

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 338**

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: **04.03.2010 E 10155429 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2226068**

54 Título: **Utilización de microorganismos probióticos para tratar la dermatitis de contacto no alérgica**

30 Prioridad:

**04.03.2009 FR 0951362**  
**19.03.2009 US 202627 P**

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

**06.06.2017**

73 Titular/es:

**L'OREAL (50.0%)**  
**14, RUE ROYALE**  
**75008 PARIS, FR y**  
**NESTEC S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GUENICHE, AUDREY**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 615 338 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

Utilización de microorganismos probióticos para tratar la dermatitis de contacto no alérgica

- 5 [0001] La patente describe un activo nuevo para la prevención y/o el tratamiento de las irritaciones cutáneas, particularmente del tipo dermatitis irritante de contacto no alérgica.
- [0002] La piel humana está constituida por dos compartimentos, a saber un compartimento profundo, la dermis, y un  
10 compartimento superficial, la epidermis.
- [0003] Ésta constituye una barrera contra las agresiones exteriores, particularmente químicas, mecánicas o  
infecciosas, y, en este sentido, un cierto número de reacciones de defensa contra los factores medioambientales  
(clima, rayos UV, tabaco, etc.) y/o los xenobióticos, como por ejemplo los microorganismos, se producen al nivel de  
ésta.
- 15 Esta propiedad, llamada función de barrera, es principalmente asegurada por la capa la más superficial de la  
epidermis, es decir, la capa córnea, llamada estrato córneo.
- [0004] Es evidente que la calidad de la barrera cutánea y las mucosas se ve afectada cotidianamente a causa de  
20 agresiones externas de tipo agentes irritantes (detergentes, ácidos, bases, oxidantes, reductores, solventes  
concentrados, gases o humos tóxicos), esfuerzos mecánicos (rozamientos, choques, abrasión, desgarros de la  
superficie, proyección de polvos, de partículas, afeitado o depilación), o desequilibrios térmicos o climáticos (frío,  
sequedad).
- [0005] La irritación cutánea habitualmente se define como una reacción inflamatoria local, reversible y no  
25 inmunológica, caracterizada por un edema y un eritema inducido tras un contacto sencillo o repetido de una  
sustancia química con la piel.
- [0006] Las sustancias que pertenecen a diferentes familias de productos químicos muy diferentes, como los  
30 solventes queratínicos, los agentes deshidratantes o los agentes oxidantes o reductores, se pueden considerar  
como irritantes.
- [0007] La irritación de la piel es un fenómeno de vital importancia, ya que representa aproximadamente entre 60 % y  
80 % de los casos clínicos de dermatitis de contacto no alérgica.  
La mayoría de los otros casos representan dermatitis alérgicas de contacto.
- 35 [0008] La dermatitis irritante de contacto (DIC) es una enfermedad multifactorial cuyo desencadenamiento depende  
a la vez de factores intrínsecos y extrínsecos.  
La edad, el acervo genético, el sexo, son factores que pueden influir en el desarrollo de esta patología.
- 40 [0009] La dermatitis irritante de contacto (DIC) aguda se caracteriza principalmente por una inflamación, mientras  
que la DIC crónica se caracteriza por una hiperproliferación de los queratinocitos y una hiperqueratosis transitoria.
- [0010] Los eventos bioquímicos implicados en la irritación cutánea son complejos y están muy poco descritos.
- 45 [0011] Se sabe que la irritación cutánea desencadena una cascada de reacciones que, mediante el reclutamiento de  
células sanguíneas infiltrantes (neutrófilos, macrófagos, células de Langherans) y las sustancias que éstas liberan  
(citoquinas, linfocinas, quimiocinas ...), da origen al proceso irritante persistente que se caracteriza principalmente  
por una irritación de la piel.
- 50 [0012] La penetración cutánea de los compuestos químicos es un parámetro principal en el establecimiento de la  
fisiopatología de la DIC.  
Ésta está unida al grado de permeabilidad de la piel (que está unido a su estado fisiológico) y a las propiedades  
físicoquímicas de los compuestos cuya entrada ésta debería restringir (peso molecular, polaridad, nivel de  
ionización) y a la naturaleza del ambiente (excipiente, vehículo) a través del cual estas sustancias entran en contacto  
55 con la piel.
- [0013] Esta etapa indispensable corresponde, a partir del medio exterior o del vehículo, a la liberación de la molécula  
que va a dispersar y, por lo tanto, a su puesta a disposición del organismo.
- 60 [0014] Cuando se produce un contacto entre un irritante y la piel, los queratinocitos son las primeras células en ser  
activadas por el producto químico.  
La mayoría de los estudios sobre la DIC se focalizan en este tipo celular y a partir de ellos se conocen numerosos  
datos sobre su participación en la fisiopatología de la DIC.  
Los queratinocitos desempeñan un papel importante en la inicialización de la reacción inflamatoria cutánea a través  
65 de la liberación de numerosos mediadores y de citocinas al principio de toda una cascada de inflamación que  
desemboca en los signos clínicos de la DIC.

Entre éstos, la IL-1 $\alpha$  y los derivados del ácido araquidónico tienen una importancia particular en el desarrollo de la inflamación.

Cuando el estrés oxidativo desempeña una función principal, la del TNF- $\alpha$  parece más controvertida.

5 [0015] La liberación de IL-1 $\alpha$  induce, a través de la activación del factor de transcripción NF-KB, la transcripción de genes implicados en la inflamación como las citocinas IL-1 $\alpha$ , IL-6, GM-CSF, el TNF- $\alpha$ , las quimiocinas como la IL-8, la MCP-1, la MIP-1 $\alpha$  y la eotaxina, así como la expresión de moléculas de adhesión como la E-selectina, la ICAM-I y la VCAM-I (Gordon JR, Nature 1990 :346 (6281): 274-276).

10 [0016] La cascada de señalización generada a partir de la activación de los queratinocitos empieza a partir de la liberación de mediadores clave prealmacenados.

En efecto, los queratinocitos en reposo contienen una gran cantidad de IL-1 $\alpha$  preformada y biológicamente activa (Marks F et al., Toxicol LeU 96 :111-118,1998), así como de ácido araquidónico (Murphy JE et al., J Invest Dermatol 114: 602-608, 2000).

15 [0017] Como estos dos compuestos son constitutivamente producidos por los queratinocitos, y quedan almacenados en la célula, la epidermis se puede considerar como un gran depósito de mediadores altamente inflamatorio.

Una alteración de los queratinocitos por el efecto corrosivo de un producto químico, de una quemadura o por exposición a los UV, induce automáticamente la liberación de IL-1 $\alpha$  y de ácido araquidónico, que se convierten en los primeros eventos de defensa del organismo.

20 [0018] Así, la IL-1 $\alpha$  y el ácido araquidónico podrían ser considerados como los mediadores clave del desencadenamiento de la irritación en respuesta a un estrés químico (Murphy JE et al., J Invest Dermatol, 114: 602-608, 2000).

25 [0019] Entre todos los mediadores de la inflamación, salvo la IL-1 y el ácido araquidónico, solo el TNF- $\alpha$  puede activar un número suficiente de mecanismos para generar independientemente una inflamación cutánea.

Esta citocina principal de la inflamación cutánea ya está prealmacenada en los mastocitos dérmicos (Larrick JW et al., J Leukoc Biol, 45 :429-433,1989), pero también es producida por los queratinocitos y las células de Langerhans después de una estimulación (Groves RW, et al., J Invest Dermatol, 98 :384-387,1992).

30 Uno de los mecanismos por el cual el TNF- $\alpha$  influye más en la reacción inflamatoria es la inducción de moléculas de adhesión en sinergia con la IL-1.

Las moléculas de adhesión desempeñan un papel esencial en la circulación y la penetración de los leucocitos (en particular de los neutrófilos) desde los vasos sanguíneos periféricos hacia la dermis y la epidermis (Holliday MR et al., Am J Contact Dermat, 8 :158-164,1997).

35 [0020] Muchos productos químicos pueden inducir una irritación cutánea, pero difieren en su capacidad para generar citocinas proinflamatorias, y una inflamación cutánea no es sistemáticamente dependiente de la producción de TNF- $\alpha$ .

40 [0021] Es importante destacar también que la producción de IL-12 y de IL-18 por los macrófagos activados en el sitio de la inflamación desempeña una función importante como nucle de amplificación local.

En efecto, estas citocinas estimulan la producción de IFN- $\alpha$  por los linfocitos T cercanos, que, a su vez, es un potente factor de coactivación de los macrófagos y los queratinocitos.

45 [0022] Finalmente, en cuanto al estrés exógeno, se sabe que algunos compuestos tópicos pueden, en circunstancias particulares, llevar a la aparición de reacciones cutáneas cuando se utilizan en composiciones cosméticas o dermatológicas, se entiende que para otros efectos.

50 [0023] Así, se utilizan composiciones cosméticas que contienen, por ejemplo, activos queratolíticos y/o descamantes para combatir el envejecimiento, y particularmente activos exfoliantes y/o activos que favorecen la renovación celular, tales como los  $\alpha$ -hidroxiácidos (particularmente los ácidos láctico, glicólico o cítrico), los  $\beta$ -hidroxiácidos (particularmente los ácidos salicílico o n-octanoil-5-salicílico), y los retinoides (particularmente el ácido retinoico trans o 13-cis y el retinol).

55 Desgraciadamente, si estos activos se utilizan en cantidades demasiado importantes, pueden provocar una irritación cutánea.

De manera general, los trastornos cutáneos mencionados previamente son más frecuentes en las zonas más expuestas del organismo, a saber las manos, los pies, la cara y el cuero cabelludo.

60 [0024] Pueden darse particularmente en las zonas sometidas a ciertas acciones de higiene diaria o frecuentemente renovadas tales como el afeitado, la depilación, la detergencia con productos de aseo o productos domésticos, la aplicación de adhesivos (apósitos, parches, fijación de prótesis) o, en el caso de acciones deportivas, profesionales o simplemente ligadas al modo de vida y al uso de ropa, de herramientas o de equipos que generan rozamientos localizados.

65 También pueden ser amplificados por el estrés psicológico.

[0025] En consecuencia, resulta importante disponer de un activo eficaz para prevenir y/o tratar y/o disminuir estos trastornos, y particularmente la irritación cutánea.

5 [0026] Actualmente se ha constatado de manera completamente sorprendente que el uso de un microorganismo elegido entre los *Lactobacillus paracasei* o una de sus fracciones permite una solución a este respecto.

[0027] Así, la patente describe el uso cosmético de una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo elegido entre los *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como activo para limitar una irritación cutánea, particularmente del tipo dermatitis irritante de contacto no alérgica.

10 [0028] Como se deduce de los ejemplos que aparecen a continuación, está demostrado que los microorganismos considerados según la invención son particularmente útiles para el mantenimiento de mecanismo(s) que favorece(n) la regulación de las irritaciones cutáneas.

15 [0029] La patente describe además el uso de una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo probiótico elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos como activo para la preparación de una composición destinada a prevenir la manifestación y/o a tratar los trastornos cutáneos de tipo irritaciones, particularmente de tipo dermatitis irritante de contacto no alérgica.

20 [0030] La patente también describe el uso cosmético, preferiblemente por vía tópica, de una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo probiótico según la invención, particularmente del género *Lactobacillus sp.* y/o *Bifidobacterium sp.*, y en particular de la cepa *Lactobacillus paracasei* ST11, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como activo destinado a prevenir la manifestación y/o tratar las dermatitis irritantes de contacto de tipo no alérgicas.

25 [0031] Según el conocimiento de los inventores, esta eficacia de un microorganismo probiótico, elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, nunca se ha descrito.

[0032] La utilización de microorganismos, particularmente probióticos, para el cuidado de la piel ya se ha descrito.

30 [0033] El documento WO 2006/07922 describe composiciones dedicadas al tratamiento de las pieles sensibles que utilizan, como activo, una asociación de un microorganismo *Lactobacillus paracasei* o *casei* y de un microorganismo *Bifidobacterium longum* o *Bifidobacterium lactis*.

35 [0034] FR 2 872 047 describe, por su parte, una asociación de un microorganismo probiótico con un catión mineral bivalente.

[0035] FR 2 889 057, por su parte, describe una composición tópica, que comprende un microorganismo probiótico en asociación con un ácido graso poliinsaturado y/o un éster de ácido graso poliinsaturado, útil para el tratamiento de las pieles sensibles.

[0036] WO 02/28402 describe la utilización de microorganismos probióticos para regular las reacciones de hipersensibilidad cutánea, que son reacciones alérgicas.

45 [0037] Finalmente, WO 03/070260 se refiere a la utilización de microorganismos probióticos con fines de fotoprotección de la piel.

[0038] Sin embargo, ninguno de estos documentos describe la utilización de microorganismos probióticos, elegidos de entre los *Lactobacillus paracasei* tales como la cepa *Lactobacillus paracasei* ST11, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos como activo útil contra los trastornos de irritación cutáneos del tipo dermatitis irritante de contacto no alérgica.

50 [0039] Como se observa en las pruebas presentadas a continuación, después de una administración durante un período prolongado de un microorganismo conforme a la invención, se constata una regulación de las irritaciones cutáneas, y particularmente su limitación.

[0040] En particular, los inventores han demostrado que un tal microorganismo permite estimular selectivamente la producción de la citocina reguladora IL-8.

60 [0041] De este modo, las composiciones que contienen al menos un microorganismo conforme a la invención se pueden destinar a prevenir y/o a disminuir la manifestación de los signos cutáneos de tipo irritación, en particular inducidos por un estrés exógeno de origen químico, ambiental o mecánico.

65 [0042] Una irritación cutánea, en particular del tipo dermatitis irritante de contacto no alérgica, puede en particular ser inducida por al menos una condición elegida de entre la acción de productos químicos, de compuestos susceptibles de provocar una irritación de la piel, de la temperatura, del clima, de la contaminación atmosférica o de

rozamientos.

[0043] Según una variante preferida, el estrés considerado según la invención es diferente del inherente a una operación de depilación o de peeling.

5

[0044] Particularmente, los microorganismos descritos en la patente se pueden aplicar como agente antiirritante.

[0045] La irritación cutánea considerada en la patente no tiene un componente inmunológico, y a este respecto, es diferente, por ejemplo, de la psoriasis, de la hipersensibilidad por contacto o de la hipersensibilidad retardada.

10

[0046] La irritación cutánea considerada en la patente es una irritación cutánea no alérgica. La presente invención tiene como objetivo prevenir y/o tratar la dermatitis irritante de contacto no alérgica.

15

[0047] Por «cantidad eficaz», se entiende en el sentido de la presente invención una cantidad suficiente para obtener el efecto esperado.

[0048] En el sentido de la presente invención, el término «prevenir» significa reducir el riesgo de manifestación del fenómeno considerado.

20

[0049] Esta reducción puede llevar a un riesgo de grado menor al preexistente con el uso según la invención.

[0050] En el sentido de la presente invención, el término «tratar» significa aliviar una disfunción fisiológica y más generalmente, disminuir, incluso suprimir el trastorno no deseado y cuya manifestación es particularmente una consecuencia de esta disfunción.

25

[0051] En el contexto de la invención, por «limitar» respecto a un síntoma se entiende el hecho de disminuir la intensidad de expresión de este síntoma, por ejemplo una irritación cutánea, y/o de disminuir el riesgo de aparición de este síntoma.

30

[0052] Se entiende que la disminución de la intensidad y/o del riesgo considerado puede ser total o parcial, i.e. el riesgo de aparición del síntoma o la intensidad de su expresión permanece pero a un grado menor que el preexistente al uso según la invención.

35

[0053] De este modo, la invención se refiere a una composición que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo probiótico, dicho microorganismo siendo elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como activo para prevenir la manifestación y/o tratar una dermatitis irritante de contacto no alérgica.

40

[0054] La invención se refiere también a una composición cosmética o dermatológica que contiene, en un soporte fisiológicamente aceptable, una cantidad eficaz de uno o varios compuestos susceptibles de provocar una dermatitis irritante de contacto no alérgica y una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo probiótico, dicho microorganismo siendo elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como activo para prevenir y/o disminuir dicha dermatitis irritante de contacto no alérgica.

45

[0055] Según una variante de realización de la invención, un microorganismo según la invención se puede aplicar por vía oral.

50

[0056] Según otra variante de realización de la invención, el microorganismo según la invención se puede aplicar por vía tópica.

[0057] Sin embargo, los productos tópicos actúan, por definición, localmente sobre las zonas que se han de tratar, zonas sobre las cuales pueden ser distribuidos de manera desigual, y necesitan aplicaciones cuidadosas y repetidas.

55

[0058] Por el contrario, la vía oral presenta la ventaja de que actúa de manera global sobre el conjunto de la piel y en sus capas profundas (dermis, hipodermis), siguiendo un modo de administración rápido y poco restrictivo. De hecho, los metabolitos y otros nutrientes activos en particular son distribuidos en la matriz dérmica mediante la circulación sanguínea.

60

[0059] La vía oral o la administración por parche también presentan la ventaja de un modo de administración rápido y poco restrictivo.

65

[0060] Según una forma de realización preferida, un uso cosmético tal y como se describe se efectúa, por lo tanto, por vía oral y el procedimiento descrito comprende la administración por vía oral de dicha cantidad eficaz del microorganismo considerado según la invención o una de sus fracciones, o uno de sus metabolitos.

[0061] Como se precisa a continuación, las composiciones que contienen dicho microorganismo se formulan para ser compatibles con el modo de administración adoptado.

Microorganismos

5 [0062] Un microorganismo conveniente para la invención es un microorganismo probiótico elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*.

10 [0063] En el sentido de la presente invención, por «microorganismo probiótico» se entiende un microorganismo vivo que, cuando se consume en una cantidad adecuada, tiene un efecto positivo sobre 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, 6 de octubre de 2001 »), y que puede en particular mejorar el equilibrio microbiano intestinal.

15 [0064] Según una variante de la invención, este microorganismo se aplica en una forma aislada, es decir no mezclado con uno o varios compuesto(s) susceptible(s) de estar asociado(s) con éste en su medio de origen.

20 [0065] En el contexto de la invención, el término «metabolito» designa cualquier sustancia salida del metabolismo de los microorganismos considerados según la invención y provista igualmente de una eficacia para el tratamiento de una piel irritada.

25 [0066] En el contexto de la invención, el término «fracción» designa de una forma más particular un fragmento de dicho microorganismo dotado de una eficacia para el tratamiento de una piel grasa o con tendencia grasa por analogía a dicho microorganismo entero.

30 [0067] La patente describe el uso, además de un primer microorganismo probiótico, como se ha definido antes y elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, de por lo menos una cantidad eficaz de por lo menos un segundo microorganismo, particularmente de tipo probiótico, y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, distinto de dicho primer microorganismo.

35 [0068] Así, según una variante de realización, la invención se refiere a una composición que comprende, además de un primer microorganismo probiótico, como se ha definido antes y elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, al menos una cantidad eficaz de por lo menos un segundo microorganismo, particularmente de tipo probiótico, y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, distinto de dicho primer microorganismo.

40 [0069] Este segundo microorganismo se puede elegir particularmente de 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*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y sus mezclas.

45 [0070] Como ascomicetos particularmente convenientes a la presente invención, se puede en particular citar la *Yarrowia lipolytica* y *Kluyveromyces lactis*, así como *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida* y *Pichia*.

50 [0071] Ejemplos específicos de microorganismos probióticos son *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus (Lactobacillus GG)*, *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus xylosum* y sus mezclas.

[0072] Según una forma de realización, como segundo microorganismo los géneros bacterianos y de levadura siguientes son preferiblemente utilizados:

- las bacterias lácticas, que producen por fermentación el azúcar del ácido láctico. Siguiendo su morfología se las divide en dos grupos:
  - 55 *Lactobacillus species: Lactobacillus acidophilus, amilovorius, casei, rhamnosus, brevis, crispatus, delbrueckii (subsp. bulgaricus, lactis), fermentum, helveticus, gallinarum, gasseri, johnsonii, plantarum, reuteri, salivarius, alimentarius, curvatus, casei subsp. Casei, sake, y*
  - 60 *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, Staphylococcus xylosum,*
  - las bifidobacterias o especies de *Bifidobacterium: Bifidobacterium adolescentis, animalis, bifidum, breve, lactis, longum, infantis, pseudocatenulatum,*
  - las levaduras: *Saccharomyces (cerevisiae o también boulardii),*
  - 65 - las otras bacterias esporuladas: *Bacillus coagulans, Bacillus licheniformis, Escherichia coli cepa nissle, Propionibacterium freudenreichii*

y sus mezclas.

[0073] De forma más particular, puede tratarse de uno de los microorganismos probióticos propuestos antes, a modo de ejemplo específico de microorganismos probióticos.

5 [0074] Según una forma de realización particular, el segundo microorganismo probiótico es del género *Lactobacillus* *species*, en particular de la especie *Lactobacillus johnsonii*, una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos.

10 [0075] Puede tratarse particularmente de la especie *Lactobacillus johnsonii* respectivamente depositada en virtud del tratado de Budapest en el Instituto Pastor (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) el 30/06/92, bajo la designación CNCM I-1225.

15 [0076] Un microorganismo de la invención puede ser formulado en una composición a razón de por lo menos 0,0001 % (expresado en peso seco), en particular en una proporción de 0,0001 a 20 % y particularmente en una proporción de 0,001 a 15 % en peso en particular de 0,01 a 10 % en peso, y particularmente de 0,1 % a 2 % en peso respecto al peso total de la composición.

20 [0077] En general, una composición según la invención y en particular la destinada a ser administrada por vía oral puede comprender, para los microorganismos vivos, 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 soporte o en dosis equivalentes calculadas para los microorganismos inactivos o muertos o para unas fracciones de microorganismo o para unos metabolitos producidos.

25 [0078] En el caso particular de las composiciones que deben ser administradas por vía oral, la concentración en cada microorganismo y/o fracción y/o metabolito correspondiente 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  $10^8$  a  $10^{11}$  ufc/j.

30 [0079] Una composición de aplicación tópica según la invención puede comprender habitualmente de  $10^3$  a  $10^{12}$  ufc/g, en particular de  $10^5$  a  $10^{10}$  ufc/g y particularmente de  $10^7$  a  $10^9$  ufc/g de microorganismos.

35 [0080] Cuando una composición comprende metabolitos, los contenidos de metabolitos en las composiciones corresponden sustancialmente a los contenidos susceptibles de ser producidos por  $10^3$  a  $10^{15}$  ufc, en particular  $10^5$  a  $10^{15}$  ufc, y particularmente  $10^7$  a  $10^{12}$  ufc de microorganismos vivos por gramo de soporte.

[0081] La expresión de la cantidad de metabolitos o de fracciones de un microorganismo en «ufc» pretende designar la cantidad de este microorganismo necesaria para la producción de dicha cantidad de metabolitos o de fracciones.

40 [0082] El o los microorganismo(s) puede(n) incluirse en una composición según la invención en una forma viva, semiactiva o inactivada, muerta.

[0083] Según una forma de realización particular, estos microorganismos se aplican en una forma viva.

45 [0084] También se puede(n) incluir en forma de fracciones de componentes celulares o en forma de metabolitos. El o lo(s) microorganismo(s), metabolito(s) o fracción(es) puede(n) igualmente ser introducido(s) en forma de un polvo liofilizado, de un sobrenadante de cultivo y/o, según convenga, en forma concentrada.

[0085] Según una variante, las composiciones también pueden contener un catión mineral bivalente.

50 [0086] En el caso particular de las composiciones tópicas, puede ser ventajoso utilizar estos microorganismos en forma inactivada, incluso muerta.

#### Composición según la presente invención

55 [0087] La presente invención se refiere a una composición que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo probiótico, dicho microorganismo siendo elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como activo para prevenir la manifestación y/o tratar una dermatitis irritante de contacto no alérgica.

60 [0088] Según un aspecto, dicha composición se caracteriza por el hecho de que la dermatitis irritante de contacto no alérgica es inducida por al menos una condición elegida de entre la acción de productos químicos, de compuestos susceptibles de provocar una irritación de la piel, de la temperatura, del clima, de la contaminación atmosférica o de rozamientos.

65 [0089] Según un aspecto, dicha composición se caracteriza por el hecho de que dicho microorganismo probiótico está destinado a prevenir y/o disminuir el efecto irritante de una composición cosmética o dermatológica con uno o

varios compuestos susceptibles de provocar una dermatitis irritante de contacto no alérgica.

[0090] Según un aspecto, dicha composición se caracteriza por el hecho de que el microorganismo es el *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116.

[0091] Según un aspecto, dicha composición se caracteriza por el hecho de que dicho microorganismo se aplica en una proporción de 0,0001 a 20 % en peso, en particular de 0,001 a 15 % y particularmente de 0,01 a 10 % en peso respecto al peso total de la composición que lo contiene.

[0092] Según un aspecto, dicha composición se caracteriza por el hecho de que dicho microorganismo se aplica por vía tópica u oral.

[0093] La invención también se refiere a una composición cosmética o dermatológica que contiene, en un soporte fisiológicamente aceptable, una cantidad eficaz de uno o varios compuestos susceptibles de provocar una dermatitis irritante de contacto no alérgica y una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo probiótico, dicho microorganismo siendo elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como activo para prevenir y/o disminuir dicha dermatitis irritante de contacto no alérgica.

[0094] Según otro más de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición particularmente tópica, cosmética y/o dermatológica, particularmente útil para prevenir, disminuir y/o tratar un trastorno cutáneo de tipo dermatitis irritante de contacto no alérgica, que comprende, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo probiótico elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, en asociación a una cantidad eficaz de por lo menos un agente susceptible de provocar una irritación de la piel.

[0095] Así, según uno de sus aspectos, la patente describe el uso de un microorganismo, en particular elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, para prevenir y/o disminuir el efecto irritante de una composición cosmética o dermatológica con uno o varios compuestos susceptibles de provocar una irritación de la piel de tipo dermatitis irritante de contacto no alérgica.

[0096] Entre estos compuestos se pueden citar particularmente los compuestos o activos cosméticos, los compuestos o activos dermatológicos, los tensioactivos, particularmente los tensioactivos aniónicos, los conservantes, los detergentes, los perfumes y particularmente las soluciones alcohólicas perfumantes, los solventes, los propulsores, y sus mezclas.

[0097] Entre los otros agentes irritantes se pueden citar: los ácidos pirúvico, glucónico, glucurónico, oxálico, malónico, succínico, acético, gentísico, cinámico, azelaico; el fenol; la resorcina; la urea y sus derivados, la hidroxietil urea o Hydrovance® de NATIONAL STARCH; las oligofucosas; el ácido jasmónico y sus derivados; el ácido ascórbico y sus derivados, el ácido tricloroacético; el extracto de *Saphora japonica*, y el resveratrol.

[0098] Las enzimas implicadas en la descamación o el deterioro de los corneodesmosomas también pueden ser susceptibles de provocar una irritación de la piel.

[0099] También se pueden citar, como agentes irritantes, los agentes quelantes de las sales minerales tales como el EDTA; el ácido N-acil-N,N',N'etileno diaminatricarético; 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 la EP 0 852 949, así como el metil glicina diacetato de sodio comercializado por BASF con el nombre comercial TRILON M®; la miel; los derivados del azúcar tales como la O-octanoil-6-D-maltosa, la O-linoleil-6-D-glucosa y la N-acetil glucosamina.

[0100] Los retinoides también son compuestos susceptibles de provocar una irritación de la piel. Por ejemplo, de entre ellos se puede citar el retinol y sus ésteres, el retinal, el ácido retinoico y sus derivados tales como los descritos en los documentos FR-A-2 570 377, EP-A-0 199 636, EP-A-0 325 540, EP-A-0 402 072, y el adapaleno.

[0101] Las sales y derivados, como las formas cis o trans, las mezclas racémicas, las formas dextrógiras o levógiras de los compuestos citados previamente también son considerados como compuestos susceptibles de provocar una irritación de la piel.

[0102] Otros activos dermatológicos o cosméticos susceptibles de provocar una irritación de la piel también se citan a continuación:

- la urea y sus derivados como la hidroxietil urea o Hydrovance® de NATIONAL STARCH;
- ciertas vitaminas tales como la vitamina D y sus derivados tales como la vitamina D3, la vitamina D2, el calcitriol, el calcipotriol, el tacalcitol, la 24,25-diOH vitamina D3, la 1-OH vitamina D2 y la 1,24-diOH vitamina D2; la vitamina B9 y sus derivados;
- los peróxidos como el peróxido de benzoílo, el agua oxigenada,

- los anticaída tales como el minoxidil y sus derivados como el aminexil;
- los tintes y colorantes capilares como los aminofenoles y sus derivados tales como la parafenileno diamina (p-PDA), la N-fenil p-PDA, el sulfato de tolueno 2,5-diamina, la metafenileno diamina (m-PDA), la tolueno 3,4-diamina y la orto-fenileno diamina (o-PDA);
- 5 - los agentes antitranspirantes como las sales de aluminio, como el hidroxiclورو de aluminio;
- los desodorantes;
- los activos de permanentes tales como los tioglicolatos, el amoniaco;
- el tioglicolato y sus sales;
- el fenoxietanol;
- 10 - el 1,2-pentanodiol;
- las soluciones alcohólicas perfumantes (perfumes, aguas de colonia, productos para después del afeitado, desodorantes);
- las antralinas (dioxiantranol);
- los antranoides (por ejemplo los descritos en el documento EP-A-0 319 028),
- 15 - las sales de litio;
- los despigmentantes (ej: hidroquinona, vitamina C en concentración fuerte, ácido kójico);
- ciertos activos adelgazantes con efecto de calentamiento;
- los nicotinatos y sus derivados;
- la capsaicina;
- 20 - los activos antipiojos (piretrina);
- los antiproliferativos tales como el 5-fluoro uracilo o el metotrexato;
- los agentes antivirales;
- los antiparasitarios;
- los antifúngicos;
- 25 - los antipruriginosos;
- los antiseborreicos;
- ciertos filtros solares;
- los propigmentantes tales como los psoralenos y las metilangecilinas;
- y sus mezclas.

30 [0103] Como conservantes, se pueden citar el fenoxietanol, la chorhexidina y el cloruro de benzalconio.

[0104] Como tensioactivos, se pueden citar los tensioactivos aniónicos, catiónicos y anfóteros, de una forma más particular los tensioactivos aniónicos tales como los alquil sulfatos y los alquil éter sulfatos como el lauril sulfato y el lauril éter sulfato, y sus sales particularmente de sodio.

35 [0105] El compuesto más particularmente asociado se selecciona de los retinoides, los  $\alpha$ -hidroxiácidos, los  $\beta$ -hidroxiácidos, los ácidos dicarboxílicos saturados e insaturados tales como el ácido octadecenodioico o Arlatone DIOC DCA vendido por la empresa Uniqema, los tensioactivos aniónicos, catiónicos o anfóteros, el ácido n-octanoil 5-salicílico, los activos antitranspirantes tales como las sales de aluminio, el ácido (N-2 hidroxietilpiperazina-N-2-etano)sulfónico (HEPES) y el ácido cinámico.

[0106] El compuesto susceptible de provocar una irritación de la piel puede estar presente en la composición según la presente invención en una cantidad suficiente para provocar una reacción de irritación de la piel.

45 Por ejemplo, puede estar presente en un contenido que va de 0,0001 a 70 % en peso, preferiblemente de 0,01 a 50 % en peso y mejor de 0,1 a 30 % en peso respecto al peso total de la composición.

#### Activos adicionales

50 [0107] Los microorganismos considerados según la invención también pueden estar asociados con al menos 0,00001 % a 95 % en peso de un agente antiinflamatorio, otro agente calmante o su mezcla.

[0108] Como ejemplos de «agentes antiinflamatorios», se pueden citar:

- un antagonista de citocinas inflamatorias;
- 55 - un antiinflamatorio esteroideo (hidrocortisona, betametasona, dexametasona, etc);
- un antiinflamatorio no esteroideo como la aspirina o el paracetamol;
- y sus mezclas.

[0109] Por «antagonistas de citocinas inflamatorias» según la invención, se entiende un compuesto susceptible de inhibir la síntesis y/o la liberación de una o varias citocinas inflamatorias.

60 También entran en la definición de un antagonista de las citocinas inflamatorias los compuestos que inhiben o bloquean la fijación de estas citocinas sobre su(s) receptor(es).

[0110] En particular, el otro agente calmante podrá ventajosamente ser elegido de entre la alantoína, el ácido beta-glicirretínico, los extractos que lo contienen, como por ejemplo el extracto de Glycyrrhiza Glabra (regaliz) y los complejos que lo contienen, como el complejo alantoína/ácido glicirretínico; los pláctones, liofilizados o no, sus

extractos y sus complejos; las aguas y extractos de flores y de plantas: aguas de manzanilla, de tilo, rosa, extractos de abedul; el bisabolol; los aceites esenciales, por ejemplo de cilantro; las algas particularmente del tipo *Laminaria* (por ejemplo rojas o pardas) tales como el extracto de alga parda *Padina Pavonica* como HPS 3 PADINA PAVONICA comercializado por la empresa Alban Muller; el ácido acexámico y el ácido transexámico (ácido trans-4, aminometilciclohexano carboxílico); el ácido ursólico y los extractos que lo contienen, como el extracto de hoja de romero; los polisacáridos que contienen fucosa, como el FUCOGEL 1000, vendido por la empresa Solabia; los electrolitos y en particular una mezcla acuosa como la «mezcla de sales del mar muerto» (« Dead Sea Bath SaltS »); los ácidos aminados como los Sepicalm S y VG de Seppic, y las sales bivalentes de magnesio como el gluconato de magnesio.

[0111] Según una forma de realización particular de la invención, el agente antiinflamatorio se selecciona de los extractos de algas capaces de modular la producción de las citocinas por los queratinocitos como Phycosaccharide® comercializado por la empresa CODIF, el extracto hidroglicólico del alga *Laminaria saccharina*, particularmente Phlorogine® comercializado por la empresa SECMA, los extractos de aloe vera, el extracto de cortezas y de raíces de *terminalia sericea* o SERICOSIDE 3058500 comercializados por la empresa INDENA.

[0112] Los agentes antiinflamatorios están preferiblemente presentes en las composiciones conformes a la invención a una concentración que puede variar entre 0,00001 y 10 % en peso aproximadamente respecto al peso total de la composición.

Aún más preferiblemente, la concentración de un compuesto antiinflamatorio puede variar entre 0,0005 % y 2 % en peso respecto al peso total de la composición.

[0113] En las formas galénicas tópicas, se pueden utilizar de forma más particular como activos hidrófilos las proteínas o los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, los polioles, particularmente en C<sub>2</sub> a C<sub>10</sub> como la glicerina, sorbitol, butilenglicol y polietilenglicol, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, el almidón, los extractos bacterianos o vegetales como los de Aloe Vera.

[0114] En cuanto a los activos lipófilos, se pueden 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).

[0115] También se pueden asociar de manera ventajosa activos que favorecen la descamación, como los activos hidratantes de referencia en cosmética como el glicerol, el ácido hialurónico, la urea y sus derivados, así como activos que favorecen la descamación como los queladores, el ácido jasmónico y sus derivados, particularmente el ER2412, los compuestos reductores, los derivados sulfónicos y particularmente el Hepes, los aminoácidos, los AHA y BHA, particularmente el ácido glicólico y el ER195, y ciertos detergentes.

#### Formas galénicas

[0116] Las composiciones según la invención pueden presentarse en todas las formas galénicas normalmente disponibles para el modo de administración adoptado.

[0117] El soporte puede ser de diversos tipos según el tipo de composición considerada.

Las composiciones destinadas a una administración por vía tópica pueden ser soluciones acuosas, hidroalcohólicas o aceitosas, dispersiones de tipo soluciones o dispersiones de tipo loción o suero, emulsiones de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, suspensiones o emulsiones, de tipo crema, gel acuoso o anhidro, microemulsiones, microcápsulas, micropartículas, o dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

[0118] Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

[0119] Estas composiciones particularmente pueden constituir cremas de limpieza, 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), productos de maquillaje como bases de maquillaje líquidas, leches desmaquillantes, leches corporales de protección o de cuidado, leches para después de una exposición al sol, lociones, geles o espumas para el cuidado de la piel, como lociones de limpieza o de desinfección, lociones antisolares, lociones de bronceado artificial, composiciones para el baño.

[0120] Las composiciones según la invención también pueden consistir en preparados sólidos que constituyen jabones o pastillas limpiadoras.

[0121] 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 se eligen de entre los utilizados habitualmente en el ámbito 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.

[0122] 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.

5 [0123] De manera conocida, las formas galénicas dedicadas a una administración tópica también pueden contener adyuvantes habituales en el dominio cosmético, farmacéutico y/o dermatológico, tales como gelificantes hidrófilos o lipófilos, activos hidrófilos o lipófilos, conservantes, antioxidantes, solventes, perfumes, cargas, filtros, bactericidas, absorbentes de olor y materias colorantes.

10 Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las utilizadas tradicionalmente en el ámbito 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.

15 [0124] 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 Purcellin, el miristato de isopropilo y el palmitato de etilhexilo, los ácidos grasos insaturados y los aceites fluorados, como por ejemplo los perfluoropoliéteres.

También se pueden utilizar alcoholes grasos, ácidos grasos, como por ejemplo el ácido esteárico y, como por ejemplo, las ceras, particularmente de parafina, de carnaúba y la cera de abeja.

20 También se pueden utilizar compuestos siliconados como los aceites siliconados y, por ejemplo, ciclometicona y dimeticona, ceras, resinas y cauchos de silicona.

25 [0125] Como emulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar, por ejemplo, el estearato de glicerol, el polisorbato 60, la mezcla alcohol cetilestearil/alcohol cetilsteárico oxietileno con 33 moles de óxido de etileno vendida con el nombre Sinnowax AC<sup>®</sup> por la empresa HENKEL, la mezcla de PEG-6/PEG-32/Glicol estearato vendida con el nombre de Tefose<sup>®</sup> 63 por empresa GATTEFOSSE, el PPG-3 miristiléter, los emulsionantes siliconados, tales como la cetil dimeticona copoliol y el mono- o triestearato de sorbitano, el estearato de PEG-40, el monoestearato de sorbitano oxietileno (20OE).

30 [0126] Como solventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, particularmente el etanol y el isopropanol, el propilenglicol.

35 [0127] Una composición según la invención también puede contener de manera ventajosa un agua termal y/o mineral, particularmente elegida de entre el agua de Vittel, las aguas de la cuenca de Vichy y el agua de la Roche Posay.

40 [0128] Como gelificantes hidrófilos, se pueden citar los polímeros carboxílicos tales como el carbómero, los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliácridamidas y particularmente la mezcla de poliácridamida, C13-14-Isoparafina y Laureth-7 vendida con el nombre de Sepigel 305<sup>®</sup> por la empresa SEPPIC, los polisacáridos como los derivados celulósicos tales como las hidroxialquilcelulosas, y en particular la hidroxipropilcelulosa y la hidroxietilcelulosa, las gomas naturales tales como la guar, garrofín y xantano y las arcillas.

45 [0129] 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.

[0130] En el caso de un uso conforme a la invención, por vía oral, se prefiere el uso de un soporte ingerible.

[0131] El soporte ingerible puede ser de diversas naturalezas según el tipo de composición considerada.

50 [0132] De este modo, convienen particularmente como soportes nutricionales o farmacéuticos los comprimidos o las tabletas, los suplementos orales en forma seca y los suplementos orales en forma líquida.

55 [0133] Puede, por ejemplo, tratarse de complementos alimenticios, cuya formulación se puede realizar mediante los procedimientos usuales para producir particularmente grageas, cápsulas, geles, emulsiones, comprimidos, cápsulas e hidrogeles que permiten una liberación controlada.

[0134] En particular, el microorganismo según la invención se puede incorporar en cualquier otra forma de complementos alimenticios o de alimentos enriquecidos, por ejemplo de barritas energéticas o polvos, compactados o no.

60 Los polvos se pueden diluir en agua, refrescos, productos lácteos o derivados de la soja, o incorporarse en barritas energéticas.

65 [0135] El microorganismo, según la invención, se puede formular adicionalmente con los excipientes y componentes habituales para dichas composiciones orales o complementos alimenticios, a saber particularmente componentes grasos y/o acuosos, agentes humectantes, espesantes, conservantes, agentes texturizantes, de sabor y/o de revestimiento, antioxidantes, conservantes y colorantes usuales en el ámbito de la alimentación.

[0136] Los agentes de formulación y excipientes para composiciones orales, y particularmente para complementos alimenticios, se conocen en este ámbito y en este caso no son el objeto de una descripción detallada.

5 [0137] Convienen particularmente como soportes nutricionales o farmacéuticos la leche, el yogur, el queso, las leches fermentadas, los productos fermentados a base de leche, los helados, los productos a base de cereales o los productos a base de cereales fermentados, los polvos a base de leche, la 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, las suspensiones de bacterias líquidas, los suplementos orales en forma seca  
10 y los suplementos orales en forma líquida.

[0138] Un microorganismo conforme a la invención se puede formular adicionalmente con los excipientes y componentes habituales para dichas composiciones orales o complementos alimenticios, a saber particularmente  
15 componentes grasos y/o acuosos, agentes humectantes, espesantes, conservantes, agentes texturizantes, de sabor y/o de revestimiento, antioxidantes, conservantes y colorantes habituales en el ámbito de la alimentación.

[0139] Los agentes de formulación y excipientes para composición oral, y particularmente para complementos alimenticios, son conocidos en este ámbito y en este caso no son el objeto de una descripción detallada.  
20 Para la ingestión, son posibles numerosas formas de realización de composiciones orales y particularmente de complementos alimenticios.  
Su formulación se realiza mediante los procedimientos habituales para producir grageas, cápsulas, geles, hidrogeles de liberación controlada, emulsiones, comprimidos, cápsulas.

[0140] Según una forma de realización particular, los microorganismos anexos considerados según la invención se  
25 pueden formular dentro de composiciones en forma encapsulada para mejorar significativamente la duración de su supervivencia.  
En tal caso, la presencia de una cápsula puede en particular retrasar o evitar el deterioro del microorganismo al nivel del tubo digestivo.

[0141] Un procedimiento de tratamiento cosmético se puede aplicar particularmente administrando por vía oral y/o  
30 tópica al menos una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo conforme a la invención.

[0142] La administración por vía tópica consiste en la aplicación externa sobre la piel de composiciones cosméticas  
35 y/o dermatológicas según la técnica de uso habitual de estas composiciones.

[0143] A título ilustrativo, un procedimiento cosmético se puede aplicar por aplicación tópica, por ejemplo a diario, del  
40 microorganismo conforme a la invención, que puede estar formulado, por ejemplo, en forma de cremas, geles, sueros, lociones, emulsiones, leches desmaquillantes o composiciones para después de una exposición al sol.

[0144] Dicho procedimiento puede comprender una única aplicación.  
45 Según otra forma de realización, la aplicación se repite por ejemplo de 2 a 3 veces al día durante un día o más, y habitualmente a lo largo de una duración prolongada de por lo menos 4 días, incluso de 1 a 15 semanas.

[0145] La administración por vía oral consiste en ingerir en una o más dosis una composición oral tal y como se ha  
50 definido antes.

[0146] En la descripción y en los ejemplos siguientes, excepto si se indica lo contrario, los porcentajes son  
55 porcentajes en peso y las zonas de valores escritos en la forma «entre ... y ...» incluyen los límites inferior y superior precisados.  
Los ingredientes se mezclan antes de ser puestos en su forma, en el orden y las condiciones fácilmente determinadas por el experto en la técnica.

[0147] Según una variante, el procedimiento cosmético comprende al menos una etapa de administración oral de  
60 una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo según la invención, de una de sus fracciones, y al menos una etapa de administración tópica de una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo según la invención o de una de sus fracciones.

[0148] El procedimiento puede comprender una única administración.

[0149] Según otra forma de realización, la administración se repite por ejemplo de 2 a 3 veces al día durante un día  
65 o más, y habitualmente a lo largo de una duración prolongada de por lo menos 4 días, incluso de 1 a 15 semanas con, si procede, uno o varios períodos de interrupción.

[0150] Además, se pueden considerar asociaciones de tratamiento con, eventualmente, formas orales o tópicas con  
el fin de completar o reforzar la actividad del microorganismo según define la invención.

[0151] De este modo, se podría imaginar un tratamiento por vía tópica con una composición que contiene un microorganismo conforme a la invención, asociado a una composición por vía oral o tópica que contiene eventualmente otro microorganismo, particularmente probiótico u otros probióticos en forma muerta, viva o semiactiva.

5 [0152] Los ingredientes se mezclan, antes de su formación, en el orden y las condiciones fácilmente determinadas por el experto en la técnica.

10 [0153] Los ejemplos que aparecen a continuación se presentan a título ilustrativo y no limitativo del dominio de la invención.

[0154] En estos ejemplos, el término «ufc» designa «unidad formadora de colonia». Es la unidad de medida utilizada para cuantificar las bacterias vivas.

15 [0155] El *Lactobacillus paracasei* aplicado en las composiciones de los ejemplos que aparecen a continuación es el *Lactobacillus paracasei* ST11 NCC 2461 (CNCM I-2116).

Figura

20 [0156] Figura 1: ilustra el índice de IL-8 medido después del ejemplo 2 en los sobrenadantes sometiendo el sistema de cocultivo al medio solo (Medium) o al que se ha añadido *Lactobacillus paracasei* ST 11 (ST 11).

**Ejemplo 1**

25 Ejemplos de composiciones para vía oral

Ejemplo 1a: stick pack de polvo

30 [0157]

<b>Principio activo</b>	
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	10 <sup>10</sup> ufc
<b>Excipiente</b>	
Goma xantana	0,8 mg
Benzoato sódico	0,2 mg
Maltodextrina	csp 30g

Se puede tomar un stick por día.

35 Ejemplo 1b: stick pack de polvo

[0158]

<b>Principio activo</b>	
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	10 <sup>10</sup> ufc
<b>Excipiente</b>	
Goma xantana	0,8 mg
Benzoato sódico	0,2 mg
Maltodextrina	csp 30g

Se puede tomar un stick por día.

40 Ejemplo 1c comparativo: cápsulas

[0159]

Principio activo	mg/cápsula
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	10 <sup>8</sup> ufc
Vitamina C	60
Estearato de magnesio	0,02

Se puede tomar de una a tres de estas cápsulas por día.

5

Ejemplo 1d: formulación de tipo gragea

[0160]

Materias activas	mg/gragea
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	5,10 <sup>8</sup> ufc
<i>Bifidobacterium longum</i>	5,10 <sup>8</sup> ufc
<b>Excipiente del núcleo de la gragea</b>	
Celulosa microcristalina	70
Encompress™	60
Estearato de magnesio	3
Sílice coloidal anhidro	1
<b>Agente de revestimiento</b>	
Goma laca	5
Talco	61
Sacarosa	250
Polividona	6
Dióxido de titanio	0,3
Agente de coloración	5

10 Este tipo de gragea se puede tomar de 1 a 3 veces por día.

Ejemplo 1e: formulación de tipo gragea

[0161]

15

Materias activas	mg/gragea
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	10 <sup>9</sup> ufc
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	10 <sup>9</sup> ufc
<b>Excipiente del núcleo de la gragea</b>	
Celulosa microcristalina	70
Encompress™	60
Estearato de magnesio	3
Sílice coloidal anhidro	1

Agente de revestimiento	
Goma laca	5
Talco	61
Sacarosa	250
Polivinilidona	6
Dióxido de titanio	0,3
Agente de coloración	5

Este tipo de gragea se puede tomar de 1 a 3 veces por día.

**Ejemplos de composición para vía tópica**

5

Ejemplo 1f: loción para la cara

[0162]

	(% en peso)
Polvo de <i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	5,00
Polvo de <i>Lactobacillus johnsonii</i>	5,00
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,0
Conservante	0,30
Agua	csp 100%

10

Ejemplo 1g: Gel para el cuidado de la cara

[0163]

	(% en peso)
Polvo de <i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	5,00
Hidroxipropilcelulosa (Klucel H® vendida por la empresa HERCULES)	5,00
Vitamina E	1,00
Isopropanol	2,50
Conservante	40,00
Agua	0,30
	csp 100%

15

Ejemplo 1h: leche para el cuidado de la cara

[0164]

	(% en peso)
Polvo de <i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	5,00
Estearato de glicerol	1,00
Alcohol cetilestearílico/alcohol cetilsteárico oxietilenado con 3 moles OE (Sinnovax AO® vendido por la empresa HENKEL)	3,00
Alcohol cetílico	1,00
Dimeticona (DC 200 Fluid® vendida por la empresa Dow Corning)	1,00
Aceite de vaselina	6,00
Miristato de isopropilo (Estol IPM 1514® vendido por la empresa Unichema)	3,00
Glicerina	20,00
Conservante	0,30
Agua	csp 100%

20

Ejemplo 1i: crema para el cuidado de la cara

[0165]

(% en peso)

Polvo de <i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	5,00
Glicerina	2,0%
Extracto de <i>Vitreoscilla filiformis</i>	3,0%
BHT	0,05%
POB metilo	0,1%
POB propilo	0,05%
Agua	csp 100%

Ejemplo 1j: Gel para el cuidado de la cara

[0166]

5

	(% en peso)
Polvo de <i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	5,00
Extracto de <i>Vitreoscilla filiformis</i>	3,00
Antioxidante	0,05
Vitamina C	2,50
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,00
Conservante	0,30
Agua	csp 100,00%

**Ejemplo 2**

10 [0167] Una línea de células intestinales CaCO-2 se pone en cultivo sobre insertos de 10,5 mm (Becton Dickinson) en una proporción de  $2 \times 10^5$  células/pocillo.

Estos insertos a continuación se colocan en cultivo en una placa de 12 pocillos (Nunc).

Las células luego se cultivan durante 21 días a 37 °C en 10 % de CO<sub>2</sub> y en DMEM complementado con 10 % de FCS y 0,1 % de penicilina/estreptomicina (10 000 UI/mL, Gibco BRL).

15 [0168] Las células mononucleares de sangre periférica (leucocitos) humanas se purifican a partir de bolsas de sangre «capas leucocitarias» por centrifugación a través de una columna Ficoll-Hypaque 1077 (Pharmacia) y luego se resuspenden en un medio RPMI completo complementado con suero humano AB (Gibco BRL).

Los leucocitos ( $2 \times 10^6$  células/mL) se añaden entonces al compartimento basolateral de los cultivos «transwell» cuando presentan una capa confluyente de células CaCO-2 a las que se ha lavado previamente su medio.

20 [0169] Los cocultivos así establecidos son estimulados añadiendo  $1 \times 10^7$  UFC/mL de probióticos al nivel de la superficie apical de la monocapa de células epiteliales (CaCO-2).

A continuación el sistema se incuba durante 16h a 37 °C/5 % CO<sub>2</sub>.

25 [0170] Con el fin de evitar el crecimiento de las bacterias, se añaden 150 µg/mL de gentamicina al medio después de 4h de incubación (figura 1).

[0171] Al final de la incubación (16h) el medio situado en el compartimento basolateral se toma para ser testado.

30 [0172] Una primera serie de análisis consiste en analizar la presencia de marcadores de inflamación o de inmunorregulación (IL-8, TGF-β).

[0173] La figura 1 ilustra la medida del marcador proinflamatorio IL-8 producido en los medios de los cocultivos estimulados con el probiótico *Lactobacillus paracasei*.

35 [0174] No se observa un aumento significativo de IL-8 en el medio estimulado por *Lactobacillus paracasei* ST 11 respecto al control, medio no estimulado por probióticos.

40 [0175] Estos resultados confirman el carácter no proinflamatorio del probiótico seleccionado. Además, se detectaron altos niveles de expresión de TGF-β en este sistema.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo probiótico, dicho microorganismo siendo elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como activo destinado a ser utilizado para prevenir la manifestación y/o tratar una dermatitis irritante de contacto no alérgica.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por el hecho de que** la dermatitis irritante de contacto no alérgica es inducida por al menos una condición elegida de entre la acción de productos químicos, de compuestos susceptibles de provocar una irritación de la piel, de la temperatura, del clima, de la contaminación atmosférica o de rozamientos.
- 15 3. Composición según la reivindicación precedente, **caracterizada por el hecho de que** dicho microorganismo probiótico está destinado a prevenir y/o disminuir el efecto irritante de una composición cosmética o dermatológica con uno o varios compuestos susceptibles de provocar una dermatitis irritante de contacto no alérgica.
- 20 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por el hecho de que** el microorganismo es el *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual dicho microorganismo se aplica en una proporción de 0,0001 a 20 % en peso, en particular de 0,001 a 15 % y particularmente de 0,01 a 10 % en peso respecto al peso total de la composición que lo contiene.
- 25 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual dicho microorganismo se aplica por vía tópica u oral.
- 30 7. Composición cosmética o dermatológica que contiene, en un soporte fisiológicamente aceptable, una cantidad eficaz de uno o varios compuestos susceptibles de provocar una dermatitis irritante de contacto no alérgica y una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo probiótico, dicho microorganismo siendo elegido de entre los *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como activo para prevenir y/o disminuir dicha dermatitis irritante de contacto no alérgica.

FIGURA 1

