

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 602**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/74** (2015.01)  
**A61K 36/815** (2006.01)  
**A61K 31/07** (2006.01)  
**A61K 31/715** (2006.01)  
**A61K 8/97** (2006.01)  
**A61K 8/99** (2006.01)  
**A61Q 5/00** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2010 PCT/IB2010/051034**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2010 WO10103472**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2010 E 10710670 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2405926**

54 Título: **Uso cosmético de un extracto de bayas de goji para tratar trastornos del cuero cabelludo**

30 Prioridad:

**11.03.2009 FR 0901148**  
**17.03.2009 FR 0951694**  
**24.04.2009 US 202989 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.01.2017**

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 2 596 602 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 un extracto de bayas de goji para tratar trastornos del cuero cabelludo

- 5 [0001] Aquí se describe un agente activo nuevo para la prevención y/o tratamiento de trastornos de cuero cabelludo, trastornos de cuero cabelludo especialmente estético, incluyendo trastornos de caspa del cuero cabelludo.
- [0002] La presente invención pretende proponer un agente activo nuevo para la prevención y/o tratamiento de trastornos del cuero cabelludo relacionados con la inflamación, especialmente trastornos del cuero cabelludo estéticos.  
10 En particular, la presente invención se refiere a trastornos de caspa relacionados con la inflamación del cuero cabelludo.
- [0003] La presente invención se refiere al campo de productos tópicos, de suplementos dietéticos o de alimentos funcionales destinados para el cuidado del cuero cabelludo.  
15
- [0004] El cuero cabelludo es una epidermis que sufre renovación continua, como el resto del tejido de la piel, y que es rico en glándulas sebáceas.
- [0005] Normalmente, el cuero cabelludo sufre renovación eliminando las células superficiales de la piel, sin que esta renovación se sienta ni se vea.  
20 Sin embargo, una renovación excesiva de las células de la capa córnea del cuero cabelludo, por varias cuestiones, puede llevar a la formación de acumulaciones grandes y gruesas de células que son visibles a simple vista, conocidas como "caspa".
- [0006] Condiciones de caspa son condiciones recurrentes, frecuentes, crónicas que suponen una dificultad social debido a su naturaleza claramente poco atractiva.  
25
- [0007] Varios factores pueden promover la aparición de caspa.  
30 Por ejemplo, se puede hacer mención del estrés, el periodo invernal, una falta de hidratación, o colonización de la piel o de los folículos pilosos por la levadura *Malassezia* sp.. Estos factores especialmente tienen la característica común de causar y/o promover una condición inflamatoria de la piel. Tal inflamación refuerza la aparición o incluso aumenta la presencia de caspa.
- [0008] Estas condiciones de caspa y/o condiciones inflamatorias del cuero cabelludo se reflejan por una degradación en la función de barrera de la epidermis.  
35 Lo que es más, estas condiciones pueden dar lugar a sensaciones de picor o prurito, conduciendo a comportamiento de rascado que amplifica el fenómeno de aparición de la caspa.
- [0009] Las condiciones de caspa del cuero cabelludo pueden ser de tipo graso o de tipo seco.  
40
- [0010] Las condiciones de caspa seca del cuero cabelludo son más frecuentemente manifestadas y se amplifican durante los trastornos de hidratación de la piel, y especialmente durante la sequedad sustancial de la epidermis del cuero cabelludo.  
45
- [0011] Además, el cuero cabelludo es rico en glándulas sebáceas.  
Ha sido observado que la hipersecreción de sebo, o seborrea, puede llevar a interrupciones, sensaciones de incomodidad, trastornos estéticos, o incluso a una condición de piel patológica.  
50 Así, la secreción excesiva de sebo promueve la aparición de una condición de caspa grasa en el cuero cabelludo o caspa grasa.  
Además, dicha caspa tiene una tendencia a ser más fácilmente prurítica.
- [0012] Condiciones de caspa generalmente responden a varios tratamientos antifúngicos locales o sistémicos.  
55 Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos solo es suspensoria y requiere adherencia rigurosa por parte del usuario (frecuencia suficiente de uso y tiempo de aplicación suficiente).
- [0013] Consecuentemente, muchos fallos surgen del uso de estos tratamientos y pueden normalmente ser atribuidos a los factores siguientes: seguimiento incorrecto del protocolo; frecuencia de uso no adherida al mismo; apariencia no cosmética del producto; irritación por la base de lavado; poca adherencia al tiempo de aplicación; lasitud.  
60
- [0014] Hay así todavía una necesidad de agentes activos nuevos capaces de ejercer una acción cosmética o terapéutica beneficiosa en las condiciones del cuero cabelludo.
- [0015] Hay también una necesidad de agentes activos nuevos capaces de ejercer una acción preventiva y/o de cuidado contra las condiciones de caspa relacionadas con la inflamación que es de larga duración.  
65

[0016] Hay también una necesidad de agentes activos nuevos para evitar y/o tratar condiciones inflamatorias del cuero cabelludo.

[0017] El objeto de la presente invención es cumplir con estas necesidades.

[0018] Así, según un primer sujeto, la invención se refiere al uso cosmético de una cantidad eficaz de un extracto de bayas de goji obtenido por extracción del fruto de la baya de goji de al menos una planta de la especie *Lycium barbarum* en un medio líquido conteniendo leche o proteínas de leche, en particular leche con bayas de goji, como un agente para evitar y/o tratar trastornos estéticos del cuero cabelludo, y donde el trastorno estético del cuero cabelludo es una condición de caspa relacionada con la inflamación del cuero cabelludo.

[0019] De forma imprevista, los inventores han observado que un extracto de bayas de goji obtenido por extracción del fruto de la baya de goji de al menos una planta de las especies *Lycium barbarum* en un medio líquido conteniendo leche o proteínas de leche, en particular leche con bayas de goji, permite reducir condiciones de caspa al actuar sobre la inflamación y sobre la función de barrera del cuero cabelludo.

[0020] El uso de tal extracto promueve una reducción en o incluso inhibe la expresión y la liberación de factores celulares inflamatorios, tales como citocinas o enzimas, así previniendo la degradación de los distintos elementos funcionales y estructurales de la piel.

[0021] Así, condiciones inflamatorias de reducción de la piel, y en particular del cuero cabelludo, hace posible reforzar las funciones de barrera de la piel, y mantener su equilibrio y su integridad.

[0022] El cuero cabelludo es por tanto menos irritado y pruriginoso, menos frágil y más hidratado, y las condiciones de caspa son reducidas.

[0023] Así, el uso de un extracto de bayas de goji según la invención, en particular de leche con bayas de goji, permite restaurar un cuero cabelludo normal, en homeostasis perfecta.

[0024] Según otra ventaja, un uso según la invención puede reducir y/o tratar el prurito del cuero cabelludo después de la presencia de metabolitos irritantes o inflamatorios resultantes de factores externos agresivos o intrínsecos tales como estrés, el periodo invernal, una deficiencia de hidratación o colonización de la piel o de los folículos pilosos por la levadura *Malassezia sp.*

[0025] Según otra ventaja, un uso según la invención puede promover la hidratación y el mantenimiento de la integridad del cuero cabelludo.

[0026] Aquí es descrito el uso cosmético de una cantidad eficaz de un extracto de bayas de goji como un agente para mejorar la comodidad del cuero cabelludo.

[0027] Aquí es también descrito el uso cosmético de una cantidad eficaz de un extracto de bayas de goji como un agente para la higiene y/o el cuidado del cuero cabelludo.

[0028] Aquí es también descrito el uso cosmético de una cantidad eficaz de un extracto de bayas de goji como un agente para conservar y/o reforzar la integridad de las funciones de barrera del cuero cabelludo.

[0029] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere al uso cosmético de una cantidad eficaz de un extracto de bayas de goji como un agente para evitar y/o tratar el prurito y/o la dermatitis seborreica del cuero cabelludo.

[0030] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a una cantidad eficaz de al menos un extracto de bayas de goji obtenida por extracción del fruto de baya de goji de al menos una planta de la especie *Lycium barbarum* en un medio líquido conteniendo leche o proteínas de leche, en particular de leche con bayas de goji, para usar en la prevención y/o el tratamiento de la inflamación del cuero cabelludo.

[0031] En particular, se ha descubierto que tal composición es eficaz para tratar condiciones secas o xerosis del cuero cabelludo, prurito del cuero cabelludo o dermatitis seborreica del cuero cabelludo.

[0032] Con motivo de la presente invención, el término "prevención" significa eliminar completamente o reducir parcialmente el riesgo de manifestación del fenómeno afectado, es decir, en el segundo caso, el riesgo permanece, pero a un grado inferior que antes del uso de la invención.

[0033] Un método de la invención es en particular ventajosamente usado en individuos que tienen una condición de caspa relacionada con la inflamación del cuero cabelludo.

[0034] Un uso conforme a la invención puede, además, comprender el uso de al menos una cantidad eficaz de al

menos un extracto de bayas de goji obtenido por extracción del fruto de la baya de goji de al menos una planta de la especie *Lycium barbarum* en un medio líquido conteniendo leche o proteínas de leche, en particular leche con bayas de goji, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico, en particular del género *Lactobacillus sp.*, y/o una fracción de la misma, y/o un metabolito de la misma.

5 [0035] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición cosmética y/o dermatológica que se usa para evitar y/o tratar una inflamación del cuero cabelludo, en particular condiciones de caspa relacionadas con la inflamación del cuero cabelludo, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una cantidad eficaz de al menos un extracto de bayas de goji obtenido por extracción del fruto de la baya de goji de al menos una planta de la especie *Lyceum barbarum* en un medio líquido conteniendo leche o proteínas de leche, en particular leche con bayas de goji, opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente activo elegido de un agente activo antiseborreico, un agente activo hidratante, un agente activo anticaspa, y sus mezclas derivadas, en particular como se describe de ahora en adelante.

15 [0036] Según una forma de realización variante, un uso según la invención se puede realizar por vía oral.

[0037] Según una forma de realización variante, un uso según la invención se puede realizar tópicamente.

20 [0038] Como se especifica de ahora en adelante, las composiciones usadas según la invención se formulan para ser compatibles con el método de administración seleccionado.

[0039] Un extracto de bayas de goji conforme a la invención puede estar en forma de una composición cosmética o dermatológica o farmacéutica.

25 [0040] Con motivo de la presente invención, el término "cantidad efectiva" se destina a significar una cantidad suficiente para obtener el efecto previsto.

#### Condiciones de la caspa

30 [0041] Como se ha indicado previamente, un cuero cabelludo que presenta sequedad excesiva o secreción de sebo excesiva puede mostrar una condición de caspa que, dependiendo del caso, se caracterizará por la presencia de copos de caspa secos o grasos, o incluso prurito y/o inflamación de la epidermis.

35 [0042] Condiciones de caspa seca reflejan una xerosis del cuero cabelludo, combinada, según sea apropiado, con una renovación excesivamente rápida de su capa córnea. Escamas de caspa seca son generalmente pequeñas y blancas o grises, y se esparcen sobre el cuero cabelludo y en la ropa, dando lugar a un efecto visual antiestético.

40 [0043] El picor asociado con la sequedad del cuero cabelludo puede llevar a eritema, prurito o incluso inflamación.

[0044] Condiciones de caspa grasa son una de las formas de dermatitis seborreica.

45 [0045] Los individuos que sufren de ello tienen un cuero cabelludo eritematoso cubierto con escamas amarillas grandes y grasas que se acumulan para formar paquetes.

Ellos tienen un cuero cabelludo prurítico, y frecuentemente tienen sensaciones ardientes en las áreas afectadas.

50 [0046] Durante condiciones de caspa del cuero cabelludo, la barrera de la piel es desequilibrada, su integridad y su hidratación son perjudicadas y su ecoflora es interrumpida.

La piel del cuero cabelludo es irritada y, prurítica, frágil, menos hidratada, y sensible a infección.

[0047] El uso de un extracto de bayas de goji conforme a la invención, en particular leche con bayas de goji, lleva a una reducción en la inflamación, para el restablecimiento de la hidratación y de la ecoflora y para una reducción en el prurito del cuero cabelludo.

55 La reducción en la inflamación y la reducción en el prurito suponen una reducción en las fases del rascado del cuero cabelludo y en la degradación de la función de barrera resultante de ello.

[0048] La piel es luego menos irritada y menos prurítica y la presencia de caspa es reducida, o incluso eliminada.

60 [0049] Los usos, métodos y composiciones según la invención así demuestran ser más particularmente eficaces en la inflamación del cuero cabelludo:

- para evitar y/o tratar trastornos relacionados con la inflamación del cuero cabelludo, trastornos estéticos especialmente relacionados con la inflamación del cuero cabelludo asociados con la sequedad excesiva, o incluso xerosis,
- para evitar y/o tratar trastornos relacionados con la inflamación del cuero cabelludo, trastornos estéticos especialmente relacionados con la inflamación del cuero cabelludo asociados con la excreción y/o secreción excesiva de sebo,

- para evitar y/o tratar trastornos relacionados con la inflamación, trastornos estéticos especialmente relacionados con la inflamación del cuero cabelludo, en particular una condición de caspa, si es seca o grasa, del cuero cabelludo,
- para mejorar la comodidad del cuero cabelludo,
- para mejorar la higiene y/o el cuidado del cuero cabelludo,
- para dar al cuero cabelludo una sensación de bienestar,
- para conservar y/o reforzar la integridad de las funciones de barrera del cuero cabelludo,
- para mantener y/o restaurar las propiedades biomecánicas del cuero cabelludo,
- para restablecer una ecoflora equilibrada del cuero cabelludo,
- para evitar y/o tratar el prurito y/o dermatitis seborreica del cuero cabelludo,
- para evitar y/o tratar condiciones inflamatorias del cuero cabelludo.

[0050] En particular, un extracto de bayas de goji según la invención puede ser más particularmente dedicado para evitar y/o tratar una condición de caspa relacionada con la inflamación del cuero cabelludo.

#### 15 Extracto de bayas de goji

[0051] Con motivo de la invención, el término "baya de goji" se destina para indicar las especies del género *Lycium* que son elegidas de *Lycium barbarum* y *Lycium chinense*, y preferiblemente la especie *Lycium barbarum*. Extractos de *L. barbarum* obtenidos por extracción con agua, etanol y/o acetato de etilo para usar en trastornos dermatológicos son conocidos de WO 2008/067315 y WO 87/03803.

[0052] El extracto de bayas de goji según la invención se obtiene por extracción del fruto de la baya de goji de al menos una planta de la especie *Lycium barbarum* en un medio líquido que contiene leche o proteínas de leche.

[0053] Un extracto de bayas de goji en cuestión según la invención contiene al menos los componentes bioactivos lipofílicos y/o hidrofílicos esenciales de la baya de goji. El término "bioactivo" denota moléculas o componentes que tienen una actividad biológica, especialmente en el cuero cabelludo y en particular con respecto a las condiciones de la caspa, cuando se administran por vía oral o tópica.

[0054] Según una forma de realización, los componentes bioactivos lipofílicos esenciales y/o hidrofílicos son preferiblemente elegidos de lípidos, alcaloides, proteínas, azúcares, glicoproteínas, polifenoles tales como flavonoides, vitaminas y minerales, o mezclas derivadas.

[0055] Carotenoides se pueden elegir de carotenos y xantófilas, tales como licopeno, caroteno, fitoflueno, fitoeno, cantaxantina, beta-criptoxantina, capsantina, luteína, y zeaxantina, ésteres de ácidos grasos de los mismos, o mezclas derivadas.

[0056] Las glicoproteínas son preferiblemente elegidas de arabinogalactanos, en particular de polisacáridos de *Lycium barbarum* y las macromoléculas que se pueden detectar por el reactivo beta-glucosil Yariv.

[0057] Los flavonoides son preferiblemente elegidos de flavonas tal como apigenina, luteolina o diosmetina, flavonoles tal como quercetina o miricetina, kaempferol, flavanonas, antocianidinas tal como pelargonidina o malvidina, o isoflavonas tal como genisteína o daidzenina, o mezclas derivadas.

[0058] Un extracto de bayas de goji en cuestión según la invención contiene al menos zeaxantina o un derivado y/o polisacárido de *Lycium barbarum* (LBP).

[0059] Polisacárido de *Lycium barbarum* (LBP) es un grupo de polisacáridos hidrosolubles de tipo proteína de arabinogalactano (AGP).

[0060] Por medio de derivado de zeaxantina, se puede mencionar particularmente ésteres y diésteres de zeaxantina, y más particularmente dipalmitato de zeaxantina.

[0061] Así, el fruto de la baya de goji naturalmente comprende un contenido de zeaxantina (incluyendo dipalmitato de zeaxantina y otros derivados de zeaxantina) que varían de 20 a 300 mg, y preferiblemente de 50 a 250 mg en peso, en particular de 100 a 200 mg en peso por 100 g de fruto.

[0062] El fruto de la baya de goji también contiene vitamina C o un análogo de la misma.

[0063] Por medio de análogo de vitamina C, se puede mencionar particularmente ascorbil glucósido, y, por ejemplo, ácido 2-O-(β-D-glucopiranosil)ascórbico.

[0064] Según una forma de realización, el extracto de bayas de goji usado según la invención contiene al menos dipalmitato de zeaxantina y polisacárido de *Lycium barbarum*.

[0065] Según una forma de realización, el extracto de bayas de goji usado según la invención contiene al menos dipalmitato de zeaxantina, polisacárido de *Lycium barbarum* (LBP) y ácido 2-O-(β-D-glucopiranosil)ascórbico.

[0066] En particular, este extracto puede ventajosamente contener hasta 0,30% en peso, por ejemplo de 0.01 a 0.30% en peso, en particular de 0,03% a 0,12% en peso, o incluso de 0,06% a 0,10% en peso de zeaxantina o derivados, incluyendo dipalmitato de zeaxantina y otros derivados de zeaxantina, con respecto a su peso total.

[0067] El extracto de bayas de goji es un extracto obtenido por extracción del fruto de la baya de goji de al menos una planta de la especie *Lycium barbarum*, dicho material habiendo sido obtenido por cultivo *in vitro* o *in vivo*.

[0068] Es posible usar, como solvente de extracción, un medio lácteo como se describe de ahora en adelante.

[0069] Según una forma de realización preferida de la invención, se usa un extracto que se puede preparar según uno de los métodos descritos en el documento WO 2005/092121.

[0070] Se usa un extracto de bayas de goji obtenido por extracción del fruto de la baya de goji de al menos una planta de la especie *Lycium barbarum* en un medio líquido conteniendo leche o proteínas de leche.

[0071] Según esta forma de realización, un extracto de leche con bayas de goji o leche con bayas de goji puede, en particular, ser obtenida mediante un método de preparación que incluye las etapas que consisten en la mezcla y trituración del fruto de la baya de goji entera en un medio líquido conteniendo leche o proteínas de leche, opcionalmente separando la fibra insoluble para obtener una suspensión acuosa, y opcionalmente secando la suspensión así aislada para obtener un polvo.

[0072] Cuando proceda, un paso de pasteurización se puede realizar en la suspensión acuosa obtenida después de la separación de la fibra insoluble, y antes de la etapa que consiste en el secado de la suspensión para obtener un polvo.

[0073] Los pasos de mezcla, trituración y separación de la fibra insoluble puede llevarse a cabo a temperatura ambiente y a presión atmosférica.

[0074] Tal método permite ventajosamente extraer los componentes bioactivos hidrofílicos y lipofílicos esenciales de la baya de goji, en particular como se ha definido anteriormente.

[0075] Tal extracto de leche puede también ser descrito como leche con bayas de goji.

[0076] La leche o las proteínas de leche adecuadas para la preparación de leche con bayas de goji, o extracto de leche con bayas de goji, puede ser de origen animal o vegetal, o ser una mezcla de la misma.

En particular, la leche puede ser leche de vaca, leche de llama, leche de búfala, leche de cabra, leche de oveja, o una leche vegetal tal como leche de soja, o una mezcla de las mismas.

El término "proteína de la leche" indica una fracción de proteína derivada de una o varias de las leches mencionadas anteriormente.

[0077] Ventajosamente, leche de vaca o leche de soja puede ser utilizada.

[0078] Aceites vegetales pueden opcionalmente ser añadidos a la leche

[0079] El fruto de la baya de goji puede mezclarse y triturarse en la leche o un líquido conteniendo proteínas de la leche, según una proporción en peso que varía de 1:1 a 1:1000, y preferiblemente de 1:5 a 1:50.

[0080] La mezcla y la trituración puede llevarse a cabo a una temperatura que varía de 1 a 95°C, preferiblemente de 20 a 80°C, y más particularmente de 40 a 80°C.

[0081] Después, la fibra insoluble puede ser al menos parcialmente eliminada para obtener una suspensión acuosa.

[0082] Preferiblemente, el extracto de leche con bayas de goji constituye una composición mezclable.

[0083] Según una forma de realización, el extracto de bayas de goji puede estar en forma de un polvo hidrodispersable.

Esta formulación de hecho permite aumentar la biodisponibilidad de la zeaxantina del extracto de bayas de goji.

[0084] El extracto de bayas de goji según la invención, y más particularmente la leche con bayas de goji, está presente en una cantidad eficaz para conferir, en las composiciones donde es formulada, las propiedades requeridas según la invención.

[0085] Así, las composiciones cosméticas o dermatológicas de la invención pueden comprender una cantidad, en

cuanto a sólidos, de extracto de bayas de goji que varía de 0.5% a 20% en peso, relativamente al peso total de la composición que lo comprende.

5 [0086] Por cuestiones obvias, esta cantidad de extracto de baya de goji puede variar en gran parte y puede depender en particular de la actividad deseada y/o del método de administración, es decir administración tópica u oral, seleccionada para la composición correspondiente.

10 [0087] Por ejemplo, el extracto de bayas de goji según la invención, y más particularmente la leche con bayas de goji, se puede usar en una cantidad, en cuanto a sólidos, que varían de 0,5% a 20% en peso, y en particular en una proporción de al menos 5% en peso, preferiblemente de al menos 10% en peso, relativamente al peso total de la composición según la invención que lo comprende, y más particularmente en aquellos destinados para administración oral.

15 [0088] Según una forma de realización variante de la invención, un extracto de bayas de goji de la invención puede ser ventajosamente combinado con al menos una cantidad eficaz de al menos un microorganismo, en particular microorganismo probiótico, de una fracción del mismo o de un metabolito del mismo.

#### Microorganismos

20 [0089] Según una forma de realización, un extracto de bayas de goji de la invención es ventajosamente usado en combinación con al menos un microorganismo probiótico, en particular un microorganismo probiótico de ácido láctico.

25 [0090] Con motivo de la presente invención, el término "microorganismo probiótico" se destina a significar un microorganismo vivo que, cuando se consume en la cantidad adecuada, tiene un efecto positivo en la salud de su huésped ("Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotic in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, October 6, 2001"), y que puede en particular mejorar el equilibrio microbiano intestinal.

30 [0091] Según una variante de la invención, este microorganismo se usa en una forma aislada, es decir no mezclada con uno o varios compuesto(s) que pueden estar asociados con éste en su medio de origen.

35 [0092] Para el objetivo de la invención, el término "metabolito" indica cualquier sustancia derivada del metabolismo de los microorganismos en cuestión según la invención y también teniendo eficacia en el tratamiento de cueros cabelludos grasos o secos.

40 [0093] Para el objetivo de la invención, el término "fracción" indica más particularmente un fragmento de dicho microorganismo, que tiene eficacia en el tratamiento de cueros cabelludos por analogía con dicho microorganismo entero.

45 [0094] Un microorganismo probiótico adecuado para la invención se puede elegir en particular de ascomicetos tales como *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Kluyveromyces*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Aspergillus* y *Penicillium*, y bacterias del género *bifidobacteria*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus* y *Lactobacillus*, y sus mezclas derivadas.

50 [0095] Un microorganismo probiótico de ácido láctico adecuado para la invención puede particularmente ser elegido de los microorganismos *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* y *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, una fracción de las mismas o un metabolito de las mismas, y sus mezclas derivadas.

55 [0096] Las especies más especialmente adecuadas son *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium adolescentis* y *Bifidobacterium longum*, una fracción de las mismas o un metabolito de las mismas, respectivamente depositadas según el tratado de Budapest con el Institut Pasteur ((28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) el 06/30/92, 01/12/99, 04/15/99 y 04/15/99 bajo las designaciones siguientes: CNCM I-1225, CNCM I-2116, CNCM I-2168 y CNCM I-2170, y *Bifidobacterium lactis* (Bb 12) (ATCC27536) o *Bifidobacterium longum* (BB536), una fracción de las mismas o un metabolito de las mismas.

60 La cepa *Bifidobacterium lactis* (ATCC27536) se puede obtener de Hansen (Chr. Hansen A/S, 10-12 Boege Alle, P.O. Box 407; DK-2970 Hoersholm, Dinamarca).

65 [0097] Según una forma de realización, un microorganismo probiótico adecuado para la invención puede en particular ser un microorganismo del género *Lactobacillus sp.*, una fracción de la misma o un metabolito de la misma.

[0098] Preferiblemente, un microorganismo del género *Lactobacillus sp.* que se adecua para la invención se puede elegir de las especies *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus casei*, una fracción de las mismas o un metabolito de las mismas, y sus mezclas derivadas.

5 [0099] Según una forma de realización preferida, un microorganismo probiótico adecuado para la invención puede ser de *Lactobacillus paracasei*, una fracción de la misma o un metabolito de la misma

10 [0100] Según una forma de realización aún más preferida, un microorganismo probiótico adecuado para la invención puede ser 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 de enero de 1999 bajo la designación CNCM I-2116, y/o una fracción de la misma y/o un metabolito de la misma.

15 [0101] Según una forma de realización variante, además de un primer microorganismo probiótico tal como se ha definido anteriormente, la invención puede comprender el uso de al menos una cantidad eficaz de al menos un segundo microorganismo, en particular de tipo probiótico, y/o una fracción de la misma y/o un metabolito de la misma, dicho segundo microorganismo siendo diferente a dicho primer microorganismo.

20 [0102] Este segundo microorganismo se puede elegir en particular de ascomicetos tal como *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Kluyveromyces*, *Torulaspota*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Aspergillus* y *Penicillium*, y bacterias del género *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y sus mezclas derivadas.

25 [0103] Como los ascomicetos que son más especialmente adecuados para la presente invención, se puede mencionar particularmente *Kluyveromyces lactis* y *Yarrowia lipolytica*, al igual que *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspota*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida* y *Pichia*.

30 [0104] Ejemplos específicos de probiótico segundo microorganismos adecuados para la invención son *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Lactobacillus acidophilus* (NCFB 1748); *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus casei* (Shirota), *Lactobacillus rhamnosus* (cepa GG), *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus delbrueckii* (subsp *bulgaricus*, *lactis*), *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus gallinarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus casei* subsp. *casei*, *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus* (*faecalis*, *faecium*), *Lactococcus lactis* (subsp *lactis* o *cremoris*), *Leuconostoc mesenteroides* subsp *dextranicum*, *Pediococcus acidilactici*, *Sporolactobacillus inulinus*, *Streptococcus salvarius* subsp. *thermophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus xylosus*, *Saccharomyces* (*cerevisiae* o demás *boulardii*), *Bacillus* (*cereus* var *toyo* o *subtilis*), *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*, *Escherichia coli* cepa *nissle* y *Propionibacterium freudenreichii*, y sus mezclas derivadas.

45 [0105] Más particularmente, pueden ser microorganismos probióticos derivados del grupo de bacterias del ácido láctico, tal como, en particular, *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium*.

[0106] Según una forma de realización, como segundo microorganismo, los siguientes géneros de levadura bacteriana son preferentemente usados:

- bacterias del ácido láctico: que producen ácido láctico por fermentación de azúcar. Dependiendo de su morfología, se dividen en dos grupos:
- 50 especies de *Lactobacillus*: *Lactobacillus acidophilus*, *amylovorus*, *casei*, *rhamnosus*, *brevis*, *crispatus*, *delbrueckii* (subsp *bulgaricus*, *lactis*), *fermentum*, *helveticus*, *gallinarum*, *gasseri*, *johnsonii*, *plantarum*, *reuteri*, *salivarius*, *alimentarius*, *curvatus*, *casei* subsp. *casei*, *sake*, y Cocci : *Enterococcus* (*faecalis*, *faecium*), *Lactococcus lactis* (subsp *lactis* o *cremoris*), *Leuconostoc mesenteroides* subsp *dextranicum*, *Pediococcus acidilactici*, *Sporolactobacillus inulinus*, *Streptococcus salvarius* subsp. *thermophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*,
- 55 *Staphylococcus xylosus*,
- especies de bifidobacteria o *Bifidobacterium*: *Bifidobacterium adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve*, *lactis*, *longum*, *infantis*, *pseudocatenulatum*,
- levaduras: *Saccharomyces* (*cerevisiae* o demás *boulardii*),
- las otras bacterias esporuladas: *Bacillacs* (*cereus* var *toyo* o *subtilis*), *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*,
- 60 *Escherichia coli* cepa *nissle*, *Propionibacterium freudenreichii*,
- y sus mezclas derivadas.

[0107] Más particularmente, el segundo microorganismo puede ser uno de los microorganismos probióticos propuestos arriba por medio de ejemplo específico de microorganismos probióticos para el primer organismo.

65 [0108] Un microorganismo de la invención se puede formular en una composición en una proporción de al menos

0,0001% (expresado por 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, relativamente al peso total de la composición.

- 5 [0109] En general, una composición según la invención, y en particular la destinada a ser administrada por vía oral, 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 soporte, o dosis equivalentes calculadas para microorganismos inactivos o muertos o para fracciones de microorganismos o para metabolitos producidos.
- 10 [0110] En el caso peculiar de las composiciones que deben ser administradas por vía oral, la concentración de cada microorganismo y/o fracción correspondiente y/o metabolito correspondiente se puede ajustar para corresponder a dosis (expresadas como microorganismo equivalente) que varía de  $5 \times 10^5$  a  $10^{13}$  CFU/d, y en particular de 108 a  $10^{11}$  CFU/d.
- 15 [0111] Una composición para aplicación tópica según la invención puede generalmente comprender de  $10^3$  a  $10^{12}$  cfu/g, en particular de  $10^5$  a  $10^{10}$  cfu/g, y más particularmente de  $10^7$  a  $10^9$  cfu/g de microorganismos.
- [0112] Cuando una composición comprende metabolitos, el contenido de metabolito en las composiciones corresponden sustancialmente al contenido capaz de ser producido por  $10^3$  a  $10^{15}$  cfu, en particular  $10^5$  a  $10^{15}$  cfu, y más particularmente  $10^7$  a  $10^{12}$  cfu de microorganismos vivos por gramo de soporte.
- 20 [0113] La expresión de la cantidad de metabolitos o de fracciones de un microorganismo en "cfu", o de microorganismos muertos, se dirige a la denotación de la cantidad de este microorganismo necesaria para la producción de dicha cantidad de metabolitos o de fracciones de microorganismos muertos.
- 25 [0114] El(los) microorganismo(s) se puede(n) incluir en una composición según la invención en forma, viva, semiactiva o inactivada, muerta.
- [0115] Éste (estos) también se puede(n) incluir en forma de fracciones de componentes celulares o en forma de metabolitos.
- 30 El(los) microorganismo(s), metabolito(s) o fracción(es) también se puede(n) introducir en forma de un polvo liofilizado, de un sobrenadante del cultivo y/o, cuando proceda, en una forma concentrada. I I
- [0116] En el caso peculiar de composiciones tópicas, puede ser ventajoso usar estos microorganismos en forma inactivada, o incluso muerta.
- 35 [0117] Una composición según la invención puede estar en cualquiera de las formas galénicas normalmente disponibles para el método de administración seleccionado.
- 40 [0118] El soporte puede ser de naturaleza diversa dependiendo del tipo de composición en cuestión.
- [0119] Más particularmente con respecto a las composiciones destinadas para administración tópica externa, estas pueden ser soluciones acuosas, acuosas-alcohólicas o aceitosas, soluciones o dispersiones de la loción o tipo suero, emulsiones con una consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (de aceite en agua) o viceversa (de agua en aceite), o suspensiones o emulsiones con una consistencia blanda, semi-sólida o sólida, del tipo crema, un gel acuoso o anhidro, microemulsiones, microcápsulas, micropartículas, o dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.
- 45 [0120] Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.
- 50 [0121] Estas composiciones pueden en particular constituir cremas de limpieza, protección, tratamiento o cuidado, lociones, geles o espumas para el cuidado de la piel, tales como lociones de limpieza o de desinfección, composiciones de baño o composiciones desodorantes.
- 55 [0122] Las composiciones según la invención también pueden consistir en preparaciones sólidas constituyendo jabones o barras de limpieza.
- [0123] Estas también se pueden usar para el cuero cabelludo en forma de soluciones, cremas, geles, emulsiones, o espumas, u otras en forma de composiciones de aerosol también con un propulsor presurizado.
- 60 [0124] Una composición tópica según la invención puede ventajosamente ser formulada en cualquier forma galénica adecuada para el cuidado del cabello, en particular en forma de una loción o champú, en particular una loción o champú anticaspa, un acondicionador, una loción de cuidado del cabello, una laca, crema o gel de peinado, una loción fijadora, una loción de tratamiento, una composición de tinte (en particular un tinte de oxidación)
- 65 opcionalmente en forma de un champú de coloración, una loción de reestructuración de cabello, una composición para permanente, una loción o gel anticaída, un champú antiparasitario, un champú de tratamiento, en particular un

champú antiseborreico, o una loción desenredante.

[0125] Cuando la composición de la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar de 5% a 80% en peso, y preferiblemente de 10% a 50% en peso, relativamente al peso total de la composición.

Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes usados en la composición en la forma de emulsión son elegidos de aquellos usados de forma convencional en el campo de la cosmética y/o dermatológico.

El emulsionante y el coemulsionante pueden estar presentes, en la composición, en una proporción que varía de 0.3% a 30% en peso, y preferiblemente de 0.5% a 20% en peso, relativamente al peso total de la composición.

[0126] Cuando la composición de la invención es una solución o gel aceitoso, la fase grasa puede representar más del 90% del peso total de la composición.

[0127] De una manera conocida, las formas galénicas dedicadas para administración tópica también pueden contener adyuvantes que son habituales en el campo cosmético, farmacéutico y/o dermatológico, tales como agentes gelificantes hidrofílicos o lipofílicos, agentes activos hidrofílicos o lipofílicos, conservantes, antioxidantes, solventes, fragancias, productos de relleno, pantallas, absorbentes de olores y tintes.

Las cantidades de estos varios adyuvantes son aquellos usados de forma convencional en el campo en cuestión, y por ejemplo de 0,01% a 20% del peso total de la composición.

Dependiendo de su naturaleza, estos adyuvantes se pueden introducir en la fase grasa y/o en la fase acuosa.

[0128] Como grasas que se pueden usar en la invención, se pueden mencionar aceites minerales, por ejemplo poliisobuteno hidrogenado y jalea de petróleo líquida, aceites vegetales, por ejemplo una fracción líquida de manteca de karité, aceite de girasol y aceite de grano de albaricoque, aceites animales, por ejemplo perhidrosqualeno, aceites sintéticos, en particular aceite purcellin, miristato de isopropilo y palmitato de etilhexilo, ácidos grasos insaturados y aceites de fluoro, por ejemplo perfluoropoliéteres.

También se pueden usar alcoholes grasos, ácidos grasos, por ejemplo ácido esteárico, y por ejemplo ceras, en particular cera de parafina, cera carnauba y cera de abejas.

También se pueden usar compuestos de silicona tales como aceites de silicona y, por ejemplo, ciclometicona y dimeticona, y ceras de silicona, resinas y gomas.

[0129] Como emulsionantes que se pueden usar en la invención, se pueden mencionar, por ejemplo, gliceril estearato, polisorbato 60, la mezcla de cetilestearil alcohol/cetilestearil alcohol oxietileno comprendiendo 33 mol de óxido de etileno, vendido bajo el nombre Sinnowax AO® por la compañía Henkel, la mezcla de PEG-6/PEG-32/glicol estearato vendido bajo el nombre Tefose® 63 por la compañía Gattefosse, PPG-3 miristil éter, emulsionantes de silicona tales como cetil dimeticona copoliol y monoestearato o tristearato de sorbitan, PEG-40 estearato, y (20 OE) sorbitan II monoestearato oxietileno.

[0130] Como solventes que se pueden usar en la invención, se puede mencionar alcoholes bajos, en particular etanol e isopropanol, y propilenglicol.

[0131] La composición de la invención puede también ventajosamente contener un agua de manantial y/o mineral, en particular elegida de agua Vittel, aguas de la cuenca de Vichy y agua de La Roche Posay.

[0132] Como agentes gelificantes hidrofílicos, se pueden mencionar polímeros carboxílicos tales como carbómero, copolímeros acrílicos tales como copolímeros de acrilato/alquil acrilato, poliacrilamidas, y en particular la mezcla de poliacrilamida, C13-14-isoparafina y laureth-7 vendido bajo el nombre Sepigel 305® por la compañía SEPPIC, polisacáridos, por ejemplo derivados químicos de la celulosa, tales como hidroxialquilcelulosas, y en particular hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa, gomas naturales tal como goma guar, goma de algarrobo y goma xantana, y arcillas.

[0133] Como agentes gelificantes lipofílicos, se puede mencionar arcillas modificadas tales como bentonas, sales metálicas de ácidos grasos, tales como estearatos de aluminio, y sílice hidrofóbica, o demás etilcelulosa y polietileno.

[0134] En el caso de un uso oral conforme a la invención, el uso de un soporte ingerible es preferido.

[0135] El soporte ingerible puede ser de naturaleza diversa dependiendo del tipo de composición en cuestión.

[0136] Comprimidos o pastillas, suplementos orales en forma seca y suplementos orales en forma líquida son así en particular adecuados como soportes alimenticios o farmacéuticos.

[0137] Pueden, por ejemplo, ser suplementos dietéticos, cuya formulación puede llevarse a cabo por los métodos usuales para producir, en particular, píldoras, cápsulas de gel, geles, emulsiones, comprimidos, cápsulas e hidrogeles para liberación controlada.

[0138] En particular, un extracto de bayas de goji según la invención se puede incorporar en cualquiera de las otras

formas de suplementos dietéticos o de alimentos enriquecidos, por ejemplo barras alimenticias o polvos compactados o no compactados.

Los polvos se pueden diluir en agua, soda, productos lácteos o derivados de soja, o ser incorporados en barras alimenticias.

5 [0139] Un extracto de bayas de goji de la invención puede, además, formularse con los excipientes usuales y componentes para este tipo de composiciones orales o suplementos dietéticos, es decir, en particular, componentes grasos y/o acuosos, agentes humectantes, espesantes, conservantes, texturizantes, aromatizantes y/o de recubrimiento, antioxidantes y colorantes que son habituales en el sector alimentario.

10 [0140] Los agentes de formulación y excipientes para composiciones orales, y en particular para suplementos dietéticos, se conocen en este campo y no son el objeto de una descripción detallada aquí.

15 [0141] Los siguientes son particularmente adecuados como soportes alimenticios o farmacéuticos: 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 infantiles y para lactantes, productos alimenticios del tipo de confitería, chocolate o cereal, piensos 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.

20 [0142] Sin tener en cuenta el método de administración en cuestión, la cantidad eficaz de extracto de bayas de goji de la invención también puede ser ventajosamente combinada con al menos otro agente activo.

25 [0143] Así, una composición tópica u oral o una combinación según la invención también puede contener al menos un agente activo elegido de un agente activo antiseborreico, un agente activo de hidratación, un agente activo anticaspa y/o mezclas derivadas.

[0144] Tal formulación ventajosamente permite amplificar los efectos beneficiosos de un extracto de bayas de goji de la invención.

30 [0145] El término "agente activo antiseborreico" se destina a significar un compuesto capaz de regular la actividad de las glándulas sebáceas.

35 [0146] Un agente activo antiseborreico adecuado para la invención puede en particular ser elegido de ácido retinoico, peróxido de benzoilo, azufre, vitamina B6 (o piridoxina), cloruro de selenio, hinojo marino; 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 compañía 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 Cuivridone® de Solabia; extractos de plantas de la especie *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 compañía Maruzen; extractos de ulmaria (*Spirea ulmaria*), tal como el producto vendido bajo el nombre Sebonormine® por la compañía Silab; extractos del alga *Laminaria saccharina* tal como el producto vendido bajo el nombre Phlorogine® por la compañía Biotechmarine; mezclas de extractos de raíces de pimpinela menor (*Sanguisorba officinalis/Poterium officinale*), de rizomas jengibre (*Zingiber officinalis*) y de corteza de canela (*Cinnamomum cassia*), tal como el producto vendido bajo el nombre Sebustop® por la compañía Solabia; extractos de linaza, tal como el producto vendido bajo el nombre Linumine® por la compañía Lucas Meyer; extractos de Phellodendron tal es como aquellos vendidos bajo el nombre Phellodendron extract BG® por la compañía Maruzen o Oubaku liquid B por la compañía Ichimaru Pharcos; mezclas de aceite de argán, de extracto de *Serenoa serrulata* (saw palmetto) y de extracto de semilla de sésamo, tal como el producto vendido bajo el nombre Regu SEB® por la compañía Pentapharm; mezclas de extractos de *Epilobium hirsutum*, de *Terminalia chebula*, de capuchina y de zinc biodisponible (microalgas), tal como el producto vendido bajo el nombre Seborilys® por la compañía Green Tech; extractos de *Pygeum africanum*, tal como el producto vendido bajo el nombre Pygeum africanum sterolic lipid extract® por la compañía Euromed; extractos de *Serenoa serrulata*, tales como los vendidos bajo el nombre Viapure Sabal® por la compañía Actives International, o aquellos vendidos por la compañía Euromed; mezclas de extractos de plántago, de *Berberis aquifolium* y de salicilato de sodio, tal como el producto vendido bajo el nombre Seboclear® por la compañía Rahn; extracto de clavo de olor, tal como el producto vendido bajo el nombre Clove extract Powder® por la compañía Maruzen; aceite de argán, tal como el producto vendido bajo el nombre Lipofructyl® por Laboratoires Serobiologiques; filtrados de proteína láctica, tal como el producto vendido bajo el nombre Normaseb® por la compañía Sederma; extractos del alga *Laminaria*, tal como el producto vendido bajo el nombre Laminarghane® por la compañía Biotechmarine; oligosacáridos del alga *Laminaria digitata*, tal como el producto vendido bajo el nombre Phycosaccharide AC® por la compañía Codif; extractos de azúcar de caña, tal como el producto vendido bajo el nombre Policosanol® por la compañía Sabinsa; petróleo de esquisto sulfonatado, tal como el producto vendido bajo el nombre Ichthyol Pale® por la compañía Ichthyol; extractos de ulmaria europea (*Spirea ulmaria*), tal como el producto vendido bajo el nombre Cytobiol® Ulmaire por la compañía Libiol; ácido sebácico, en particular vendido en forma de un gel de poliácido de sodio bajo

el nombre Sebosoft® por la compañía Sederma; glucomananos extraídos de tubérculo de konjac y modificados con cadenas de alquilsulfonato, tal como el producto vendido bajo el nombre Biopol Beta® por la compañía Arch Chemical; extractos de Sophora angustifolia, tal como los vendidos bajo el nombre Sophora powder® o Sophora extract® por la compañía Bioland; extractos de corteza de quina succirubra, tal como el producto vendido bajo el nombre Red bark HS® por la compañía Alban Muller; extractos de Quillaja saponaria, tal como el producto vendido bajo el nombre Panama wood HS® por la compañía Alban Muller; glicina injertada sobre una cadena undecilénica, tal como el producto vendido bajo el nombre Lipacide UG OR® por la compañía SEPPIC; la mezcla de ácido oleanólico y de ácido nordihidroguayarático, tal como el producto vendido en forma de un gel bajo el nombre AC.Net® por la compañía Sederma; ácido ftalimidoperoxihexanoico; tri (C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub>)alquil citrato vendido bajo el nombre Cosmacol® ECI por la compañía Sasol; tri(C<sub>14</sub>-C<sub>15</sub>)alquil citrato vendido bajo el nombre Cosmacol® ECL por la compañía Sasol; ácido 10-hidroxidecanoico, y en particular mezclas de ácido 10-hidroxidecanoico, de ácido sebácico y de 1,10-decanodiol, tal como el producto vendido bajo el nombre Acnacidol® BG por la compañía Vincience; y sus mezclas derivadas.

[0147] El agente activo antiseborreico está, por ejemplo, presente en un contenido que varía de 0.1% a 10% en peso, preferiblemente de 0.1% a 5% en peso, y preferentemente de 0.5% a 3% en peso, relativamente al peso total de la composición.

[0148] El término "agente activo anticaspa" se destina a significar un compuesto capaz de prevenir la aparición de copos de caspa, reduciendo su número y/o haciéndolos desaparecer completamente.

[0149] Un agente activo anticaspa adecuado para la invención puede en particular ser elegido de:

- sales de piridinetiona, en particular calcio, magnesio, bario, estroncio, zinc, cadmio, estaño y sales de zirconio. La sal de zinc de piridinetiona es particularmente preferida.

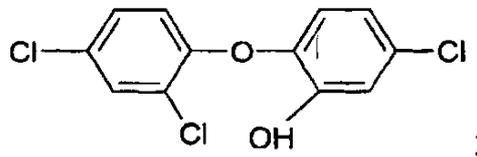
La sal de zinc de piridinetiona es en particular vendida bajo el nombre omadina de zinc por la compañía Olin;

- trihalocarbamidas de fórmula:



- donde Z representa un átomo de halógeno, tal como cloro, o un grupo de trihalo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo tal como CF<sub>3</sub>;

- triclosano representado por la fórmula:



- compuestos de azol tal como climbazol, cetoconazol, clotrinazol, econazol, isoconazol y miconazol;
- polímeros antifungicidas tal como anfotericina B o nistatina;
- sulfuros de selenio, en particular aquellos de fórmula S<sub>x</sub> Se<sub>8-x</sub>, x variando de 1 a 7;
- azufre en sus distintas formas, sulfuro de cadmio, alantoina, alquitrán de hulla o alquitrán de madera y derivados de los mismos, en particular aceite de enebro, ácido salicílico, ácido undecilénico, ácido fumárico y alilaminas tal como terbinafina.

[0150] Por medio de ejemplos preferidos de agentes anticaspa, se puede mencionar particularmente piritona de zinc, ácido salicílico y bisulfuro de selenio, y sus mezclas derivadas

[0151] Una composición según la invención ventajosamente comprende de 0.001% a 10% en peso de agente(s) anticaspa, preferiblemente de 0.1% a 5% en peso, aún más preferiblemente de 0.2% a 2% en peso, relativamente al peso total de la composición.

[0152] Un agente activo de hidratación es un agente activo capaz de reducir el estado de sequedad de una epidermis.

[0153] El término "agente activo hidratante" se destina a significar:

- bien un compuesto que actúa en la función de barrera, con el propósito de mantener la hidratación de la capa córnea, o un compuesto oclusivo.

Se pueden mencionar ceramidas, compuestos basados en esfingoides, lecitinas, glicoesfingolípidos, fosfolípidos, colesterol y sus derivados, fitosteroles (estigmasterol, β-sitosterol, campesterol), ácidos grasos esenciales, diacilglicerol de 1,2,4-cromanona, triterpenos pentacíclicos, jalea de petróleo y lanolina;

- o un compuesto que aumenta directamente el contenido de agua de la capa córnea, tal como urea y sus derivados, trealosa y sus derivados, ácido hialurónico y sus derivados, glicerol, pentanodiol, pidolatos, serina, xilitol, ácido láctico y lactato sódico, glicerilo poliacrilato, ectoina y sus derivados, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos, carbonatos cíclicos, ácido N-lauroilpirrolidonecarboxílico y N-α-benzoil-L-arginina;

• o un compuesto que activa las glándulas sebáceas, tales como derivados esteroidales (incluyendo DHEA), y vitamina D y sus derivados.

5 [0154] Estos compuestos pueden representar de 0.001% a 30%, y preferiblemente de 0,01% a 20%, del peso total de la composición según la invención.

[0155] A modo de ilustración de los derivados de urea, se pueden mencionar más particularmente derivados de hidroxialquilurea, y en particular aquellos descritos en el documento FR 2 877 222.

10 [0156] Las composiciones tópicas u orales, o combinaciones, según la invención también pueden contener, como agente activo adicional, un agente activo en particular destinado para reforzar la barrera cutánea.

15 [0157] Por medio de agentes activos que pueden ser usados, se pueden mencionar vitaminas A, B3, B5, B6, B8, C, D, E, o PP, compuestos curcuminoides, carotenoides, polifenol e inorgánicos, azúcares, aminoácidos, aminoácidos que contienen azufre, ácidos grasos poliinsaturados 3 y 6, taurina y fitosteroles.

20 [0158] En particular, se puede usar un complejo antioxidante que comprende flavonoides tales como catequinas, ubiquinonas, extractos de café que contienen polifenoles y/o diterpenos, extractos de achicoria, extractos de ginkgo biloba, extractos de uva rica en proantocianidina, extractos de capsicum, extractos de semilla de soja, otras fuentes de flavonoides teniendo propiedades antioxidantes, ácidos grasos, prebióticos taurina, resveratrol, aminoácidos de selenio, y precursores de glutatona.

[0159] Entre los flavonoides, catequinas y OPCs (proantocianidinas oligoméricas) son preferiblemente elegidas.

25 [0160] Al menos un prebiótico o una mezcla de prebióticos también pueden ser implicados. Más particularmente, estos prebióticos se pueden elegir de oligosacáridos, producidos de glucosa, galactosa, xilosa, maltosa, sacarosa, lactosa, almidón, xilano, hemicelulosa, inulina, gomas de tipo acacia, por ejemplo, o una mezcla de los mismos.

30 Más particularmente, el oligosacárido comprende al menos un fructooligosacárido.

Más particularmente, este prebiótico puede comprender una mezcla de fructooligosacárido e inulina.

35 [0161] En las formas galénicas tópicas, se puede usar más particularmente, como agentes activos hidrofílicos, de proteínas o hidrosilatos de proteínas, aminoácidos, polioles, en particular C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub> polioles tal como glicerol, sorbitol, butilenglicol y polietilenglicol, urea, alantoína, azúcares y derivados de azúcar, vitaminas hidrosolubles, almidón, extractos bacterianos o extractos vegetales tal como aloe vera.

40 [0162] 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, fitoesteroles, escualenos, ceras, terpenos).

[0163] Como agentes activos que también pueden ser combinados con el extracto de bayas de goji de la invención en una formulación galénica oral, cualquier ingrediente comúnmente usado y/o permitido también puede ser considerado.

45 [0164] A modo de ilustración, se puede mencionar vitaminas, minerales, lípidos esenciales, oligoelementos, polifenoles, flavonoides, fitoestrógenos, antioxidantes tales como ácido lipoico y coenzima Q10, carotenoides, prebióticos proteínas y aminoácidos, monosacáridos y polisacáridos, azúcares de amino, fitosteroles y alcoholes triterpénicos de origen vegetal.

50 [0165] Esto puede implicar, en particular, vitaminas A, C, D, E y PP y vitaminas de grupo B.

Entre los carotenoides, beta-caroteno, licopeno, luteína, zeaxantina y astaxantina son preferiblemente elegidos.

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

55 Entre los compuestos de polifenol, polifenoles de uva, de té, de aceituna, de cacao, de café, de manzana, de mora, de saúco, de fresa, de arándano y de cebolla son también en particular seleccionados.

Preferiblemente, entre los fitoestrógenos, isoflavonas en la forma libre o glicosilada son seleccionadas, tal como genisteína, daidzeína, gliciteína o alternativamente lignanos, en particular aquellos de lino y de Schizandra chinensis.

60 Los aminoácidos o los péptidos y las proteínas que los contienen, tal como taurina, treonina, cisteína, triptófano, metionina o carnitina.

Los lípidos preferiblemente pertenecen al grupo de aceites que contienen ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados tal como ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido estearidónico, ácidos grasos omega-3 de pescado de cadena larga tal como EPA y DHA, ácidos grasos conjugados derivados de plantas o animales, tal como CLAs (ácidos linoleicos conjugados) o ácido petroselénico derivado de aceite de cilantro.

65

[0166] Así, en particular cuando un extracto de bayas de goji de la invención se destina para administración oral, también se puede combinar con al menos un agente activo nutricional elegido de licopeno, vitamina C, vitamina E y compuestos de polifenol.

5 [0167] Un extracto de bayas de goji de la invención o una combinación según la invención también se puede combinar con otros agentes activos nutricionales elegidos de:

• agentes activos nutricionales anti-envejecimiento, tales como antioxidantes alimenticios, nutrientes con propiedades de depuración de radicales libres y cofactores de enzimas endógenas antioxidantes, vitaminas A, C y E, carotenoides, xantófilas, isoflavonas, minerales determinados tales como zinc, cobre, magnesio, selenio, ácido lipoico, coenzima Q10, superóxido-dismutasa (SOD) o taurina.

10 Entre los agentes activos anti-envejecimiento, se pueden mencionar particularmente las fracciones no saponificables extraídas de lípidos de origen vegetal, aloe vera, colágeno marino nativo o hidrolizado, aceites vegetales o marinos ricos en ácidos grasos omega-3 y omega-6 (incluyendo ácido gamma-linolénico),

15 • agentes activos nutricionales fotoprotectores tal como: antioxidantes y depuradores de radicales libres: vitaminas A, C y E, carotenoides, xantófilas, minerales determinados tales como zinc, cobre, magnesio, selenio, coenzima Q10, superóxido-dismutasa (SOD),

• ingredientes nutricionales con la hidratación o demás propiedades inmunomoduladoras, tal como extracto de *Polypodium leucotomos*, y aceites vegetales o marinos ricos en ácidos grasos omega-3 y omega-6, incluyendo ácido gamma-linolénico.

20 [0168] Un uso cosmético de la invención se puede implementar en particular por la administración de las composiciones cosméticas y/o dermatológicas o combinaciones tal como se ha definido anteriormente, según la técnica habitual para usar estas composiciones.

25 Por ejemplo: aplicaciones de cremas, geles, sueros, lociones, leches para eliminar maquillaje o composición para después del sol al material de queratina como la piel o cabello seco, aplicación de una loción capilar para cabello húmedo o de champús, en cuanto a aplicación tópica.

[0169] Un uso cosmético según la invención puede así ser implementado por administración tópica, por ejemplo a diario, de una composición en cuestión según la invención.

30 [0170] Un uso cosmético según la invención puede comprender una administración única.

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

35 [0171] En la descripción y en los ejemplos que siguen, 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.

40 [0172] Los ingredientes son mezclados, antes de ser formulados, en el orden y bajo condiciones que pueden ser fácilmente determinados por expertos en la técnica.

45 [0173] El contenido y la naturaleza de los ingredientes usados en las composiciones de la invención se ajustan por los expertos en la técnica de tal manera que no afecten sustancialmente las propiedades requeridas para las composiciones de la invención.

## FIGURAS

[0174]

50 La Figura 1: ilustra la inhibición, con leche con bayas de goji (Lacto-Wolfberry, LWB), de la producción de IL-6 inducida por LPS en la línea celular de macrófagos murinos (células RAW).

La Figura 2: ilustra la inhibición, con leche con bayas de goji (LWB), de la activación de NF-KB inducido por LPS en la línea celular epitelial intestinal humana (HT-29 de forma estable transfectada con un gen reportero NF-KB).

55 La Figura 3: ilustra la pérdida de peso corporal después de la administración de TNBS (ácido trinitrobenzenosulfónico), (media +/- SEM).

La Figura 4: ilustra la evaluación de la apariencia macroscópica.

Gráfico derecho: media +/- SEM; gráfico izquierdo: valores individuales y medios.

La Figura 5: ilustra la evaluación de la apariencia histológica.

Gráfico derecho: media +/- SEM; gráfico izquierdo: valores individuales y medios.

60 La Figura 6: ilustra la proporción de COX-2 relativa a la proteína (actina) de referencia.

Gráfico derecho: media +/- SEM; gráfico izquierdo: valores individuales y medios.

La Figura 7: ilustra la expresión de pSTAT3.

Gráfico derecho: media +/- SEM; gráfico izquierdo: valores individuales y medios.

65 La Figura 8: ilustra la expresión de genes proinflamatorios, tal como TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , y de proteínas tal como KC, en un modelo murino de inflamación intestinal aguda con o sin suplementación de leche con bayas de goji (LWB).

La Figura 9: ilustra la expresión de genes antioxidantes tal como GPX-1, CAT1 y SOD2 en un modelo murino de

inflamación intestinal aguda con o sin suplementación de leche con bayas de goji (LWB).

La Figura 10: ilustra la capacidad antioxidante.

Gráfico derecho: media +/-SEM; gráfico izquierdo: valores individuales y medios.

5 La Figura 11: ilustra la expresión del gen que codifica TNF- $\alpha$  en el hígado de ratones envejecidos que han recibido un suplemento dietético con base de leche con bayas de goji (LWB), comparado con los niveles observados en el hígado de ratones envejecidos normales (H20) y de ratones adultos (CTRL).

[0175] Los ejemplos de ahora en adelante se dan a modo de ilustración que no limita el campo de la invención.

10 **EJEMPLOS**

**Ejemplo 1**

*Preparación de un extracto de leche de bayas de goji o leche con bayas de goji*

15 [0176] Un extracto de leche con bayas de goji es obtenido a partir del fruto de la baya de goji de la provincia de Ningxia en China.

20 [0177] Los frutos enteros preferiblemente usados para la invención contienen al menos 110 mg, y preferiblemente 150 mg, de zeaxantina con respecto a 100 g de fruto. Este extracto se puede preparar según uno de los métodos descritos en el ejemplo 1 o 4 del documento WO 2005/092121.

25 [0178] La leche con bayas de goji así obtenida contiene aproximadamente 53% de fruto de la baya de goji, 30% de leche desnatada y 17% de maltodextrina o aproximadamente 64% de fruto de la baya de goji y 36% de leche desnatada.

[0179] El extracto así obtenido se usa en la formulación especificada de ahora en adelante.

30 **Ejemplo 2**

*Cápsula*

[0180]

35

	mg/cápsula
Leche con bayas de goji (correspondiente a 10,66 $\mu$ g de zeaxantina)	13.7
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST 11 (CNCM I-2116)	10 <sup>10</sup> cfu
Glicerol	150
Estearato de magnesio	0,02
Aroma Natural	qs

[0181] Una a tres cápsulas se pueden tomar al día.

40 **Ejemplo 3**

**Reactivos**

45 [0182] Leche con bayas de goji (LWB) en polvo originada de lote de prueba No. WB03A1506H producida en el NRC (Nestlé Research Center; Lausanne) como se describe arriba y un polvo de extracto de bayas de goji (lote No. WB03A1506H) fueron proporcionados por J. Wang (FS, Lipids & Bioactives).

[0183] Lipopolisacárido (LPS) de serotipo 055:B5 de *E. coli* fue comprado a Sigma (St. Louis, Missouri).

Leche materna (MM) humana fue recogida de varias donantes en buena salud, 20 días posparto, con el permiso de un comité de ética.

50 La hemocianina de lapa californiana (KLH) proviene de Sigma.

**Cultivo celular**

55 [0184] La línea celular de monocito/macrófago de ratón RAW 264.7 (TIB-71 de ATCC, Manassas, Virginia, EE.UU) fue mantenida en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Amimed, Bioconcept, Allschwill, Suiza) suplementado con 10% FCS inactivado por calor (Amimed) y 1% de penicilina/estreptomycin (Invitrogen, Paisley, UK) a 37°C en una incubadora de CO<sub>2</sub>/aire al 5%.

[0185] Las células fueron transferidas usando tripsina/EDTA (Sigma, St-Louis, Missouri, USA).

Las células del clon 34 de la línea celular de adenocarcinoma colónico humano HT-29 (es decir células HT-29 transfectadas de forma estable con un gen reportero NF-KB) fueron mantenidas en un DMEM (Bioconcept, Allschwill, Suiza) con un contenido de glucosa alto (4.5 g/l) conteniendo 1% de l-glutamina estable y suplementado con 10% de FCS inactivado por calor (una hora a 56°C), 1% de penicilina/estreptomicina (Sigma, St Louis, Missouri), 500 µg/ml de G418 (Invitrogen) y 100 µg/ml de Normocin (Invitrogen) a 37°C en una incubadora de CO<sub>2</sub>/aire al 5%. El medio de cultivo fue cambiado cada dos días hasta que las monocapas celulares alcanzaron ~ 90% de confluencia.

Las células fueron subcultivadas (Sigma) usando tripsina/EDTA.

#### Cuantificación de la expresión de IL-6 inducida por LPS

[0186] Las células RAW 264.7 fueron sembradas en una proporción de 10<sup>4</sup> células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo plano (Nunc, Roskilde, Dinamarca) en un medio de cultivo normal a 37°C I en una incubadora de CO<sub>2</sub>/aire al 5%.

[0187] Después de tres días de cultivo (es decir las células alcanzando ~ 80% de confluencia), las células fueron opcionalmente estimuladas con 0.5 µg/ml de LPS de *E. coli* (055:B5; Sigma) en ausencia o en presencia de muestras de LWB (concentración final 0.1%-1%) durante 24 horas en un medio de cultivo normal.

Los sobrenadantes de cultivo celular fueron luego recuperados y usados para cuantificar la producción de IL-6.

Los niveles de interleucina-6 (IL-6) en el sobrenadante celular fueron determinados por ELISA (IL-6 Eli-pair murin, Diaclone, Besançon, Francia) conforme a las instrucciones del fabricante.

#### Actividad NF-KB

[0188] Las células del clon 34 de HT-29 fueron sembradas en una proporción de 10<sup>4</sup> células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo plano (NUNC) para mantener el medio de cultivo.

Después de 3-4 días de cultivo (es decir las células alcanzando ~ 80% de confluencia), las células fueron lavadas en una solución de suero salino tamponado con fosfato (Sigma), y luego opcionalmente estimulada con LPS (10 ng/ml + 5% leche materna) o TNF-α recombinante (10 ng/ml; R&D systems, Oxon, Inglaterra) en ausencia o presencia de muestras de LWB durante 24 horas en un DMEM que contiene 1% de penicilina/estreptomicina.

[0189] Los sobrenadantes de cultivo celular fueron luego recuperados y almacenados a +4°C durante toda la noche hasta el análisis de la actividad NF-KB.

[0190] Después de la activación de NF-KB, las células de clon 34 de HT-29 segregaron fosfatasa alcalina (SEAP) en el sobrenadante del cultivo.

La liberación de SEAP fue medida utilizando un método de detección de fluorescencia (sistema de Phospha-Light™) según las instrucciones del fabricante (Applied Biosystems, Bedford, USA).

En resumen, los sobrenadantes de cultivo celular fueron incubados con un tampón de reacción del sistema Phospha-Light™ durante 20 minutos en una placa de polipropileno blanca, de fondo plano de 96 pocillos (Greiner) y la luminiscencia fue medida utilizando el espectrómetro Spectrafluor Plus (Tecan 8634 Hombrechtikon, Suiza).

Los resultados fueron expresados en unidades de luz relativas (RLU).

#### Modelo de colitis inducido por TNBS

[0191] El modelo de colitis inducido por TNBS es un modelo de inflamación aguda inducido por un producto químico, ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS), a una dosis de 150 mg/kg.

[0192] Diez ratones por grupo fueron alimentados con una dieta conteniendo 1% de LWB (50 mg) durante siete días antes de la inducción de colitis y hasta el momento en que fueron sacrificados.

Del día 1 al día 4 después de la administración de TNBS, 50 mg de LWB fueron administrados para compensar las pequeñas raciones de alimento ingeridas debido a la inflamación intestinal aguda.

Para cada animal, la pérdida de peso, el resultado macroscópico e histológico, COX-2, pSTAT3, la expresión de genes proinflamatorios y antioxidantes, y también la capacidad antioxidante fueron evaluadas.

La evaluación macroscópica e histológica se realiza basándose en el criterio de Wallace (*Wallace et al.*, 1989) y Ameho (*Ameho et al.*, 1997).

COX-2, que es la forma inducible de prostaglandina-endoperóxido-sintasa, una proteína de 72kDa, es responsable de la biosíntesis inducible de prostaglandinas en caso de inflamación aguda.

Stat3 es una molécula señal clave para muchas citocinas, en particular para citocinas proinflamatorias, tal como IL-6.

#### Plan de estudio para evaluar la inmunomodulación en ratones envejecidos

[0193] Ratones C57BL/6J machos libres de patógenos específicos (cuatro semanas de edad) fueron comprados a Charles River Laboratories (Francia).

Los ratones fueron colocados bajo condiciones convencionales (ciclos de 12 horas de día y noche, a una temperatura de 22°C y 56% de humedad) y recibieron, *ad libitum*, agua y una dieta semisintética basada en Kliba 3434.

5 Hasta la edad de 5 meses, los ratones fueron mantenidos 5 en una jaula, y luego fueron cada uno colocados en jaulas individuales.

Todas estas condiciones y la manipulación de los animales fueron validadas por el Nestlé Ethics Committee y el National Ethics Committee con la aprobación del Conseil Vétérinaire Fédéral Suisse [Consejo Veterinario Federal de Suiza].

A los 21 meses, los ratones fueron separados de forma aleatoria en dos grupos de 10.

10 Los ratones de control no suplementados (H20; n=10 por grupo de edad) y los ratones suplementados con LWB (LWB, n=10 por grupo de edad) recibieron una dieta semisintética (AIN-93).

El LWB fue administrado en forma de una solución al 0.5% (p/v), añadido a su agua, que fue recientemente preparada y cambiada cada dos días.

Durante el periodo de prueba (44 días), todos los ratones fueron capaces de comer y beber a voluntad.

15 El mismo plan de estudio fue repetido dos veces y fue también realizado con ratones de 8 meses de edad (n=8 por grupo).

[0194] Para el estudio la respuesta humoral dependiente de linfocitos T *in vivo* (producción de anticuerpos antígeno-específicos), los ratones envejecidos fueron inmunizados, en el día 15 de la prueba, mediante una inyección subcutánea (100 µl) de un antígeno (Sigma) de hemocianina de lapa californiana inerte (KLH) a 100 µg en 1% de alumbre (Brenntag Biosector, Frederikssund, Dinamarca).

La respuesta de hipersensibilidad retardada (DTH) fue usada como una medición *in vivo* de inmunidad celular.

20 Las mediciones de grosor de la oreja (inflamación de oreja) tomadas antes y después de 24 horas hasta 8 días después de la inducción, hicieron posible decidir la capacidad para generar una respuesta de hipersensibilidad retardada (DTH).

En resumen, 7 días después de la inmunización de los ratones con la hemocianina de lapa californiana (es decir día de prueba 22), las respuestas DTH fueron inducidas por la inyección del antígeno impulsor de hemocianina de lapa californiana (10 µl de 0.5 µg/ml) en la oreja adecuada de cada ratón.

30 Un solo portador (solución salina = PBS) fue inyectada en su oreja izquierda, y estas orejas sirvieron como un control interno para cada animal. 24 Horas después de la inducción, y durante los siguientes 7 días, las dos orejas, no estimulada (izquierda) y estimulada (derecha), fueron medidas.

[0195] Las respuestas DTH (KLH-PBS) fueron expresadas por el tamaño de la inflamación de la oreja, es decir el aumento en el grosor de oreja, según la fórmula siguiente:  $\Delta$  grosor de oreja - [grosor de oreja estimulada (derecha; KLH) - grosor de oreja no estimulada (izquierda, PBS)], donde  $\Delta$  grosor de oreja = [grosor de oreja después estimulación - grosor de oreja antes estimulación].

[0196] Muestras de sangre se tomaron de la vena caudal en el día 0, 15 y 29 y por punción cardíaca en el día 44.

Los ratones fueron sacrificados en el día 44 de la prueba.

40 Durante la autopsia, el hígado fue quitado y una parte fue inmediatamente congelada en nitrógeno líquido.

Las muestras fueron almacenadas a -80°C para un análisis más detallado.

#### **Cuantificación de los títulos de anticuerpos IgG2a que corresponden con KLH**

45 [0197] Los volúmenes de anticuerpos IgG2a correspondientes a KLH en el suero sanguíneo fueron determinados vía ELISA.

Placas de microtitulación fueron recubiertas con KLH (50 µl/pocillo a 100 ng/ml) e incubadas a 37°C durante 3 horas. Los sitios de unión libres fueron bloqueados con un tampón ELISA durante 1 hora a 37°C.

Las muestras fueron luego adicionadas e incubadas a +4°C durante toda la noche.

50 Los anticuerpos ligados fueron reaccionados durante 1 hora a 37°C, con agitación, con un anticuerpo de cabra IgG2a anti-ratón biotinilado (específico para la cadena  $\gamma$ 2a) de Southern Biotechnologies (Birmingham, USA).

Las placas fueron leídas a 450 nm después de la adición del sustrato de peroxidasa TMB de KPL.

Los títulos de anticuerpos IgG2a anti-KLH fueron expresados en valores medios de OD<sub>450nm</sub>.

#### **Expresión génica**

[0198] Muestras de hígado fueron transferidas en 1 ml de tampón de lisis de ARN (Macherey-Nagel, Düren, Alemania) y homogeneizadas utilizando un Ribolyzer (Hybaid, Waltham, MA, EE.UU) programado según los siguientes parámetros: potencia 6 durante 20 segundos.

60 [0199] La extracción de ARN se efectuó utilizando un equipo disponible comercialmente (NucleoSpin ARN II kit; Macherey-Nagel, Düren, Alemania).

La cantidad de ARN fue evaluada utilizando el Ribogreen RNA Quantitation kit (Molecular Probes; Eugene, Oregon EE.UU), y la calidad de ARN fue evaluada con el Agilent RNA 6000 Nano LabChip kit (Agilent Technologies, Palo Alto, USA).

65 El ARN total (2 µg) fue sometido a transcripción inversa utilizando el sistema de transcriptasa inversa Multiscribe,

según las instrucciones del fabricante (Applied Biosystems, Biosystems; Rokreutz, Suiza).

5 [0200] Arrays de baja densidad hechos a medida con 48 sondas TaqMan (capacidad de carga: 8 muestras por array en uniplicados técnicos) fueron comprados a Applied Biosystems (Foster City, EE.UU) y usados según las instrucciones del fabricante.

La expresión génica fue calculada utilizando el método de cuantificación relativa  $\Delta\Delta Ct$  con software SDS 2.2.2 (Applied Biosystems).

Los valores umbral de ciclo (Ct) resultantes fueron exportados en MS Excel (Microsoft; EE.UU) para análisis adicional.

10 El valor  $\Delta Ct$  (es decir valor Ct del gen objetivo - valor Ct del gen constitutivo GAPDH) fue primero calculado y luego la expresión de ARNm relativa fue determinada utilizando la fórmula siguiente:  $2^{-\Delta Ct} \times 106$ .

### **Análisis estadístico general**

15 [0201] Los datos fueron analizados por media +/- SEM o SD (desviación típica), y la prueba T de Student (no apareada) o modelo de Anova de dos direcciones de prueba cuando fuese apropiado.  
Los valores de probabilidad de menos del 5% fueron considerados significativos.

### **Resultados**

20

*Experimento in vitro que demuestra las propiedades anti-inflamatorias de leche con bayas de goji*

25 [0202] Una solución de leche con bayas de goji (LWB) inhibida, *in vitro*, la liberación inducida por LPS de la citocina proinflamatoria IL-6 en una línea celular de macrófago murino (figura 1) y la activación inducida por LPS de NF-KB en células epiteliales intestinales humanas (figura 2).

Experimentos in vivo que demuestran los efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores de la leche con bayas de goji

### Inflamación aguda patológica

30

[0203] Un suplemento dietético basado en LWB demostró propiedades anti-inflamatorias fuertes en un modelo murino de inflamación intestinal aguda.

35 [0204] Administración oral de 1% LWB resultaron en una mejora de pérdida de peso corporal (figura 3) y en lesiones macroscópicas e histológicas (figuras 4 y 5) y una reducción significativa de niveles de expresión COX-2 y pSTAT3 (figuras 6 y 7).

Además, la expresión de genes proinflamatorios, tales como  $TNF\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , y de proteínas tal como KC en el colon fueron reducidas, en comparación con aquellas del grupo de control (figura 8).

40 Paralelamente, LWB indujo una expresión fuerte de genes antioxidantes tal como GPX-1, CAT1 y SOD2 (figura 9) en el colon y aumentó las defensas antioxidantes en el plasma (figura 10).

### Inflamación de grado leve relacionada con la edad fisiológica

45 [0205] Un suplemento dietético basado en LWB (0,5% en agua potable) indujo una reducción en genes relacionados con la inflamación en el hígado de ratones envejecidos, hasta niveles observados en ratones adultos (figura 11: por ejemplo, el gen que codifica  $TNF-\alpha$ ).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso cosmético de una cantidad eficaz de un extracto de bayas de goji como un agente para evitar y/o tratar trastornos estéticos del cuero cabelludo, donde dicho extracto de bayas de goji se obtiene por extracción del fruto de la baya de goji de al menos una planta de la especie *Lycium barbarum* en un medio líquido conteniendo leche o proteínas de leche, y donde el trastorno estético del cuero cabelludo es una condición de caspa relacionada con la inflamación del cuero cabelludo.
- 10 2. Uso como se reivindica en la reivindicación precedente, donde dicho extracto de bayas de goji contiene al menos zeaxantina o un derivado y/o polisacárido de *Lycium barbarum*.
- 15 3. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho extracto de bayas de goji contiene de 0,01% a 0,30% en peso, en particular de 0,03% a 0,12% en peso, o incluso de 0,06% a 0,10% en peso, de zeaxantina o derivados, incluyendo dipalmitato de zeaxantina y otros derivados de zeaxantina, con respecto al peso total de los mismos.
- 20 4. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho extracto de bayas de goji se usa por vía tópica u oral.
- 25 5. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el extracto de bayas de goji se combina con al menos una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico, de una fracción del mismo o de un metabolito del mismo.
- 30 6. Uso como se reivindica en la reivindicación precedente, **caracterizado por el hecho de que** el microorganismo es elegido de *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* o *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, una fracción de los mismos o un metabolito de los mismos, y sus mezclas derivadas.
- 35 7. Uso según la reivindicación 5 o 6, **caracterizado por el hecho de que** el microorganismo es de la especie *Lactobacillus paracasei*, una fracción de la misma o un metabolito de la misma, y preferiblemente la cepa de *Lactobacillus paracasei* depositada el 12 de enero de 1999, bajo la designación CNCM I-2116, una fracción de la misma o un metabolito de la misma.
- 40 8. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, 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, y especialmente de 0,1% a 2% en peso, relativamente al peso total de la composición que lo contiene.
- 45 9. Cantidad eficaz de al menos un extracto de bayas de goji para el uso en la prevención y/o tratamiento de la inflamación del cuero cabelludo, donde dicho extracto de bayas de goji se obtiene por extracción del fruto de la baya de goji de al menos una planta de la especie *Lycium barbarum* en un medio líquido conteniendo leche o proteínas de leche.
- 50 10. Composición cosmética y/o dermatológica, para el uso en la prevención y/o tratamiento de una inflamación del cuero cabelludo, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una cantidad eficaz de al menos un extracto de bayas de goji, opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente activo elegido de un agente activo hidratante, un agente activo antiseborreico, un agente activo anticaspa, y sus mezclas derivadas; donde dicho extracto de bayas de goji se obtiene por extracción del fruto de la baya de goji de al menos una planta de la especie *Lycium barbarum* en un medio líquido conteniendo leche o proteínas de leche.
- 55 11. Composición para uso como se reivindicada en la reivindicación precedente, para la prevención y/o tratamiento una condición de caspa relacionada con la inflamación del cuero cabelludo.

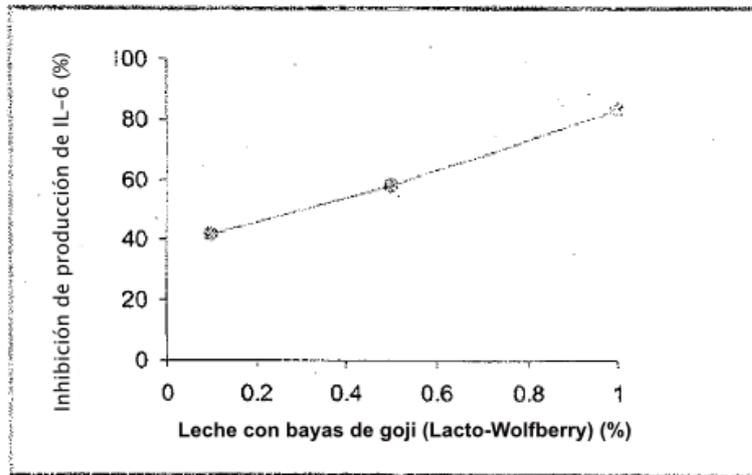


FIGURA 1

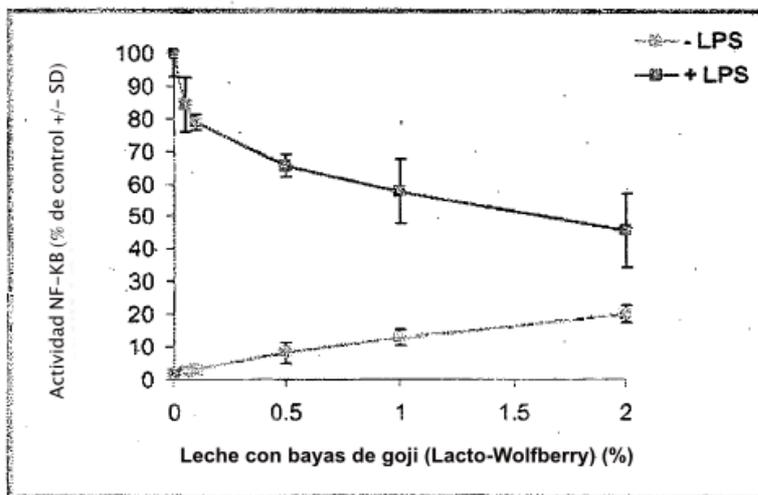


FIGURA 2

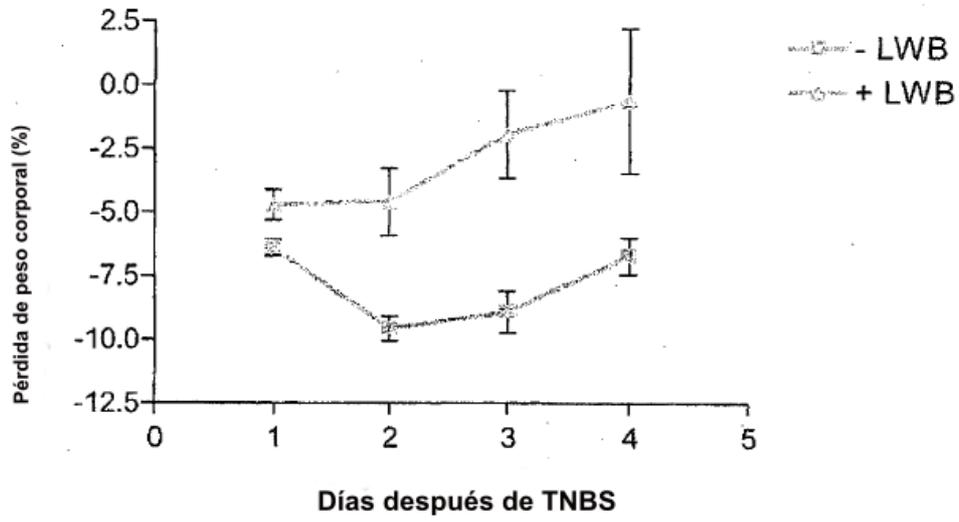


FIGURA 3

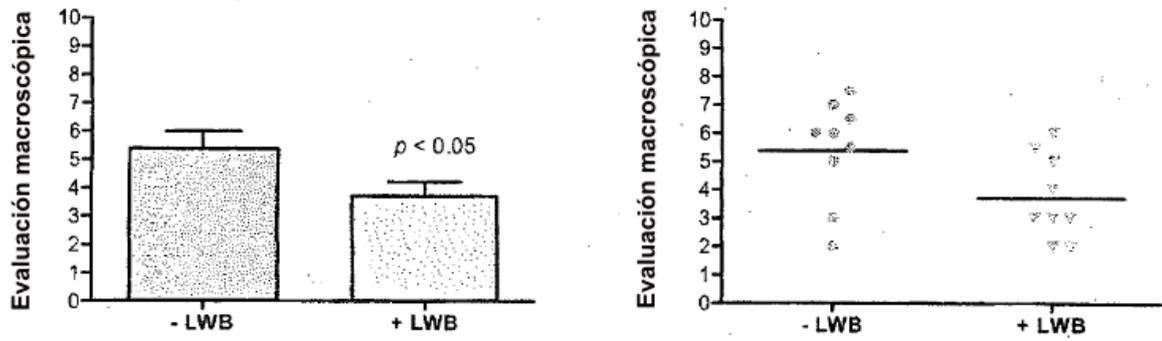
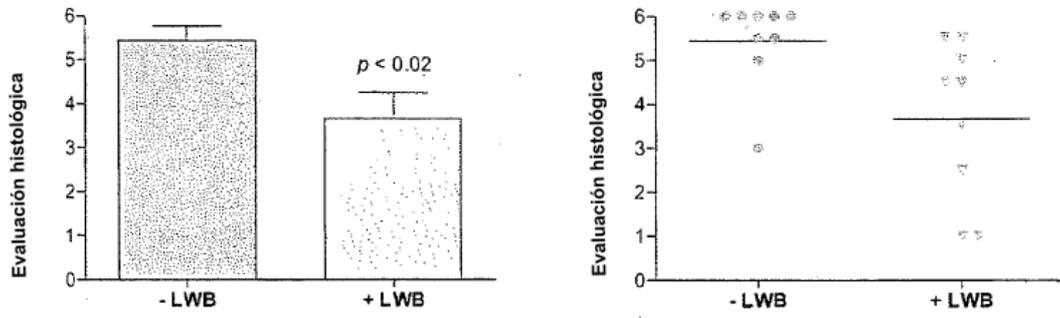
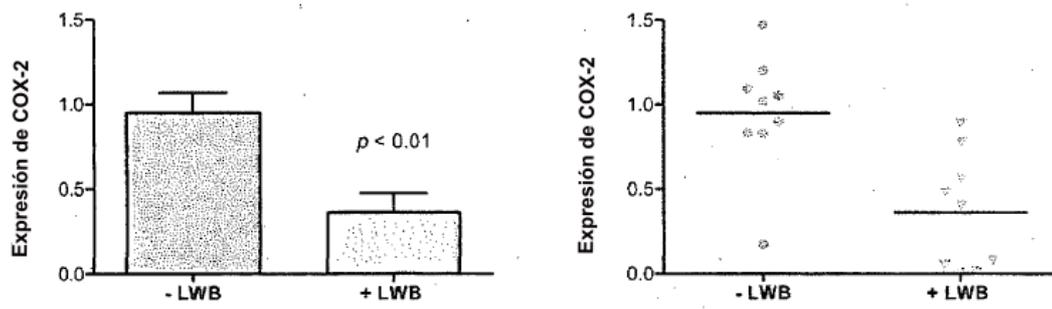


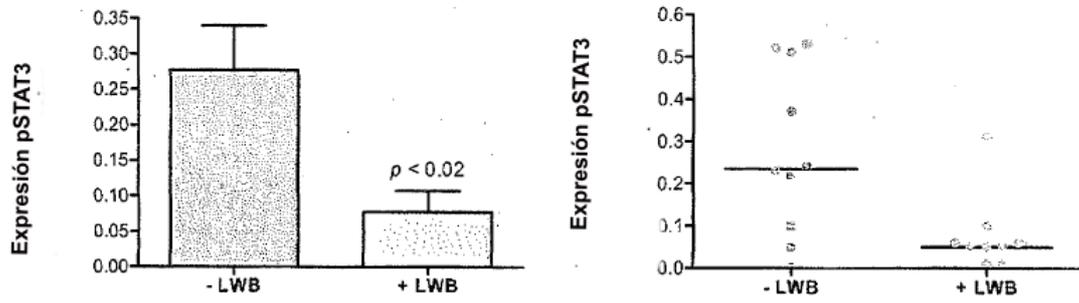
FIGURA 4



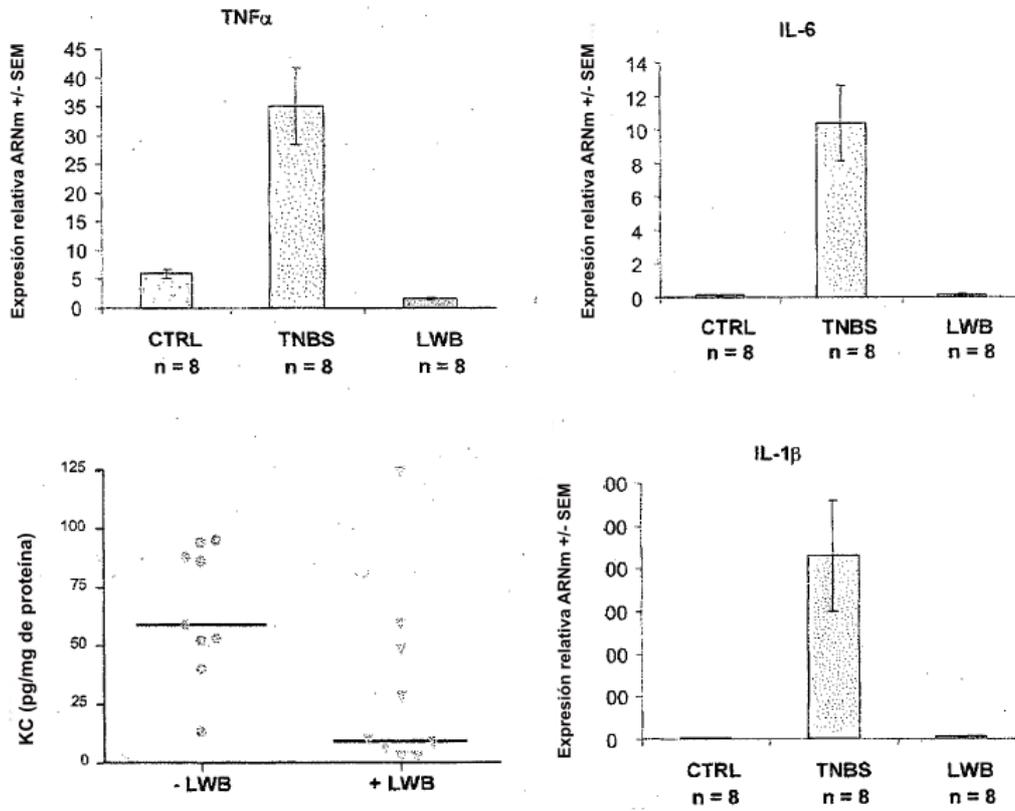
**FIGURA 5**



**FIGURA 6**



**FIGURA 7**



**FIGURA 8**

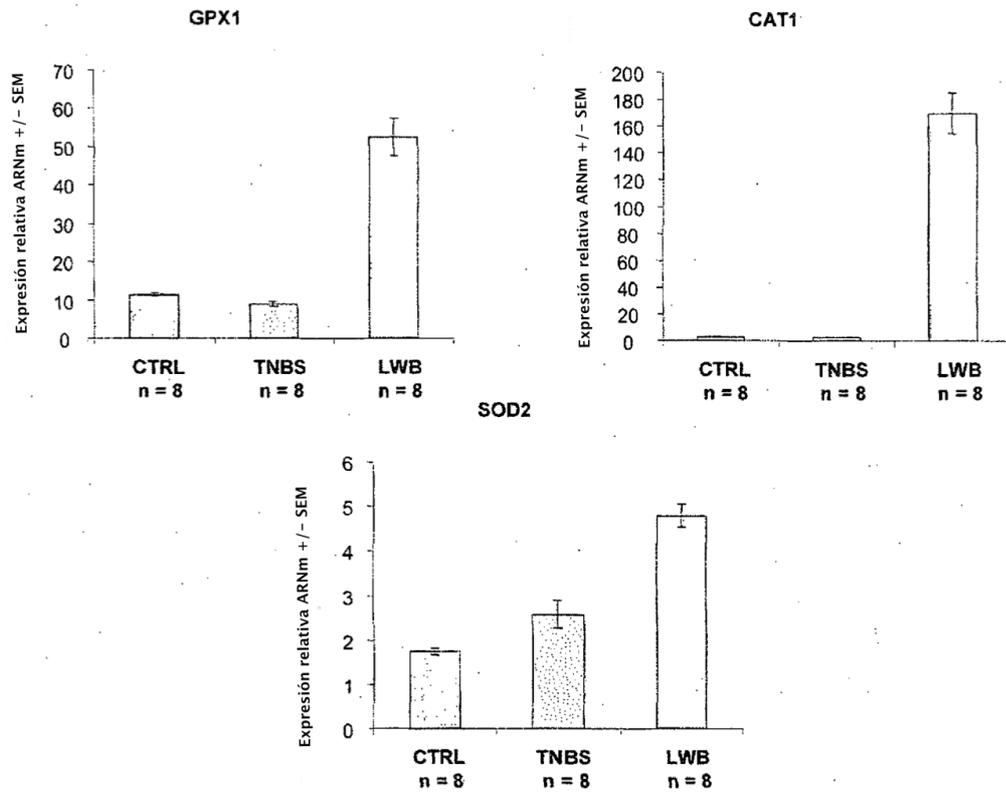


FIGURA 9

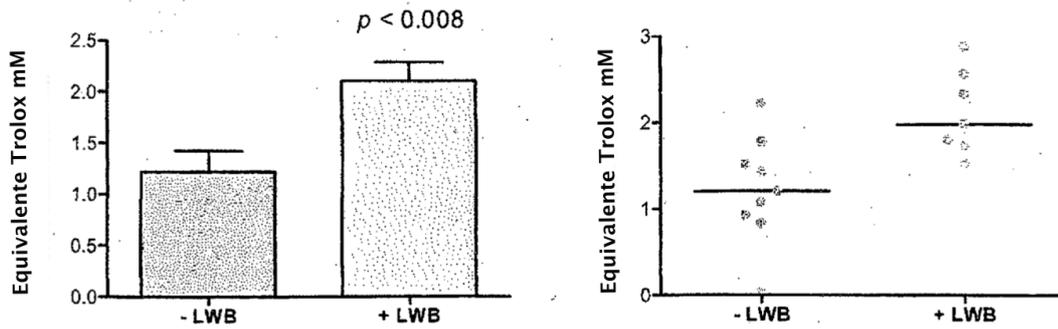
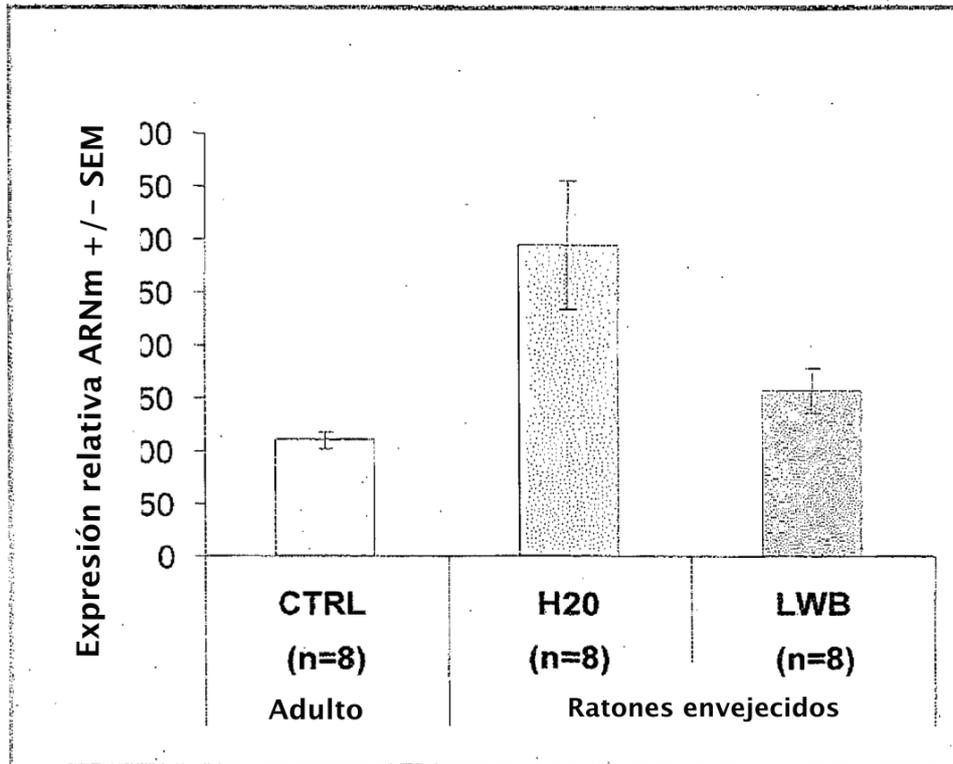


FIGURA 10



**FIGURA 11**