatitis atópica.

El documento US 5,756,088, describe, por su parte, un régimen alimenticio, que comprende particularmente un ácido graso poliinsaturado y/o biotina, y un *Bifidobacterium*, que tiene efectos profilácticos y terapéuticos sobre las dermatosis animales.

Los documentos EP 1 609 463, EP 1 642 570, EP 1 731 137 y FR 2 876 029 describen composiciones que asocian uno o varios microorganismo(s) probiótico(s) a un catión mineral 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.

[0038] En consecuencia, ninguno de estos documentos describe la ejecución de un microorganismo del género *Bifidobacterium longum* y aún menos de un lisado conforme a la invención, en tanto que activo útil para el tratamiento y/o la prevención de la piel grasa y/o con tendencia grasa y los trastornos cutáneos asociados.

[0039] La invención tiene igualmente como objetivo el uso cosmético, preferiblemente por vía tópica, de una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium longum* como activo, destinado a prevenir y/o tratar las dermatosis seborreicas asociadas a las pieles grasas o con tendencia grasa.

[0040] Puede particularmente tratarse de un acné.

[0041] Según otra forma de realización, la invención se refiere a prevenir y/o tratar las dermatosis seborreicas asociadas a las pieles grasas o con tendencia grasa no acnéicas.

[0042] La presente invención se refiere igualmente al uso cosmético del lisado precitado como activo para prevenir y/o tratar las lesiones y/o imperfecciones de la piel grasa o con tendencia grasa y en particular las lesiones de retención de tipo comedón abierto o cerrado (microquiste, microcomedón, cabezas blancas) y/o las imperfecciones de tipo piel mate, reluciente o alterada, discromía, rojeces, pieles rugosas, con, en su caso, placas de pieles secas.

[0043] Según una forma de realización particular, la invención tiene como objeto el uso del lisado precitado para la preparación de una composición particularmente dermatológica destinada a prevenir y/o tratar la piel grasa o con tendencia grasa y los trastornos asociados, como por ejemplo las dermatosis, particularmente de tipo seborreicas, y en particular el acné.

[0044] Se refiere en particular al uso de un tal lisado para la preparación de una composición particularmente dermatológica, destinada al tratamiento o a la prevención del acné, y en particular del acné comedónico, papulopustuloso y/o nodular, el acné conglobata y el acné exógeno.

[0045] Tales dermatosis pueden ser el hecho de afección benigna provocadas por la proliferación excesiva de un hongo y/o de levadura y particularmente de levadura del género *Malassezia*.

5 [0046] Según otra forma de realización particular, la invención tiene como objeto el uso del lisado precitado para la preparación de una composición particularmente dermatológica destinada a prevenir y/o tratar la piel grasa o con tendencia grasa no acnéica y los trastornos asociados, como por ejemplo las dermatosis, particularmente de tipo seborreicas, distintas del acné.

10 [0047] Sin embargo, como resulta de los datos presentados en los ejemplos, los inventores han particularmente caracterizado la aptitud de ciertos de estos microorganismos a estimular la síntesis de un número sorprendente de proteínas susceptibles de favorecer y reforzar las defensas antimicrobianas de la epidermis.

15 [0048] En particular, los inventores han demostrado que un lisado de *Bifidobacterium longum* permitía estimular la expresión de diferentes proteínas de defensas antimicrobianas de la epidermis tales como la Ribonucleasa 7 (n° accesión Uniref Q9H1E1), la dermcidina (P81605), la "prolactin-inducible protein" (P12273), las proteínas S100 A8 y A9 (P05109 y P06702), y la proteína histona (Q5R2W0), aptas para reforzar las defensas de la epidermis contra la colonización excesiva de microorganismos patógenos.

20 [0049] Sin embargo, este estímulo de las proteínas anteriormente mencionadas tiene como ventaja de oponerse 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 con tendencia grasa.
Esta disminución obtenida con ayuda del lisado según la invención contribuye por lo tanto a restablecer una ecoflora equilibrada con la consecuencia de una disminución de los estados inflamatorios de la piel y una regulación de la
25 seborrea.
Por consiguiente, las imperfecciones se reducen, la tez se ilumina se vuelve más homogénea, sin zonas de discromías, ni de sequedad.

30 [0050] Un tratamiento, conforme a la invención, puede revelarse incluso más eficaz sobre el acné y las imperfecciones de la cara que el lisado asocia a sus propiedades de estímulo de los elementos de defensa epidérmica de las propiedades de estímulo de la síntesis de proteasas implicadas en el fenómeno de descamación (KLK7 (P49862), KLK5 (Q9Y337), Cathepsin L2 (O60911)) como atestigua el aumento de fragmentos de proteínas de los corneodesmosomas (DSG1 (Q02413), DSC1a (Q9HB01), Cdsn (Q15517) inducido por el lisado.
El tapón queratinoso del comedón puede, parece, ser entonces eliminado rápidamente por la acción de estas
35 enzimas proteolíticas, evitando la creación de un medio cerrado propicio al desarrollo bacteriano y a una inflamación consecutiva.

[0051] La presente invención se refiere igualmente al uso de un lisado conforme a la invención para la preparación de una composición particularmente dermatológica destinada a regular la seborrea.

40 [0052] Se refiere además al uso cosmético de una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium longum* y/o una de sus fracciones, como activo, destinado a mantener y/o restaurar la homeóstasis de la piel.

45 [0053] Un uso conforme a la invención puede, además, comprender la ejecución de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium longum* en asociación con una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo particularmente probiótico anexo, distinto de dicho lisado.

[0054] En el contexto de la invención, la expresión "distinto de dicho lisado" significa que es posible distinguir dentro
50 de la composición sea dos microorganismos diferentes sea dos formas diferentes de un mismo microorganismo.
Así, cuando el microorganismo anexo es del género *Bifidobacterium longum* y corresponde a la misma especie que la que representa el lisado requerido según la invención, este microorganismo anexo está entonces presente bajo una forma distinta de un lisado, por ejemplo bajo una forma viviente.

55 [0055] Un uso conforme a la presente invención puede, además, comprender la ejecución de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium longum* y en asociación con una cantidad eficaz de por lo menos un activo destinado a disminuir y/o corregir la secreción excesiva de sebo, por ejemplo un activo antiseborreico particularmente como se describe a continuación.

60 [0056] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición cosmética y/o dermatológica, útil para prevenir y/o tratar la piel grasa o con tendencia grasa y los trastornos estéticos asociados, que comprende en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium longum*, en asociación con al menos un activo antiseborreico, particularmente como se describe a continuación.

65 [0057] Según otro de sus aspectos, la invención tiene como objeto un procedimiento particularmente cosmético para

prevenir y/o tratar la piel grasa o con tendencia grasa y los trastornos cutáneos asociados particularmente estéticos en un sujeto que comprende al menos una etapa de administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium longum*.

5 [0058] Según una variante de realización de la invención, un lisado según la invención se puede utilizar por vía oral.

[0059] Según otra variante de realización de la invención, el lisado según la invención se puede utilizar por vía tópica.

10 [0060] Como se precisa a continuación, las composiciones que lo contienen se formulan para ser compatibles con el modo de administración adoptado.

Lisado de microorganismo(s)

15 [0061] Como se ha precisado previamente, los microorganismos del género *Bifidobacterium longum* utilizados como activos según la invención son utilizados en la forma de un lisado.

[0062] Un lisado designa comúnmente un material obtenido como resultado de la destrucción o disolución de células biológicas por un fenómeno llamado lisis celular que provoca así la liberación de los componentes biológicos intracelulares naturalmente contenidos en las células del microorganismo considerado.

20 [0063] En el sentido de la presente invención, el término lisado se utiliza indiferentemente para designar la totalidad del lisado obtenido por lisis del microorganismo afectado o solamente una fracción de éste.

25 [0064] Así, la invención se refiere a la ejecución de un lisado de *Bifidobacterium longum*.

[0065] El lisado utilizado es por lo tanto formado en todo o parte de los componentes biológicos intracelulares y los componentes de las paredes y membranas celulares.

30 [0066] Más precisamente, contiene la fracción citoplásmica celular que contiene las enzimas tales como la deshidrogenasa de ácido láctico, las fosfatasas, las fosfoquetolasas, transaldolasas y los metabolitos. A título ilustrativo, los componentes de las paredes celulares son particularmente el peptidoglicano, la mureína o mucopéptido y el ácido teicoico y los componentes de las membranas celulares son compuestos de glicerofosfolípidos.

35 [0067] Esta lisis celular se cumple por ultrasonidos.

[0068] De una forma más particular, este lisado puede ser obtenido según la tecnología descrita en la patente US 4,464,362 y particularmente según el protocolo siguiente.

40 [0069] El microorganismo considerado de tipo *Bifidobacterium species* se cultiva anaeróticamente en un medio de cultivo adecuado, por ejemplo según las condiciones descritas en los documentos US 4,464,362 y EP 0 043 128. Cuando la fase estacionaria del desarrollo es alcanzada, el medio de cultivo se puede inactivar por pasteurización, por ejemplo a una temperatura de 60 a 65 °C durante 30 mn.

45 Los microorganismos son entonces recogidos por una técnica de separación convencional por ejemplo filtración de membranas, centrifugación y vuelto a poner en suspensión en una solución NaCl fisiológica estéril.

El lisado puede ser obtenido por desintegración por ultrasonidos de un tal medio con el fin de liberar las fracciones citoplásmicas, los fragmentos de pared celular y los productos obtenidos del metabolismo.

50 Luego todos los componentes en su distribución natural son a continuación estabilizados en una solución acuosa débilmente ácida.

[0070] Se obtiene así habitualmente un lisado que posee 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.

55 [0071] El lisado se puede utilizar bajo diferentes formas, en la forma de una solución o bajo una forma pulverulenta.

[0072] Puede ventajosamente tratarse del lisado registrado bajo el nombre INCI: Bifidat ferment Lysate, bajo el nombre EINECS: *Bifidobacterium longum*, bajo el N° EINECS: N° 306-168-4 y bajo el N° caso: N° 96507-89-0.

60 [0073] El producto comercializado con la denominación Repair Complex CLR® por la sociedad K. RICHTER GmbH y que está formado por un lisado inactivado de la especie *Bifidobacterium longum*, entra en el campo de la invención.

[0074] El activo que forma el lisado y que pertenece al género *Bifidobacterium longum* se puede formular en una composición en una proporción de por lo menos 0,0001 % (expresado en peso seco), en particular en una proporción de 0,001 a 20 % y particularmente en una proporción de 0,01 a 2 % en peso seco de materia activa respecto al peso total del soporte o de la composición que lo contiene.

- 5 [0075] El contenido de lisado para la vía tópica según la invención puede variar de 0,0001 % a 30 % en peso, particularmente de 0,01 a 15 % en peso, y en particular de 0,1 a 10 % en peso respecto al peso total de la composición que lo contiene.
- [0076] En el caso particular donde el lisado se dedica a una administración por vía oral, la concentración en lisado se puede ajustar de manera que corresponda a las dosis (expresadas en equivalente de microorganismo) que varían de $5 \cdot 10^2$ a 10^{13} ufc/j y en particular de 10^5 a 10^{11} ufc/j.
- 10 [0077] Según una variante de la invención, un lisado que conviene a la invención se utiliza en asociación con al menos otro microorganismo.
- [0078] Así, la invención se refiere al uso, además del lisado de un microorganismo del género *Bifidobacterium longum* de por lo menos una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo anexo, particularmente de tipo probiótico, y/o una de sus fracciones, distinto de dicho lisado.
- 15 [0079] En el sentido de la presente invención, se entiende por "microorganismo probiótico", un microorganismo vivo que, cuando éste se consume en cantidad adecuada, tiene un efecto positivo sobre la salud de su huésped "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 en particular mejorar el equilibrio microbiano intestinal.
- 20 [0080] Estos microorganismos que convienen a la invención se pueden elegir particularmente entre los ascomicetos tales como *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Kluyveromyces*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Aspergillus* y *Penicillium*, las bacterias del género *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus* y *Lactobacillus* y sus mezclas.
- 25 [0081] Como ascomicetos que convienen muy particularmente a la presente invención, se puede en particular citar *Yarrowia lipolitica* y *Kluyveromyces lactis*, al igual que *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida* y *Pichia*.
- 30 [0082] Los ejemplos específicos de microorganismos probióticos son *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrückii subsp. Lactis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus (Lactobacillus GG)*, *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, y *Staphylococcus xylosus* y sus mezclas.
- 35 [0083] De una forma más particular, se trata de microorganismos probióticos obtenidos del grupo de las bacterias lácticas, como particularmente las *Lactobacillus*.
- 40 [0084] A título ilustrativo de estas bacterias lácticas, se puede de una forma más particular citar las *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* y sus mezclas.
- 45 [0085] Las especies que convienen muy particularmente son las *Lactobacillus johnsonii*, de las cuales en particular la cepa depositada según el tratado de Budapest con el Institut Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) bajo la designación siguiente CNCM I-1225.
- 50 [0086] En general, las composiciones de aplicación tópica según la invención comprenden habitualmente de 0,0001 a 30%, en particular de 0,001 a 15 % y particularmente de 0,1 a 10 % en uno o varios microorganismos particularmente probióticos, anexos.
- [0087] Este o estos microorganismo(s) puede(n) por lo tanto ser incluido(s) en las composiciones según la invención bajo una forma viva, semiactiva o inactivada, muerta.
- 55 [0088] En caso de que estos microorganismos se formulen en una composición bajo una forma viva, la cantidad de microorganismos vivos puede variar de 10^3 a 10^{15} ufc/g, en particular de 10^5 a 10^{15} ufc/g y particularmente de 10^7 a 10^{12} ufc/g de microorganismos por gramo de composición.
- 60 [0089] En el caso particular donde el(los) microorganismo(s) es (son) formulado(s) en composiciones para administrar por vía oral, la concentración en microorganismo(s) particularmente probiótico(s) se puede ajustar de manera que corresponda a dosis (expresadas en equivalente de microorganismo) que varían de $5 \cdot 10^5$ a 10^{13} ufc/j y en particular de 10^7 a 10^{11} ufc/j.
- 65 [0090] Puede(n) igualmente ser incluido(s) en forma de fracciones de componentes celulares. El o los microorganismo(s), o fracción(es) puede(n) igualmente ser introducido(s) en la forma de un polvo, de un líquido, de un sobrenadante de cultivo o una de sus fracciones, diluido(a) o no, o incluso concentrado(a) o no.

[0091] Según una variante, las composiciones pueden igualmente contener un catión mineral bivalente.

ACTIVO

5 [0092] Cualquiera que sea el modo de administración considerado, el lisado de la invención puede ventajosamente ser asociado con al menos otro activo.

10 [0093] Así, una composición, tópica u oral, según la invención puede además contener al menos un activo antiseborreico.

[0094] Tal formulación permite ventajosamente ampliar los efectos beneficiosos de un lisado de la invención.

15 [0095] Se entiende por activo antiseborreico un compuesto capaz de regular la actividad de las glándulas sebáceas.

[0096] Un activo antiseborreico que conviene a la invención puede, particularmente, ser elegido entre el ácido retinoico, el peróxido de benzoflona, el azufre, la vitamina B6 (o piridoxina), el cloruro de selenio, el hinojo marino; las mezclas de extracto de canela, de té y de octanoilglicina como el Sepicontrol A5 TEA® de Seppic; la mezcla de canela, de sarcosina y de octanoilglicina, comercializada particularmente por la sociedad SEPPIC con la denominación comercial Sepicontrol A5®; las sales de zinc tales como el gluconato de zinc, la pirrolidona carboxilato de zinc (o pidolato de zinc), el lactato de zinc, el aspartato de zinc, el carboxilato de zinc, el salicilato de zinc, el cisteato de zinc; los derivados de cobre y en particular el pidolato de cobre como Cuivridone® de Solabia; extractos de vegetales de las especies Arnica montana, Cinchona succirubra, Eugenia caryophyllata, Humulus lupulus, Hypericum perforatum, Mentha piperita, Rosmarinus officinalis, Salvia officinalis y Thymus vulgaris, todos comercializados por ejemplo por la sociedad MARUZEN; los extractos de reina de los prados (spiraea ulmaria) tal como el vendido con la denominación Sébononnine® por la sociedad Silab; los extractos de alga Laminaria saccharina tal como el vendido con la denominación Phlorogine® por la sociedad Biotechmarine; las mezclas de extractos de raíces de pimpinela (Sanguisorba officinalis/Poterium officinale), de rizomas de jengibre (Zingiber officinalis) y de corteza de canelo (Cinnamomum cassia) como el vendido con la denominación Sebustop® por la sociedad Solabia; los extractos de semillas de lino como el vendido con la denominación Linumine® por la sociedad Lucas Meyer; los extractos de Phellodendron tales como aquellos vendidos con la denominación Phellodendron extract BG por la sociedad MARUZEN o Oubaku liquid B por la sociedad Ichimaru Pharcos; las mezclas de aceite de argán, de extracto de Serenoa serrulata (saw palmetto) y de extracto de semillas de sésamo como el vendido con la denominación Regu SEB® por la sociedad Pentapharm; las mezclas de extractos de epilobo, de Terminalia chebula, de capuchina y de zinc biodisponible (microalgas) como el vendido con la denominación Seborily® por la sociedad Green Tech; los extractos de Pygeum africanum como el vendido con la denominación Pygeum africanum sterolic lipid extract por la sociedad Euromed; los extractos de Serenoa serrulata tales como aquellos vendidos bajo la denominación Viapure Sabal por la sociedad Actives International, o aquellos vendidos por la sociedad Euromed; las mezclas de extractos de plantago, de Berberis aquifolium y de salicilato de sodio tales como el vendido con la denominación Seboclear® por la sociedad Rahn; el extracto de clavo como el vendido con la denominación Clove extract Powder por la sociedad MARUZEN; el aceite de argán tal como el vendido con la denominación Lipofructyl® por Laboratoires Sérobiologiques; los filtrados de proteína láctica tales como el vendido con la denominación Normaseb® por la sociedad Sederma; los extractos de alga Laminaria, como el vendido con la denominación Laminarghane® por la sociedad Biotechmarine; los oligosacáridos de alga Laminaria digitata como el vendido con la denominación Phycosaccharide AC por la sociedad Codif; los extractos de azúcar de caña como el comercializado con la denominación Policosanol® por la sociedad Sabinsa; el aceite de esquisto sulfonado, tal y como el vendido con la denominación Ichtyol Pale® por la sociedad Ichthyol; los extractos de spiraea (spiraea ulmaria) tales como el vendido con la denominación Cytobiol® Ulmaire por la sociedad Libiol; el ácido sebáico, particularmente vendido en la forma de un gel de poliacrilato de sodio con la denominación Sebosoft® por la sociedad Sederma; los glucomananos extraídos de tubérculo de konjac y modificado a través de cadenas de alquilsulfonatos como el vendido con la denominación Biopol Beta por la sociedad Arch Chemical; los extractos de Sophora angustifolia, tales como aquellos vendidos con la denominación Sophora powder o Sophora extract por la sociedad Bioland; los extractos de Cinchona succirubra bark como el vendido con la denominación Red bark HS por la sociedad Alban Muller; los extractos de Quillaja saponaria como el vendido con la denominación Panama wood HS por la sociedad Alban Muller; la glicina injertada sobre cadena undecilénica, tal como la vendida con la denominación Lipacide UG OR por la sociedad Seppic; la mezcla de ácido oleanólico y de ácido nordihidroguayarático, como el vendido en la forma de un gel con la denominación AC.Net por la sociedad Sederma; el ácido ftalimidoperoxihexanoico; el citrato de trialquilo (C₁₂-C₁₃) vendido con la denominación COSMACOL® ECI por la sociedad Sasol; el citrato de trialquilo (C₁₄-C₁₅) vendido con la denominación COSMACOL® ECL por la sociedad Sasol; el ácido 10-hidroxidecanoico, y particularmente las mezclas de ácido 10-hidroxidecanoico, de ácido sebáico y de 1,10-decandiol tales como el vendido con la denominación Acnacidol® BG por la sociedad Vincience; y sus mezclas.

65 [0097] El activo antiseborreico está por ejemplo presente en un contenido que va de 0,1 a 10 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 5 % en peso, y preferiblemente de 0,5 % a 3 % en peso, respecto al peso total de la composición.

[0098] Además de este activo seboreico, las composiciones según la invención pueden, además, contener varios otros activos comúnmente utilizados y/o autorizados.

5 [0099] Como activos, convencionalmente aplicados, se pueden citar las vitaminas B3, B5, B6, B8, C, D, E, o PP, la niacina, los carotenoides, los polifenoles, los minerales y oligoelementos, los fitoestrógenos, las proteínas y los aminoácidos, los mono y polisacáridos, los aminoazúcares, los fitosteroles y alcoholes triterpénicos de origen vegetal.

10 [0100] Los minerales y oligoelementos particularmente aplicados son el zinc, el calcio, el magnesio, el cobre, el hierro, el yodo, el manganeso, el selenio, el cromo (III).

[0101] Entre los polifenoles, se retienen también en particular los polifenoles de uva, de té, de aceituna, de cacao, de café, de manzana, de mirtilo, de saúco, de fresa, de arándano, y de cebolla.
Preferiblemente, entre los fitoestrógenos, se retienen las isoflavonas en forma libre o glicosilada, tales como la genisteína, la daidzeína, la gliciteína o incluso los lignanos, en particular aquellos del lino y de la Schisandra chinensis.

15

[0102] Los aminoácidos o los péptidos y las proteínas que los contienen, tales como la taurina, la treonina, la cisteína, el triptófano, la metionina.
Los lípidos pertenecen preferiblemente al grupo de los aceites con los ácidos grasos mono y poliinsaturados tales como los ácidos oleicos, linoleico, alfa-linolénico, gamma-linolénico, estearidónico, los ácidos grasos omega-3 de pescado de cadena larga, tales como el EPA y el DHA, los ácidos grasos conjugados resultantes de vegetales o de animales, tales como los CLA (Conjugated Linoleic Acid).

20

[0103] En particular, se puede utilizar un complejo antioxidante que comprende las vitaminas C y E, y al menos un carotenoide, particularmente un carotenoide elegido entre el β -caroteno, el licopeno, la astaxantina, la zeaxantina y la luteína, los flavonoides, tales como las catequinas, la hesperidina, proantocianidinas y antocianinas, el ácido lipoico y la coenzima Q10.

25

[0104] El activo anexo puede igualmente ser al menos un prebiótico o una mezcla de prebióticos.
De una forma más particular, estos prebióticos se pueden elegir entre los oligosacáridos, producidos a partir de la glucosa, galactosa, xilosa, maltosa, sacarosa, lactosa, almidón, xilano, la hemicelulosa, la inulina, las gomas de tipo acacia por ejemplo, o una de sus mezclas.

30

[0105] De una forma más particular, el oligosacárido comprende al menos un fructoligosacárido.
De una forma más particular, este prebiótico puede comprender una mezcla de fructoligosacárido y de inulina.

35

[0106] En las formas galénicas tópicas, se puede utilizar de una forma más particular como activos hidrófilos las proteínas o los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, los polioles, particularmente en C₂ a C₁₀ como la glicerina, sorbitol, butilenglicol y polietilenglicol, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, el almidón, los extractos bacterianos o vegetales como aquellos de Aloe Vera.

40

[0107] En cuanto a los activos lipófilos, se puede utilizar el retinol (vitamina A) y sus derivados, el tocoferol (vitamina E) y sus derivados, las ceramidas, los aceites esenciales y los insaponificables (tocotrienol, sesamina, gamma orizanol, fitosteroles, escualenos, ceras, terpenos).

45

[0108] Se puede igualmente asociar de manera ventajosa al producto activos capaces de actuar:

- sea directamente sobre la descamación favoreciendo la exfoliación, como los β -hidroxiácidos, en particular el ácido salicílico y sus derivados (de los cuales el ácido n-octanoil 5-salicílico); los α -hidroxiácidos, tales como los ácidos glicólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico; la urea y algunos de sus derivados; el ácido géntísico; las oligofucosas; el ácido cinámico; el ácido dioico; el extracto de Saphora japonica; el resveratrol; los detergentes y algunos derivados de ácido jasmónico;
- y/o sobre las actividades de las enzimas implicadas en el deterioro de los corneodesmosomas, tales como la stratum corneum chymotryptic enzyme (SCCE), incluso otras proteasas (tipo tripsina, tipo quimiotripsina, catepsina D) así como otras categorías de hidrolasas (ex: glicosidasas, ceramidinas).

50

Se pueden citar los agentes quelantes de las sales minerales: el EDTA; el ácido N-acil-N,N',N' etileno diaminatriacético; los compuestos aminosulfónicos y en particular el ácido (N-2 hidroxietilpiperazina-N-2-etano) sulfónico (HEPES); los derivados del ácido 2-oxotiazolidina-4-carboxílico (procisteína); los derivados de ácidos alfa aminados de tipo glicina (tales como los descritos en EP 0 852 949, así como la metil glicina diacetato de sodio comercializado por BASF con la denominación comercial TRILON M); la miel; los derivados de azúcar tales como l'O-octanoil-6-D-maltosa y la N-acetil glucosamina; la urea o algunos de sus derivados por ejemplo Hydrovance; los derivados de C-Glucósidos.

60

Formas galénicas

65

[0109] Las composiciones según la invención pueden presentarse en todas las formas galénicas normalmente

disponibles para el modo de administración adoptado.

[0110] El soporte puede ser de diversos tipos según el tipo de composición considerada.

Las composiciones destinadas a una administración por vía tópica, pueden ser las soluciones acuosas, hidroalcohólicas o aceitosas, de dispersiones del tipo de las soluciones o dispersiones del tipo loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida del tipo leche, obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (H/E) o inversamente (E/H) o de una suspensión o emulsión de consistencia blanda, semisólida o sólida, del tipo crema, de gel acuoso o anhidro, de microemulsiones, de microcápsulas, de micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

[0111] Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.

[0112] Estas composiciones pueden particularmente constituir las cremas de limpieza, de peeling, de tratamiento o de cuidado para la cara, para las manos, para los pies, para los grandes pliegues anatómicos o para el cuerpo, (por ejemplo cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquillantes, cremas de base de maquillaje, cremas antisolares), los productos de maquillaje como bases de maquillaje fluidas, las leches desmaquillantes, las leches corporales protectoras o de cuidado, las leches para después del sol, las lociones, geles o espumas para el cuidado de la piel, como lociones limpiadoras o desinfectantes, las lociones antisolares, las lociones de bronceado artificial, las composiciones para el baño, las composiciones desodorantes que contienen un agente bactericida, los geles o lociones para después del afeitado, las cremas depilatorias, o composiciones contra las picaduras de insectos.

[0113] Las composiciones según la invención pueden igualmente consistir en preparados sólidos que constituyen jabones o pastillas limpiadoras.

[0114] Cuando la composición de la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir de 5 a 80 % en peso, y preferiblemente de 5 a 50 % en peso respecto al peso total de la composición.

Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión son elegidos entre aquellos habitualmente utilizados en el dominio cosmético y/o dermatológico.

El emulsionante y el coemulsionante pueden estar presentes, en la composición, en una proporción que va de 0,3 a 30 % en peso, y preferiblemente de 0,5 a 20 % en peso respecto al peso total de la composición.

[0115] Cuando la composición de la invención es una solución o un gel aceitoso, la fase grasa puede representar más de 90 % del peso total de la composición.

[0116] De manera conocida, las formas galénicas dedicadas a una administración tópica pueden contener igualmente adyuvantes habituales en el dominio cosmético, farmacéutico y/o dermatológico, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los activos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los solventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los bactericidas, los absorbentes de olor y las materias colorantes.

Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son aquellas habitualmente utilizadas en el dominio considerado y, por ejemplo, de 0,01 a 20 % del peso total de la composición.

Estos adyuvantes, según su naturaleza se pueden introducir en la fase grasa y/o en la fase acuosa.

[0117] Como materias grasas utilizables en la invención, se pueden citar los aceites minerales, como por ejemplo, el poliisobuteno hidrogenado y el aceite de vaselina, los aceites vegetales, como por ejemplo, una fracción líquida de la manteca de karité, aceite de girasol y de almendras de albaricoque, los aceites animales, como por ejemplo, el perhidroescualeno, los aceites de síntesis, particularmente el aceite de Purcellin, el miristato de isopropilo y el palmitato de etil hexilo, los ácidos grasos insaturados y los aceites fluorados como por ejemplo los perfluoropoliéteres.

Se pueden también utilizar alcoholes grasos, ácidos grasos, como por ejemplo, el ácido esteárico y, como por ejemplo, ceras, particularmente de parafina, carnauba y la cera de abejas.

Se pueden también utilizar, compuestos siliconados como los aceites siliconados y por ejemplo la ciclometicona y dimeticona, las ceras, las resinas y las gomas de silicona.

[0118] Como emulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar, por ejemplo, el estearato de glicerol, el polisorbato 60, la mezcla alcohol cetilesteárico/alcohol cetilsteárico oxietilenado a 33 moles de óxido de etileno vendido con la denominación Sinnowax AO® por la sociedad HENKEL, la mezcla de PEG-6/PEG-32/Glicol estearato vendido con la denominación de Tefose® 63 por la sociedad GATTEFOSSE, el PPG-3 miristil éter, los emulsionantes siliconados, tales como la cetildimeticona copoliol y el mono- o triestearato de sorbitano, el estearato de PEG-40, el monoestearato de sorbitano oxietilenado (20 OE).

[0119] Como solventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, particularmente el etanol y el Isopropanol, el propilenglicol.

[0120] Una composición según la invención puede igualmente contener de manera ventajosa un agua termal y/o mineral, particularmente elegida entre el agua de Vittel, las aguas de la cuenca de Vichi y el agua de la Roche Posay.

- 5 [0121] Como gelificantes hidrófilos, se pueden citar los polímeros carboxílicos tales como el carbómero, los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliacrilamidas y particularmente la mezcla de poliacrilamida, C13-14-Isoparafina y Laureth-7 vendido bajo el nombre de Sepigel 305® por la sociedad SEPPIC, los polisacáridos como los derivados celulósicos tales como las hidroxialquilcelulosas, y en particular las hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa, las gomas naturales tales como las guar, algarrobo y xantano y las arcillas.
- 10 [0122] Como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio y el sílice hidrófobo, o incluso la etilcelulosa y el polietileno.
- [0123] En el caso de un uso por vía oral, el soporte es ingerible.
- [0124] El soporte ingerible puede ser de diversas naturalezas según el tipo de composición considerada.
- 15 [0125] Convienen particularmente como soportes nutricionales o farmacéuticos, la leche, el yogur, el queso, las leches fermentadas, los productos fermentados a base de leche, los hielos, los productos a base de cereales fermentados, los polvos a base de leche, las fórmulas para niños y bebés, los productos alimenticios de tipo confitería, chocolate, cereales, los alimentos para animales en particular domésticos, los comprimidos, cápsulas o tabletas, los suplementos orales en forma seca y los suplementos orales en forma líquida.
- 20 [0126] El lisado de microorganismo de la invención se puede adicionalmente formular con los excipientes y componentes usuales para dichas composiciones orales o complementos alimentarios, a saber particularmente componentes grasos y/o acuosos, agentes humectantes, espesantes, conservantes, agentes de textura, de sabor y/o de revestimiento, antioxidantes, conservantes y colorantes usuales en el dominio de la alimentación.
- 25 [0127] Los agentes de formulación y excipientes para composición oral, y particularmente para complementos alimentarios, se conocen en este dominio y no constituyen aquí el objeto de una descripción detallada. Para la ingestión, numerosas formas de realización de composiciones orales y particularmente de complementos alimentarios son posibles.
- 30 Su formulación se realiza por los procedimientos usuales para producir grageas, cápsulas, geles, hidrogeles de liberación controlada, emulsiones, comprimidos, cápsulas.
- [0128] En particular, el lisado de microorganismo según la invención se puede incorporar en cualquier otra forma de complementos alimentarios o de alimentos enriquecidos, por ejemplo barritas energéticas, o polvos compactados o no.
- 35 Los polvos se pueden diluir en agua, en gaseosa, productos lácteos o derivados de la soja, o ser incorporados en barritas energéticas.
- [0129] Según una forma de realización particular, los microorganismos anexos considerados según la invención se pueden formular dentro de composiciones bajo una forma encapsulada de manera que mejore significativamente su duración de supervivencia.
- 40 En tal caso, la presencia de una cápsula puede en particular retrasar o evitar el deterioro del microorganismo a nivel del tracto gastrointestinal.
- 45 [0130] El procedimiento de tratamiento cosmético de la invención puede ser utilizado, particularmente administrando el lisado o las composiciones cosméticas y/o dermatológicas tales como se definen arriba, según la técnica de uso habitual de estas composiciones. A título ilustrativo, se puede proceder por aplicaciones de cremas, de geles, de sueros, de lociones, de leches desmaquillantes o de composiciones para después del sol sobre la piel por lo que se refiere a la aplicación tópica.
- 50 [0131] El procedimiento cosmético según la invención puede ser así utilizado por aplicación tópica, diaria por ejemplo, del lisado considerado según la invención.
- [0132] El procedimiento según la invención puede comprender una aplicación única.
- 55 Según otra forma de realización, la aplicación se repite por ejemplo 2 a 3 veces al día durante un día o más y habitualmente durante una duración prolongada de por lo menos 4, incluso 1 a 15 semanas.
- [0133] En la descripción y en los ejemplos siguientes, excepto indicación contraria, los porcentajes son los porcentajes en peso y las zonas de valores escritos en la forma "entre ... y ..." incluyen los límites inferior y superior precisados.
- 60 Los ingredientes son mezclados antes de su formación, en el orden y en condiciones fácilmente determinadas por el experto en la técnica.
- [0134] Además, se pueden considerar asociaciones de tratamiento con eventualmente formas orales o tópicas con el fin de completar o reforzar la actividad del lisado como se define por la invención.
- 65

[0135] Así, se podría imaginar un tratamiento por vía tópica con una composición que contiene el lisado de *Bifidobacterium* asociado a una composición por vía oral o tópica que contiene eventualmente otro microorganismo probiótico u otros probióticos en forma muerta, viva o semiactiva.

5 [0136] Los ejemplos a continuación se presentan a título ilustrativo y no limitativo del dominio de la invención.

EJEMPLOS

[0137]

10

Ejemplo 1: loción para la cara

Ingredientes	Cantidad (%)
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> *	5,00**
Antiinflamatorio	0,05
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,00
Conservante	0,30
Agua	Qsp 100
* se trata del lisado registrado bajo el nombre INCI Bifidat ferment Lysate, y utilizado en la forma de una formulación a 5 % en peso de activo.	
** cantidad expresada en producto total	

Ejemplo 2: gel para el cuidado de la cara

Ingredientes	Cantidad (%)
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> *	5,00**
Hidroxipropilcelulosa (Klucel H® vendido por la sociedad HERCULES)	1,00
Vitamina E	2,50
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,00
Conservante	0,30
Agua	Qsp 100
* se trata del lisado registrado bajo el nombre INCI Bifidat ferment Lysate, y utilizado en la forma de una formulación a 5 % en peso de activo.	
** cantidad expresada en producto total	

Ejemplo 3: leche para el cuidado de la cara

Ingredientes	Cantidad (%)
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> *	10. 00**
Estearato de glicerol	1,00
Alcohol cetilesteárico/alcohol cetilsteárico oxietilenado a 3 moles OE (Sinnovax AO® vendido por la sociedad HENKEL)	3,00
Alcohol cetílico	1,00
Dimeticona (DC 200 Fluid® vendido por la sociedad Dow Corning)	1,00
Aceite de vaselina	6,00
Miristato de isopropilo (Estol IPM 1514® vendido por la sociedad Unichema)	3,00
Glicerina	20,00
Conservante	0,30
Agua	Qsp 100
* se trata del lisado registrado bajo el nombre INCI Bifidat ferment Lysate, y utilizado en la forma de una formulación a 5 % en peso de activo.	
** cantidad expresada en producto total	

15

Ejemplo 4: crema para el cuidado de la cara

Ingredientes	Cantidad (%)
Araquidil behenil alcohol/araquidilglucósido	3,00
Isohexadecano	7,00
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> *	10. 00**
Glicerina	2,00
Extracto de <i>Vitreoscilla filiformis</i>	3,00
BHT	0,05
POB metilo	0,10

ES 2 586 453 T3

POB propilo	0,50
Agua	Qsp 100
* se trata del lisado registrado bajo el nombre INCI Bifidat ferment Lysate, y utilizado en la forma de una formulación a 5 % en peso de activo.	
** cantidad expresada en producto total	

Ejemplo 5: Gel para el cuidado cara

Ingredientes	Cantidad (%)
Extracto de <i>Vitreoscilla filiformis</i>	3,00
Lisado de <i>bifidobacterium longum</i> *	10. 00**
Antioxidante	0,05
Vitamina C	2,50
Antioxidante	0,50
Isopropanol	40,50
Conservante	0,30
Agua	Qsp 100
* se trata del lisado registrado bajo el nombre INCI Bifidat ferment Lysate, y utilizado en la forma de una formulación a 5 % en peso de activo.	
** cantidad expresada en producto total	

Ejemplo 6: resultados proteómicos

- 5 [0138] El producto testado es un lisado de *Bifidobacterium longum* en suspensión desintegrada (con ultrasonidos) en un medio acuoso débilmente ácido comercializado bajo el nombre Repair Complex CLR®.
- 10 [0139] El activo ha sido testado solo en un estudio aleatorizado en doble ciego.
- [0140] Sesenta y seis mujeres que presentan pieles secas han sido repartidas en dos grupos, placebo (n=33 grupo A), Repair Complex CLR® (n=33 grupo B).
Los tratamientos han sido aplicados tópicamente durante 58 días, el activo siendo formulado a 10 % de la formulación testada.
- 15 Esta fórmula soporte es una emulsión H/E desmineralizada Arlacel/myrj® que contiene 5 % Parleam, 15 % de ciclopentasiloxano, 3 % glicerina y 2 % vaselina.
- [0141] En la fórmula placebo, la ausencia de lisado se compensa por agua.
- 20 [0142] Los sujetos han sido evaluados a J1, J29, J43, y J57.
- [0143] La evolución de diferentes marcadores cutáneos ha sido estudiada por proteómica sobre las muestras de capa córnea aislada.
- 25 [0144] Una extracción se efectúa a nivel de la cara externa de la pierna a los tiempos J1, J29, J43 y J57 por decapado (*stripping*) de barniz con el fin de no retirar más que una parte de la capa córnea, sea como máximo 4 a 5 capas de capa córnea.
- 30 [0145] Una tela de nilón filtro 41 µm tipo NY41 Millipore se aplica sobre una zona previamente definida de la pierna izquierda.
Luego un barniz transparente de referencia 614254/T.D. que comprende: nitrocelulosa 6,86 g; isopropanol 2,94 g; resina alquilo hipoalergénico 7,35 g; acetil tributil citrato 7,7 g; acetato de etilo 75,15 g; se extiende con ayuda de un pincel (15 mm), luego se deja secar durante 15 min. La tela de nilón es a continuación recuperada con ayuda de unas pinzas Bruselas arrancando de un golpe seco el barniz decapado.
- 35 [0146] Los barnices decapados se conservan a -20 °C en plano en bolsitas de plástico.
- [0147] Estas muestras de piel (barniz decapado de capa córnea) han sido analizadas a continuación por proteómica a través de una técnica llamada de "marcación isobárica", para evaluar la expresión de diferentes proteínas.
- 40 [0148] Esta técnica llamada de "marcación isobárica" o iTRAQ se basa en la marcación de los péptidos tripticos con una serie de reactivos, llamados isobáricos porque poseen todos una masa molecular de 145 Da, y forman una conexión covalente con las aminas primarias del extremo amino-terminal de la cadena lateral de los residuos de lisina.
- 45 [0149] Los péptidos marcados se detectan por espectrometría de masa con la masa intrínseca del péptido + 145 Da, proveniente del reactivo.
En la etapa de fragmentación del péptido, la contribución de cada uno de los reactivos se aprecia por la liberación de

iones (fragmentos) que tienen masas diferentes específicas.

[0150] Tal método es precisamente descrito por Zieske (J. Exp. Bot., 2006,57 :1501) o Wiese et al. (Proteomics, 2007,7 :340).

5 [0151] Los resultados del análisis por proteómica diferencial muestran que el lisado de *Bifidobacterium longum* estimula la expresión de una parte de las proteínas de defensa antimicrobiana de la epidermis (RNasa 7, dermcidina, "Prolactin Inducible Protein", fragmentos de histona, ...) y ciertas proteasas implicadas en el fenómeno de descamación (KLK-7, KLK-5, catepsina L2, fragmentos de proteínas del corneodesmosoma).

10 [0152] La determinación de un estímulo de las proteínas anteriormente mencionadas es un índice de la disminución de la colonización por los microorganismos *Malassezia fufur* y *Propionibacterium acnes* responsables de los trastornos cutáneos asociados a la piel grasa y/o con tendencia grasa.

15 [0153] Así, tal disminución contribuye a restablecer una ecoflora equilibrada que tiene como consecuencia una disminución de los estados inflamatorios de la piel y una regulación de la seborrea. Por consiguiente, las imperfecciones se reducen, la tez se ilumina y se vuelve más homogénea, sin zonas de discromías, ni de sequedad.

20 [0154] Además, la presencia de proteasas, característica del fenómeno de descamación, permite tratar las zonas que presentan trastornos asociados a las zonas grasas sin provocar sequedad excesiva sobre estas zonas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso no terapéutico de una cantidad eficaz de un lisado obtenido por desintegración con ultrasonidos de un microorganismo de la especie *Bifidobacterium longum*, como activo, para tratar y/o prevenir las pieles grasas o con tendencia grasa y los trastornos cutáneos asociados.
- 10 2. Uso según la reivindicación precedente **caracterizado por el hecho de que** los trastornos cutáneos pueden ser imperfecciones de la piel grasa o con tendencia grasa,) y/o imperfecciones cutáneas de tipo piel mate, reluciente o alterada, discromía, rojeces, pieles rugosas con, en su caso, placas de pieles secas.
- 15 3. Uso de una cantidad eficaz de un lisado obtenido por desintegración con ultrasonidos de un microorganismo de la especie *Bifidobacterium longum*, como activo para la preparación de una composición destinada a regular la seborrea.
- 20 4. Uso de una cantidad eficaz de un lisado obtenido por desintegración con ultrasonidos de un microorganismo de la especie *Bifidobacterium longum*, para la preparación de una composición terapéutica destinada a prevenir y/o tratar las pieles grasas o con tendencia grasa y los trastornos cutáneos asociados.
- 25 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el cual dicho lisado comprende de 0,1 a 50 % en peso, en particular de 1 a 20 % en peso de materia(s) activa(s).
- 30 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual dicho lisado se utiliza con un microorganismo anexo, probiótico y/o una fracción de éste, distinto de dicho lisado.
- 35 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho lisado se utiliza por vía tópica.
- 40 8. Uso según la reivindicación precedente, **caracterizado por el hecho de que** dicho lisado se utiliza en una composición que se presenta en forma de una solución acuosa, hidroalcohólica o aceitosa, de una dispersión del tipo solución o dispersión del tipo loción o suero, de una emulsión de consistencia líquida o semilíquida del tipo leche, obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (H/E) o inversamente (E/H), o de una suspensión o emulsión de consistencia blanda, semisólida o sólida del tipo crema, de gel acuoso o anhidro, o incluso de una microemulsión, de microcápsulas, de micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.
- 45 9. Composición cosmética y/o dermatológica, útil para prevenir y/o tratar las pieles grasas o con tendencia grasa, que comprende en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una cantidad eficaz de un lisado obtenido por desintegración con ultrasonidos de un microorganismo de la especie *Bifidobacterium longum*, en asociación con al menos un activo antiseborreico.
- 50 10. Composición según la reivindicación precedente, en la cual el lisado es como se define en la reivindicación 5.
11. Procedimiento cosmético para prevenir y/o tratar la piel grasa o con tendencia grasa y los trastornos cutáneos asociados en un sujeto que comprende al menos la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un lisado obtenido por desintegración con ultrasonidos de un microorganismo de la especie *Bifidobacterium longum*.
12. Procedimiento según la reivindicación precedente, en el cual dicho lisado es como se define en la reivindicación 5.