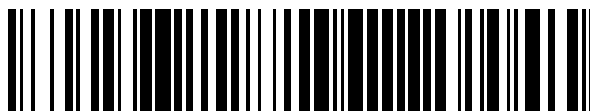


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 607**

51 Int. Cl.:

A61K 8/99 (2007.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61Q 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2008 E 08163551 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2033628**

54 Título: **Uso cosmético de un lisado de especies de Bifidobacterium para el tratamiento de la sequedad cutánea**

30 Prioridad:

04.09.2007 FR 0757348

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

26.03.2019

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)
14, rue Royale
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**CASTIEL, ISABELLE;
BRETON, LIONEL y
GUENICHE, AUDREY**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 705 607 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 lisado de especies de *Bifidobacterium* para el tratamiento de la sequedad cutánea

5 [0001] La presente patente principalmente pretende proponer un nuevo activo para la prevención y/o el tratamiento de la sequedad en las materias queratínicas y particularmente las pieles calificadas como secas.

[0002] Se sabe que, a menudo, con la edad se observa un aumento de la sequedad cutánea, pero tales estados de sequedad cutánea también pueden manifestarse en los sujetos jóvenes. De hecho, el estado de sequedad cutánea es un estado fisiológico que puede estar presente en sujetos jóvenes, sin ninguna causa patológica al menos aparente. El origen de esta sequedad puede ser constitucional o adquirido. De este modo, muchos factores externos pueden ocasionar la sequedad de la piel o agravar el estado de una piel ya seca. Entre estos factores, se pueden citar las condiciones climáticas difíciles, los rayos solares, la exposición a ciertos agentes químicos o terapéuticos.

15 [0003] En el plano fisiológico, la piel seca se suele asociar a una disminución del nivel de hidratación cutánea y a una alteración de la función de barrera, medida por la pérdida imperceptible de agua. En el plano sensorial, se caracteriza particularmente por una sensación de tirantez y/o de tensión cutánea. Por razones evidentes, estas manifestaciones son fuentes de molestia, incluso de dolores.

20 [0004] Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de disponer de nuevos activos susceptibles de ejercer una acción cosmética o terapéutica beneficiosa sobre la epidermis o las materias queratínicas en general, calificadas como secas. En el contexto de la invención, por "epidermis" se pretende designar tanto la piel como el cuero cabelludo.

25 [0005] La EP 1 110 555 describe el uso de un microorganismo *Bifidobacterium lactis* para el tratamiento de trastornos tales como los estados descamativos; y la WO 2006/110 631 describe la administración por vía oral de un microorganismo probiótico del género *Bifidobacterium* para tratar los estados descamativos del cuero cabelludo. Sin embargo, estos microorganismos no se aplican en forma de lisado.

30 [0006] De manera inesperada, los inventores han constatado que ciertos microorganismos probióticos pueden resultar particularmente eficaces para la prevención y/o el tratamiento de las pieles secas siempre que se apliquen en forma de lisado, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y constituyentes de las paredes y membranas celulares.

35 [0007] En consecuencia, según un primer aspecto, la invención tiene como objeto el uso cosmético no terapéutico de una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium*, para tratar y/o prevenir una piel seca elegida entre una piel seca congénita no patológica y una piel seca adquirida, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y constituyentes de las paredes y membranas celulares.

40 [0008] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium* en una cantidad eficaz, para su uso para tratar y/o prevenir una piel seca congénita patológica, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y constituyentes de las paredes y membranas celulares. En particular, un tal lisado resulta eficaz para tratar las ictiosis, psoriasis, hiperqueratosis, las dermatitis atópicas y los estados descamativos secos del cuero cabelludo.

45 [0009] La presente invención se refiere, según otro de sus aspectos, al uso cosmético no terapéutico de una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium* para tratar y/o prevenir un estado descamativo seco del cuero cabelludo, y particularmente la caspa seca, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y constituyentes de las paredes y membranas celulares.

50 [0010] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium* en una cantidad eficaz, para su uso para tratar y/o prevenir un estado descamativo seco del cuero cabelludo, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y constituyentes de las paredes y membranas celulares.

55 [0011] En el sentido de la presente invención, el término prevenir significa disminuir el riesgo de manifestación del fenómeno en cuestión.

60 [0012] Según otro de sus aspectos, la invención tiene como objeto un procedimiento cosmético no terapéutico para tratar y/o prevenir una piel seca elegida de entre una piel seca congénita no patológica y una piel seca adquirida en un sujeto que comprende al menos una etapa de administración a dicho sujeto de por lo menos una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium*, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y los constituyentes de las paredes y membranas celulares.

[0013] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a una composición, cosmética y/o dermatológica, particularmente útil para prevenir y/o tratar las materias queratínicas secas, particularmente las epidermis secas, tales como la piel o el cuero cabelludo, que comprende, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium*, en asociación con al menos una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo anexo particularmente probiótico, y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, distinto de dicho lisado, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y constituyentes de las paredes y membranas celulares.

[0014] En el contexto de la invención, la expresión "distinto/a de dicho lisado" significa que es posible distinguir dentro de la composición o bien dos microorganismos diferentes o bien dos formas diferentes de un mismo microorganismo. De este modo, cuando el microorganismo anexo es del género *Bifidobacterium* y corresponde a la misma especie que la que está presente en el lisado requerido según la invención, este microorganismo anexo está entonces presente bajo una forma distinta de un lisado.

[0015] La presente descripción también se refiere a una composición, cosmética y/o dermatológica, particularmente útil para prevenir y/o tratar las materias queratínicas secas, particularmente las epidermis secas, tales como la piel o el cuero cabelludo, que comprende en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium species*, y/o una de sus fracciones, en asociación con una cantidad eficaz de por lo menos un activo hidratante particularmente como se describe a continuación.

[0016] A este respecto, son particularmente adecuados la urea y sus derivados.

[0017] Según una variante de realización de la invención, el lisado según la invención se puede administrar por vía oral.

[0018] Según otra variante de realización de la invención, el lisado según la invención se puede administrar por vía tópica.

[0019] Como se precisa a continuación, las composiciones que lo contienen se formulan para que sean compatibles con el modo de administración adoptado.

[0020] Por "cantidad eficaz", se entiende en el sentido de la presente invención una cantidad suficiente para obtener el efecto esperado.

Piel seca

[0021] Como se ha explicado previamente, la piel seca se manifiesta esencialmente por una sensación de tirantez y/o de tensión. Ésta es rugosa al tacto y aparece cubierta de escamas. Cuando la piel es ligeramente seca, estas escamas son abundantes pero poco visibles a simple vista. A medida que el trastorno se agrava, estas son cada vez menos numerosas pero cada vez más visibles a simple vista.

[0022] Al nivel del cuero cabelludo, la formación de tales escamas o caspa seca es sintomático de un estado descamativo seco.

[0023] Con respecto al cuero cabelludo, los estados descamativos secos son estados crónicos, frecuentes, recidivantes y socialmente invalidantes. El estrés y el período invernal refuerzan estos estados en la mayoría de los individuos. La integridad y la homeostasis del cuero cabelludo se regulan por un conjunto de parámetros entre los cuales intervienen la secreción de sebo y la sensibilidad intraindividual.

[0024] Así, durante los estados descamativos del cuero cabelludo, la barrera cutánea, su integridad y su ecoflora están desequilibradas.

[0025] La piel del cuero cabelludo está irritada, y pruriginosa, frágil, menos hidratada y desarrolla una descamación importante que se traduce en un estado descamativo seco.

[0026] Los estados descamativos secos son diferentes de los estados descamativos grasos. Los primeros se distinguen particularmente por la presencia de escamas grises o blancas, de pequeños tamaños y secas, mientras que los segundos se caracterizan por escamas grandes, amarillas y grasas.

[0027] El origen de esta sequedad cutánea puede ser de tipo constitucional o adquirido.

[0028] En el caso de la piel seca congénita, se pueden distinguir dos categorías: las pieles patológicas y las pieles no patológicas.

[0029] Las pieles secas congénitas patológicas están representadas esencialmente por la dermatitis atópica y las ictiosis. Son casi independientes de las condiciones externas.

[0030] La dermatitis atópica se describe como asociada a un déficit en el metabolismo de los lípidos del estrato córneo y particularmente de las ceramidas. Esta patología se presenta en forma de una xerosis más o menos crónica que afecta a una gran extensión del cuerpo, asociada o no a brotes inflamatorios y pruriginosos por placas.

[0031] Las dermatitis atópicas también se describen como patologías crónicas inflamatorias de la piel, coexistentes a menudo con otras patologías atópicas tales como la rinitis, las conjuntivitis y el asma alérgicos. En la mayoría de los casos, la dermatitis atópica se traduce en una piel seca asociada a las disfunciones de la barrera epidérmica. Casi siempre se da un aumento de la pérdida imperceptible de agua.

[0032] De este modo, la función de barrera de la piel se ve alterada no solo en las partes eccematosas, sino también al nivel de la piel seca no inflamatoria. Esta alteración facilita también la penetración de diversas sustancias del ambiente en la piel.

[0033] Por otra parte, una colonización de la piel por estafilococo dorado (*Staphylococcus aureus*) está habitualmente correlacionada con una dermatitis atópica.

[0034] Las ictiosis son patologías caracterizadas por un déficit genético que afecta al proceso de queratinización en diferentes estadios. Se manifiestan por una descamación considerable por placas.

[0035] Las pieles secas congénitas patológicas sobre las que trata la invención son, de forma más particular, pieles secas o cueros cabelludos secos de origen no inflamatorio.

[0036] En el caso de las pieles secas congénitas no patológicas, la gravedad del estado de sequedad puede, por su parte, depender de factores externos. En esta categoría de piel se incluyen la piel senil (caracterizada por una disminución general del metabolismo cutáneo con la edad), la piel frágil (muy sensible a los factores externos y a menudo acompañada de eritema y de rosácea) y la xerosis vulgar (de origen genético probable y que se manifiesta de forma prioritaria en la cara, las extremidades y el dorso de las manos).

[0037] En el caso de la piel seca adquirida, la intervención de parámetros externos tales como la exposición a agentes químicos, a condiciones climáticas difíciles, a los rayos solares o también a ciertos tratamientos terapéuticos (retinoides, por ejemplo) es determinante. Bajo estas influencias externas, la epidermis puede volverse temporal y localmente seca. Esto puede afectar a todo tipo de epidermis.

[0038] De este modo, la sequedad cutánea también puede ser inducida por un estrés exógeno, de origen químico, por ejemplo de tipo *peeling*, o incluso de origen mecánico (fricción, afeitado).

[0039] Se recuerda que una operación de *peeling* consiste tradicionalmente en aplicar sobre la piel una sustancia química con el fin de provocar una destrucción limitada y controlada de la epidermis y las capas superficiales de la dermis con el fin de mejorar ciertos trastornos del aspecto de la piel.

[0040] En paralelo a los *peelings* que se podrían calificar de químicos con respecto a los productos químicos que utilizan, se ha desarrollado una tecnología que implica la utilización de láseres ablativos y no ablativos.

[0041] Los primeros láseres ablativos, realizados con láseres de CO₂ pulsados o escaneados, tienen por efecto inmediato la vaporización (o ablación) de la epidermis y a menudo la parte superior de la dermis. Una banda de la dermis subyacente es habitualmente el lugar de una lesión térmica con desnaturalización y contracción del colágeno. Durante la fase de cicatrización, se produce una reepitelización a partir de los folículos pilosos y otros anexos además de una cinta dérmica superior ("remodelado del colágeno").

[0042] La última generación de láseres utiliza un sistema de transformación del haz láser en multitud de haces espaciados entre ellos con el fin de producir sobre la piel impactos espaciados entre ellos, manteniendo así zonas de piel sana no alterada entre las zonas tratadas.

[0043] Por razones evidentes, el *peeling* tiene por lo tanto una acción que, aunque es controlada, sigue siendo irritante al nivel de la superficie de la epidermis y tiende a inducir una sequedad cutánea.

[0044] Las composiciones, procedimientos y usos según la presente descripción, por lo tanto, demuestran ser particularmente eficaces:

- para tratar los estados de sequedad cutánea, los estados escamosos y particularmente los estados descamativos secos,
- para tratar las pieles secas,
- para tratar los pruritos y/o la tirantez asociados a las pieles secas,

- para tratar los trastornos cutáneos ligados a un defecto de excreción y/o de secreción de sebo,
- para restaurar fisiológicamente un estado de hidratación adecuado en el estrato córneo,
- para tratar las pieles secas hiposeborreicas,
- para estimular la generación de sebo,
- para prevenir y/o reducir las arrugas asociadas a una sequedad cutánea,
- para mejorar la sensación de bienestar de las pieles y los cueros cabelludos secos, y particularmente los estados descamativos secos,
- para luchar contra el aspecto apagado y/o flácido de la piel como consecuencia de su deshidratación,
- para tratar las fibras queratínicas secas,

[0045] para tratar las pieles que han sufrido un estrés exógeno desecante inducido por un producto químico tal como una composición de *peeling*, por ejemplo, o inducido por un *peeling* con luz o incluso inducido mecánicamente particularmente por fricción, por ejemplo con el afeitado.

[0046] Cuando las materias queratínicas son fibras queratínicas humanas o animales, como cabellos, pelos y/o pestañas, el activo considerado resulta particularmente ventajoso para prevenir y/o tratar la manifestación de los signos de fragilidad, como por ejemplo la sequedad que se traduce, habitualmente, en un aspecto quebradizo de la fibra. Permite por lo tanto conferir un aspecto brillante a las fibras queratínicas, en particular al cabello humano y al pelaje animal.

[0047] Según una forma de realización de la invención, un lisado de microorganismos conforme a la invención no se aplica como agente antiadhesión de la flora patógena de la piel.

Microorganismos

[0048] Como se ha precisado previamente, los microorganismos del género *Bifidobacterium species* utilizados como activos según la invención se aplican en forma de lisado.

[0049] Un lisado designa comúnmente un material obtenido tras la destrucción o disolución de células biológicas por un fenómeno llamado de lisis celular que provoca así la liberación de los constituyentes biológicos intracelulares contenidos de manera natural en las células del microorganismo en cuestión.

[0050] Para los fines de la presente descripción, el término lisado se utiliza indiferentemente para designar la totalidad del lisado obtenido por lisis del microorganismo en cuestión o solamente una fracción de éste.

[0051] El lisado aplicado está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y los constituyentes de las paredes y membranas celulares.

[0052] Más precisamente, contiene la fracción citoplásmica celular que contiene las enzimas tales como la deshidrogenasa de ácido láctico, las fosfatasas, las fosfocetolasas, y transaldolasas. A título ilustrativo, los constituyentes de las paredes celulares son particularmente el peptidoglicano, la mureína o mucopéptido y el ácido teicoico y los constituyentes de las membranas celulares son compuestos de glicerofosfolípidos.

[0053] Esta lisis celular se puede realizar por diferentes tecnologías, tales como, por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, por ultrasonido, o incluso bajo tensión mecánica de tipo centrifugado, por ejemplo.

[0054] De forma más particular, este lisado se puede obtener según la tecnología descrita en la patente US 4 464 362 y particularmente según el protocolo siguiente.

[0055] El microorganismo de tipo *Bifidobacterium* considerado se cultiva anaeróticamente en un medio de cultivo adecuado, por ejemplo según las condiciones descritas en los documentos US 4 464 362 y EP 43 128. Cuando se alcanza la fase estacionaria del desarrollo, el medio de cultivo se puede inactivar por pasteurización, por ejemplo a una temperatura de 60 a 65 °C durante 30 min. Los microorganismos son entonces recogidos por una técnica de separación convencional, por ejemplo filtración de membranas, centrifugado y se vuelven a poner en suspensión en una solución fisiológica estéril de NaCl.

[0056] El lisado se puede obtener por desintegración por ultrasonidos de un tal medio con el fin de liberar de él las fracciones citoplásmicas, los fragmentos de pared celular y los productos procedentes del metabolismo. Después, todos los componentes en su distribución natural son estabilizados a continuación en una solución acuosa levemente ácida.

[0057] De este modo se obtiene habitualmente una concentración del orden de 0,1 a 50%, en particular de 1 a 20 % y particularmente aproximadamente 5 % en peso de materia(s) activa(s) respecto al peso total del lisado.

[0058] El lisado se puede aplicar en diferentes formas, en forma de una solución o en forma pulverulenta.

[0059] El microorganismo que pertenece al género *Bifidobacterium* se elige de forma más particular entre las especies: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* o *Bifidobacterium pseudocatenulatum* y sus mezclas.

[0060] La especie *Bifidobacterium longum* es particularmente adecuada para la invención.

[0061] En el contexto de la invención, el término fracción designa de una forma más particular un fragmento de dicho microorganismo dotado de eficacia para el tratamiento de las epidermis secas por analogía a dicho microorganismo entero.

[0062] El producto comercializado con el nombre Repair Complex CLR® por la empresa K. RICHTER GmbH y que está formado por un lisado inactivado de la especie *Bifidobacterium longum* entra en el marco de la invención.

[0063] El activo que forma el lisado que pertenece al género *Bifidobacterium* se puede formular a razón de por lo menos 0,0001 % (expresado en peso seco), en particular en una proporción de 0,001 a 20% y particularmente en una proporción de 0,001 a 2 % en peso respecto al peso total del soporte o de la composición que lo contiene.

[0064] En el caso particular en que el/los microorganismo(s) es/son formulado(s) en composiciones para administrar por vía oral, la concentración en microorganismo(s) particularmente probiótico(s) se puede ajustar de manera que corresponda a dosis (expresadas en equivalente de microorganismo) que varían de $5 \cdot 10^2$ a 10^{13} ufc/d y en particular de 10^5 a 10^{11} ufc/d.

[0065] Según una variante de la invención, este lisado se aplica en asociación con otro microorganismo.

[0066] Por lo tanto, las composiciones según la invención pueden contener ventajosamente además al menos un microorganismo anexo, particularmente de tipo probiótico y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos.

[0067] 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 hospedador "Consulta de Expertos FAO/OMS sobre Evaluación de las Propiedades Saludables y Nutricionales de los Probióticos en los Alimentos, incluida la Leche en Polvo con Bacterias Vivas del Ácido Láctico", y que puede en particular mejorar el equilibrio microbiano intestinal.

[0068] Estos microorganismos adecuados para la invención se pueden elegir particularmente entre los ascomicetos tales como *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Kluyveromyces*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Aspergillus* y *Penicillium*, las bacterias del género *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus* y *Lactobacillus* y sus mezclas.

[0069] Como ascomicetos particularmente adecuados para la presente invención se pueden citar en particular *Yarrowia lipolytica* y *Kluyveromyces lactis*, así como *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida* y *Pichia*.

[0070] Los ejemplos específicos de microorganismos probióticos son *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrückii* subespecie *Lactis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus GG*), *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, y *Staphylococcus xylosus* y sus mezclas.

[0071] De forma más particular, se trata de microorganismos probióticos procedentes del grupo de las bacterias lácticas, como particularmente los *Lactobacillus*. A título ilustrativo de estas bacterias lácticas, se puede citar de forma más particular *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* y sus mezclas.

[0072] En el contexto de la invención, el término metabolito designa toda sustancia procedente del metabolismo de los microorganismos considerados según la invención y también dotada de eficacia para el tratamiento de las epidermis secas.

[0073] Como se ha precisado previamente, el microorganismo anexo puede ser o no de la misma especie que el que forma el lisado. Sin embargo, cuando es de la misma especie, entonces está presente bajo en forma distinta de un lisado, por ejemplo en forma viva.

[0074] Las especias particularmente adecuadas son *Lactobacillus johnsonii*, particularmente la cepa depositada según el tratado de Budapest con el Instituto Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) con la designación siguiente CNCM I-1225.

5 [0075] En general, las composiciones según la invención comprenden habitualmente de 0,0001 a 20%, en particular de 0,001 a 15 % y particularmente de 0,1 a 10 % en uno o varios microorganismos particularmente probióticos, anexos.

10 [0076] Este o estos microorganismo(s) puede(n) ser incluido(s) en las composiciones según la invención en forma viva, semiactiva o inactivada, muerta.

[0077] También se puede(n) incluir en forma de fracciones de componentes celulares.

15 [0078] El o lo(s) microorganismo(s), metabolito(s) o fracción(es) puede(n) igualmente ser introducido(s) en forma de un polvo, de un líquido, de un sobrenadante de cultivo o una de sus fracciones, diluido/a o no, o incluso concentrado/a o no.

20 [0079] En caso de que los microorganismos se formulen en una composición en forma viva, la cantidad de microorganismos vivos puede variar de 10^3 a 10^{15} ufc/g, en particular de 10^5 a 10^{15} ufc/g y particularmente de 10^7 a 10^{12} ufc/g de microorganismos por gramo de composición.

[0080] Las composiciones según la invención pueden presentarse en todas las formas galénicas normalmente disponibles para el modo de administración adoptado.

25 [0081] El soporte puede ser de diversos tipos según el tipo de composición considerada.

30 [0082] En lo que se refiere de forma más particular a las composiciones destinadas a una administración por vía tópica externa, es decir, en la superficie de una materia queratínica tal como la piel, puede tratarse de soluciones acuosas, hidroalcohólicas u oleosas, de dispersiones de tipo soluciones o dispersiones de tipo loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (aceite/agua) o inversamente (agua/aceite), o de suspensiones o emulsiones, de tipo crema, gel acuoso o anhidro, microemulsiones, microcápsulas, micro partículas, o dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

35 [0083] Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

40 [0084] Estas composiciones pueden constituir particularmente cremas limpiadoras, de protección, 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 fluidas, leches desmaquillantes, leches corporales de protección o de cuidado, leches para después de la exposición 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, composiciones desodorantes que contienen un agente bactericida, geles o lociones para después del afeitado, cremas depilatorias, o composiciones contra las picaduras de insectos.

45 [0085] Las composiciones según la invención también pueden consistir en preparados sólidos que constituyen jabones o pastillas limpiadoras.

50 [0086] También se pueden utilizar para el cuero cabelludo en forma de soluciones, cremas, geles, emulsiones, espumas o incluso en forma de composiciones para aerosol que contienen igualmente un agente propulsor a presión.

55 [0087] Cuando la composición de la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 5 al 80 % en peso, y preferiblemente del 5 al 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 aquellos habitualmente utilizados en el dominio cosmético y/o dermatológico. El emulsionante y el coemulsionante pueden estar presentes, en la composición, en una proporción que va del 0,3 al 30 % en peso, y preferiblemente del 0,5 al 20 % en peso respecto al peso total de la composición.

60 [0088] Cuando la composición de la invención es una solución o un gel oleoso, la fase grasa puede representar más de 90 % del peso total de la composición.

65 [0089] 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, disolventes, perfumes, cargas, filtros, bactericidas, absorbentes de olor y materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son

aquellas habitualmente utilizadas en el dominio considerado, y por ejemplo de 0,01 a 20 % del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, se pueden introducir en la fase grasa y/o en la fase acuosa.

[0090] 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 semillas 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, carnaúba y la cera de abejas. También se pueden utilizar compuestos siliconados como los aceites siliconados y por ejemplo la ciclometicona y dimeticona, las ceras, las resinas y las gomas de silicona.

[0091] Como emulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar, por ejemplo, el estearato de glicerol, el polisorbato 60, la mezcla alcohol cetilestearílico/alcohol cetilestearílico oxietilenado a 33 moles de óxido de etileno vendido con el nombre Sinnowax AO® por la empresa HENKEL, la mezcla de PEG-6/PEG-32/Glicol estearato vendida con el nombre Tefose® 63 por empresa GATTEFOSSE, el PPG-3 miristil éter, los emulsionantes siliconados tales como la cetildimeticona copoliol y el mono- o triestearato de sorbitano, el estearato de PEG-40, el monoestearato de sorbitano oxietilenado (20OE).

[0092] Como disolventes utilizables en la invención se pueden citar los alcoholes inferiores, particularmente el etanol y el isopropanol, el propilenglicol.

[0093] La composición de la invención también puede contener de manera ventajosa un agua termal y/o mineral, particularmente elegida entre el agua de Vittel, las aguas de la cuenca de Vichy y el agua de la Roche Posay.

[0094] Como gelificantes hidrófilos se pueden citar los polímeros carboxílicos como el carbómero, los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliacrilamidas y particularmente la mezcla de poliacrilamida, C13-14-Isoparafina y Laureth-7 vendida con el nombre de Sepigel 305® por la empresa SEPPIC, los polisacáridos como los derivados celulósicos tales como las hidroxialquilcelulosas y en particular la hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa, las gomas naturales tales como las guar, garrofín y xantana y las arcillas.

[0095] Como gelificantes lipófilos se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio y la sílice hidrofóbica o incluso la etilcelulosa y el polietileno.

[0096] En el caso de un uso de una asociación conforme a la invención por vía oral, se da preferencia al uso de un soporte ingerible.

[0097] Como soportes nutricionales o farmacéuticos son particularmente adecuados la leche, el yogur, el queso, las leches fermentadas, los productos fermentados a base de leche, los helados, los productos a base de cereales fermentados, los polvos a base de leche, los preparados para niños y lactantes, los productos alimenticios dulces, chocolate, cereales, los alimentos para animales en particular domésticos, los comprimidos, cápsulas o tabletas, los suplementos orales en forma seca y los suplementos orales en forma líquida.

[0098] Para la ingesta, son posibles numerosas formas de realización de composiciones orales y particularmente de complementos alimentarios. Su formulación se realiza mediante los procedimientos habituales para producir grageas, cápsulas de gel, geles, emulsiones, comprimidos, cápsulas. En particular, el/los activo(s) según la invención se pueden incorporar en cualquier otra forma de complementos alimentarios o de alimentos enriquecidos, por ejemplo barritas energéticas, o polvos compactados o sin compactar. Los polvos se pueden diluir en agua, en refrescos, productos lácteos o derivados de la soja, o incorporarse en barritas energéticas.

[0099] Según una forma de realización particular, los microorganismos anexos considerados según la invención se pueden formular dentro de composiciones en forma encapsulada con el fin de 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.

[0100] Por supuesto, las composiciones tópicas u orales, o asociaciones según la invención pueden además contener varios otros activos.

[0101] A título de activos aplicados convencionalmente se pueden citar las vitaminas B3, B5, B6, B8, C, E, o PP, la niacina, los carotenoides, los polifenoles y minerales tales como zinc, calcio, magnesio...

[0102] En particular, se puede utilizar un complejo antioxidante que comprende las vitaminas C y E, y al menos un carotenoide, particularmente un carotenoide elegido entre el β-caroteno, el licopeno, la astaxantina, la zeaxantina y la luteína, los flavonoides tales como las catequinas, la hesperidina, las proantocianidinas y las antocianinas.

[0103] También puede tratarse de por lo menos un prebiótico o una mezcla de prebióticos. De forma más particular, estos prebióticos se pueden elegir entre los oligosacáridos, producidos a partir de glucosa, galactosa, xilosa, maltosa, sacarosa, lactosa, almidón, xilano, hemicelulosa, inulina, las gomas de tipo acacia, por ejemplo, o una de sus mezclas. De forma más particular, el oligosacárido comprende al menos un fructoligosacárido. De forma más particular, este prebiótico puede comprender una mezcla de fructoligosacárido y de inulina.

[0104] 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 C₂ a C₁₀ como la glicerina, sorbitol, butilenglicol y polietilenglicol, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, el almidón, los extractos bacterianos o vegetales como los de Aloe Vera.

[0105] 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).

[0106] Según una forma de realización, una composición de la invención está desprovista de vitamina A.

[0107] Según una variante de la invención, el lisado conforme a la invención se puede aplicar en una composición tópica con un agente activo contra las epidermis particularmente secas.

[0108] A título ilustrativo y no limitativo de tales activos, se puede citar en particular los activos hidratantes.

[0109] Por "activo hidratante", se entiende:

- o bien un compuesto que actúa sobre la función de barrera, con el fin de mantener la hidratación del estrato córneo, o bien un compuesto oclusivo. Se pueden citar las ceramidas, los compuestos a base de esfingoides, las lecitinas, los glicoesfingolípidos, los fosfolípidos, el colesterol y sus derivados, los fitosteroles (stigmasterol, β -sitosterol, campesterol), los ácidos grasos esenciales, el 1-2 diacilglicerol, la 4-cromanona, los triterpenos pentacíclicos, la vaselina, y la lanolina;
- o bien un compuesto que aumenta directamente el contenido de agua del estrato córneo, como la urea y sus derivados, la trehalosa y sus derivados, el ácido hialurónico y sus derivados, el glicerol, el pentanodiol, los pidolatos, la serina, el xilitol, el ácido láctico y el lactato de sodio, el poliácido de glicerol, la ectoína y sus derivados, el quitosano, los oligo- y polisacáridos, los carbonatos cíclicos, el ácido N-lauroil pirrolidona carboxílico, y la N- α -benzoil-L-arginina;
- o bien un compuesto que activa las glándulas sebáceas tales como los derivados esteroideos (como la DHEA) y la vitamina D y sus derivados.

[0110] Estos compuestos pueden representar del 0,001% al 30%, y preferiblemente del 0,01 al 20%, del peso total de la composición según la invención.

[0111] A título ilustrativo de los derivados de urea, se puede citar más particularmente los derivados de hidroxialquil ureas y particularmente los descritos en el documento FR 2 877 222.

[0112] Como activos susceptibles de ser asociados de forma más particular al lisado en una fórmula galénica oral, también se pueden considerar todos los constituyentes comúnmente utilizados y/o autorizados.

[0113] A título ilustrativo, se pueden citar las vitaminas, los minerales, los lípidos esenciales, los oligoelementos, los polifenoles, los flavonoides, los fitoestrógenos, los antioxidantes tales como el ácido lipoico y la coenzima Q10, los carotenoides, los prebióticos, las proteínas y los aminoácidos, los mono y polisacáridos, los amino azúcares, los fitosteroles y alcoholes triterpénicos de origen vegetal.

[0114] Se trata, en particular, de las vitaminas A, C, D, E, PP y del grupo B. Entre los carotenoides, se elige preferiblemente el beta-caroteno, el licopeno, la luteína, la zeaxantina y la astaxantina. Los minerales y oligoelementos particularmente utilizados son el zinc, el calcio, el magnesio, el cobre, el hierro, el yodo, el manganeso, el selenio, el cromo (III). Entre los polifenoles, se seleccionan también en particular los polifenoles de uva, de té, de oliva, de cacao, de café, de manzana, de mirtilo, de saúco, de fresa, de arándano, y de cebolla. Preferiblemente, entre los fitoestrógenos se seleccionan las isoflavonas en forma libre o glicosilada, tales como la genisteína, la daidzeína, la gliciteína o incluso los lignanos, en particular los del lino y de la *Schisandra chinensis*. Los aminoácidos o los péptidos y las proteínas que los contienen, tales como la taurina, la treonina, la cisteína, el triptófano, la metionina. Los lípidos pertenecen preferiblemente al grupo de los aceites que contienen ácidos grasos mono y poliinsaturados tales como los ácidos oleicos, linoleico, alfa-linolénico, gamma-linolénico, estearidónico, los ácidos grasos omega-3 del pescado de cadena larga tales como el EPA y el DHA, los ácidos grasos conjugados de origen vegetal o animal tales como el CLA (ácido conjugado linoleico).

[0115] El procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico de la invención se puede aplicar particularmente administrando las composiciones cosméticas y/o dermatológicas o asociaciones tales como se ha definido antes

según la técnica de uso habitual de estas composiciones. Por ejemplo: aplicaciones de cremas, geles, sueros, lociones, leches desmaquillantes o composiciones para después de la exposición al sol sobre la materia queratínica tal como la piel o el cabello seco, la aplicación de una loción para el cabello sobre el cabello mojado o de champú por lo que se refiere a la aplicación tópica.

5 [0116] El procedimiento cosmético no terapéutico según la invención se puede aplicar por administración tópica, por ejemplo diaria, del lisado considerado según la invención.

10 [0117] El procedimiento según la invención puede comprender una única administración. Según otra forma de realización, la administración se repite por ejemplo de 2 a 3 veces al día durante un día o más y habitualmente con una duración prolongada de por lo menos 4 semanas, incluso de 4 a 15 semanas, según el caso con uno o varios períodos de interrupción.

15 [0118] En la descripción y en los ejemplos siguientes, excepto cuando se indique lo contrario, los porcentajes son porcentajes en peso y las zonas de valores escritos en la forma "entre ... y ..." incluyen los límites inferior y superior precisados. Los constituyentes se mezclan, antes de su formación, en el orden y en condiciones fácilmente determinadas por el experto en la materia.

20 [0119] Los ejemplos siguientes se presentan a título ilustrativo y no limitativo del dominio de la invención.

Ejemplo 1: Leche para el cuidado facial de las pieles secas	% en peso
Cloruro de magnesio	3,00
Ascorbato de calcio	3,00
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> CLR (Repair Complex CLR®) *	10,00**
Estearato de glicerol	1,00
Alcohol cetilestearílico / alcohol cetilestearílico oxietilenado a 30 moles de OE (Sinnowax AO® vendido por 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 IMP 1514 ® vendido por UNICHEMA)	3,00
Antioxidante	0,05
Glicerina	20,00
Conservante	0,30
Agua	csp 100

* Repair Complex CLR® comercializado por K.Richter GmbH y que corresponde a una formulación que contiene un 5% en peso de ingredientes activos

** cantidad expresada como producto total

Ejemplo 2 :

25 [0120]

Leche para el cuidado facial de pieles secas	% en peso
Ascorbato de magnesio	3,00
Aceite de semilla de grosella negra	4,00
Aceite de borraja	4,00
Polvo de <i>Lactobacillus johnsonii</i> en forma inactivada	5,00
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> CLR (Repair Complex CLR®) *	10,00**
Estearato de glicerol	1,00
Alcohol cetilestearílico / alcohol cetilestearílico oxietilenado con 3 moles de EO (Sinnovax AO® vendido por Henkel)	3,00

Leche para el cuidado facial de pieles secas	% en peso
Alcohol cetílico	1,00
Dimeticona (DC 200 Fluid® vendido por 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
* Repair Complex CLR® comercializado por K.Richter GmbH y que corresponde a una formulación que contiene un 5% en peso de ingredientes activos	
** cantidad expresada como producto total	

Ejemplo 3

[0121]

5

Loción para el cuero cabelludo.	% en peso
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> CLR (Repair Complex CLR®) *	5,00**
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,0
Conservante	0,30
Agua	csp 100
* Repair Complex CLR® comercializado por K.Richter GmbH y que corresponde a una formulación que contiene un 5% en peso de ingredientes activos	
** cantidad expresada como producto total	

Ejemplo 4

[0122]

10

Leche para el cuidado del cuero cabelludo	% en peso
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> CLR (Repair Complex CLR®) *	5,00**
Estearato de glicerol	1,00
Alcohol cetilestearílico / alcohol cetilestearílico oxielilenado a 30 moles OE (Sinnowax AO® vendido por 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 IMP 1514 ® vendido por UNICHEMA)	3,00
Antioxidante	0,05
Glicerina	20,00
Conservante	0,30
Agua	csp 100
* Repair Complex CLR® comercializado por K.Richter GmbH y que corresponde a una formulación que contiene un 5% en peso de ingredientes activos	
** cantidad expresada como producto total	

Ejemplo 5

[0123]

Gel para el cuidado del cuero cabelludo	% en peso
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> CLR (Repair Complex CLR®) *	5,00**
Hidroxipropilcelulosa (Klucel H® vendida por la empresa	5,00
HERCULES)	1,00
Vitamina E	2,50
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,00
Conservante	0,30
Agua	csp 100

* Repair Complex CLR® comercializado por K.Richter GmbH y que corresponde a una formulación que contiene un 5% en peso de ingredientes activos

** cantidad expresada como producto total

5

Ejemplo 6

[0124]

Crema para el cuidado del cuero cabelludo	% en peso
Araquidil behenil alcohol / araquidilglucósido	3,0
Isohexadecano	7,0
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> CLR (Repair Complex CLR®) *	5,00**
Glicerina	2,0
Extracto de <i>Vitreoscilla filiformis</i>	3,0
BHT	0,05
Metil POB	0,1
Propil POB	0,05
Agua	csp 100

* Repair Complex CLR® comercializado por K.Richter GmbH y que corresponde a una formulación que contiene un 5% en peso de ingredientes activos

** cantidad expresada como producto total

10

Ejemplo 7

[0125]

Gel para el cuidado del cabello	% en peso
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> CLR (Repair Complex CLR®) *	5,00**
Citrato de cobre	2,00
Extracto de <i>Vitreoscilla filiformis</i>	3,00
Antioxidante	0,05
Vitamina C	2,50
Antioxidante	0,05

Gel para el cuidado del cabello	% en peso
Isopropanol	40,00
Conservante	0,30
Agua	csp 100,00
* Repair Complex CLR® comercializado por K.Richter GmbH y que corresponde a una formulación que contiene un 5% en peso de ingredientes activos	
** cantidad expresada como producto total	

Ejemplo 8

[0126]

5

Loción facial	% en peso
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> (Repair Complex CLR®) *	5,00**
Antiinflamatorio	0,05
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,0
Conservante	0,30
Agua	csp 100%
* Repair Complex CLR® comercializado por K.Richter GmbH y que corresponde a una formulación que contiene un 5% en peso de ingredientes activos	
** cantidad expresada como producto total	

Ejemplo 9

[0127]

10

Gel para el cuidado facial	% en peso
<u>Lisado de <i>bifidobacterium longum</i></u> (Repair Complex CLR®) *	5,00
Hidroxipropilcelulosa (Klucel H® vendida por Hercules)	5,00
	1,00
Vitamina E	2,50
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,00
Conservante	0,30
Agua	csp 100
* Repair Complex CLR® comercializado por K.Richter GmbH y que corresponde a una formulación que contiene un 5% en peso de ingredientes activos	
** cantidad expresada como producto total	

Ejemplo 10

[0128]

15

Crema para el cuidado de la cara.	% en peso
Araquidil behenil alcohol / araquidilglucósido	3,0%
Isohexadecano	7,0%
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> (Repair Complex CLR®) *	5,00
Glicerina	2,0%

Crema para el cuidado de la cara.	% en peso
Extracto de <i>Vitreoscilla filiformis</i>	3,0%
BHT	0,05%
Metil POB	0,1%
Propil POB	0,05%
Agua	csp 100%
* Repair Complex CLR® comercializado por K.Richter GmbH y que corresponde a una formulación que contiene un 5% en peso de ingredientes activos	
** cantidad expresada como producto total	

Ejemplo 11

[0129]

5

<u>Gel para el cuidado facial</u>	% en peso
Extracto de <i>Vitreoscilla filiformis</i>	3,00
Lisado de <i>Bifidobacterium longum</i> (Repair Complex CLR)	5
Antioxidante	0,05
Vitamina C	2,50
Antioxidante	0,05
Isopropanol	40,00
Conservante	0,30
Agua	csp 100,00
* Repair Complex CLR® comercializado por K.Richter GmbH y que corresponde a una formulación que contiene un 5% en peso de ingredientes activos	
** cantidad expresada como producto total	

Ejemplo 12[0130] Evaluación de la sequedad de sujetos tratados con un lisado de bifidobacterium.

10

[0131] El producto testado es un lisado de *Bifidobacterium longum* en suspensión desintegrada (por ultrasonido) en un medio acuoso levemente ácido comercializado con el nombre Repair Complex CLR®.

[0132] El activo ha sido testado solo en un ensayo aleatorizado doble ciego.

15

[0133] Sesenta seis mujeres con piel seca se repartieron en dos grupos, placebo (n=33 grupo A) y Repair Complex CLR® (n=33 grupo B). Los tratamientos se aplicaron tópicamente durante 58 días, con el activo formulado al 10 % de la formulación testada. Esta fórmula de apoyo es una emulsión aceite/agua desmineralizada Arlacel/myrj® que contiene 5 % de Parleam, 15 % de ciclopentasiloxano, 3% de glicerina y 2 % de vaselina.

20

[0134] En la fórmula placebo, la ausencia de Repair Complex CLR® se compensa con agua.

[0135] Los sujetos se evaluaron en D1, D29, D43, y D57. En cada visita, se realizaron evaluaciones de la sequedad de las piernas por el dermatólogo y por autoevaluación por parte de los sujetos según las modalidades precisadas a continuación.

25

[0136] El dermatólogo investigador evaluó en cada visita la sequedad cutánea de la zona estudiada (al nivel de la cara externa de la pierna derecha) según una escala de 0 a 3 de acuerdo con los criterios siguientes: 0 = piel no seca, 1 = sequedad ligera (rugosidad ligera), 2 = sequedad moderada (rugosidad moderada, algunas escamas), 3 = sequedad grave (rugosidad y descamación importantes).

30

[0137] Además, el dermatólogo investigador pidió a cada sujeto en cada visita una autoevaluación del estado de sequedad cutánea al nivel de las piernas según la escala de 0 a 5 siguiente: 0= nada; 1= muy leve; 2= leve; 3= moderado; 4= fuerte; 5= muy fuerte.

35

[0138] Paralelamente se realizó un estudio de la evolución de diferentes marcadores cutáneos por proteómica.

[0139] Se realiza una extracción en la cara externa de la pierna en D1, D29, D43 y D57 por *stripping* con barniz con el fin de retirar solamente una parte del estrato córneo, como máximo de 4 a 5 capas del estrato córneo.

[0140] Se aplica una tela de nylon filtro 41 µm de tipo NY41 Millipore (5 x 5 cm) sobre una zona previamente definida de la pierna izquierda. Luego un barniz transparente de referencia 614254/T.D que comprende: nitrocelulosa 6,86 g; isopropanol 2,94 g; resina alquilo hipoalergénica 7,35 g; acetil tributil citrato 7,7 g; acetato de etilo 75,15 g; se extiende con ayuda de un pincel (15mm) y luego se deja secar durante 15 min. La tela de nylon se recupera a continuación con ayuda de unas pinzas arrancando de un golpe seco el barniz de *stripping*.

[0141] Las tiras extraídas por "*stripping*" con barniz se conservan a -20°C en plano en bolsitas de plástico.

[0142] Estas muestras de piel (*stripping* con barniz del estrato córneo) a continuación se analizaron por proteómica para evaluar la expresión de diferentes proteínas según el método descrito por Zieske (J. Exp. Bot., 2006,547: 1501) y Wiese et al., (Proteomics, 2007, 7,340).

Resultados

a) Por puntuación clínica

[0143] La tabla 1 siguiente representa, por visita y tratamiento, las modalidades de la puntuación de sequedad cutánea expresadas en porcentaje. Los grupos son comparables a D1 (p=0,8677).

[0144] Se observa una mejora en el transcurso del tiempo en los dos grupos que es más marcada para el grupo tratado con la fórmula tópica que contiene 10% de Repair Complex CLR® y particularmente en D29.

Tabla 1

Evaluación clínica								
				piernas				Total
				0	1	2	3	
A	Tiempo	D1	Efectiva	0	0	21	11	32
			% con el tiempo	,0 %	,0 %	65,6 %	34,4 %	100,0 %
		D15	Efectiva	7	8	15	2	32
			% con el tiempo	21,9 %	25,0 %	46,9 %	6,3 %	100,0 %
		D29	Efectiva	4	18	7	1	30
	% con el tiempo		13,3 %	60,0 %	23,3 %	3,3 %	100,0 %	
	Total	D43	Efectiva	8	15	3	3	29
			% con el tiempo	27,6 %	51,7 %	10,3 %	10,3 %	100,0 %
		D57	Efectiva	13	10	4	1	28
			% con el tiempo	46,4 %	35,7 %	14,3 %	3,6 %	100,0 %
Total		Efectiva	32	51	50	18	151	
		% con el tiempo	21,2 %	33,8 %	33,1 %	11,9 %	100,0 %	
B	Tiempo	D1	Efectiva	0	0	21	10	31
			% con el tiempo	,0 %	,0 %	67,7 %	32,3 %	100,0 %
		D15	Efectiva	5	16	9	0	30
			% con el tiempo	16,7 %	53,3 %	30,0 %	,0 %	100,0 %
	D29	Efectiva	8	19	3	0	30	
		% con el tiempo	26,7 %	63,3 %	10,0 %	,0 %	100,0 %	
	D43	Efectiva	3	24	2	1	30	
		% con el tiempo	10,0 %	80,0 %	6,7 %	3,3 %	100,0 %	

Evaluación clínica							
			piernas				Total
			0	1	2	3	
% con el tiempo			10,0 %	80,0 %	6,7 %	3,3 %	100,0 %
D57	Efectiva		11	15	4	0	30
	% con el tiempo		36,7 %	50,0 %	13,3 %	,0 %	100,0 %
Total	Efectiva		27	74	39	11	151
	% con el tiempo		17,9 %	49,0 %	25,8 %	7,3 %	100,0 %

[0145] La disminución en la puntuación clínica de sequedad a lo largo del tiempo parece ser muy significativa (prueba de Chi-cuadrado, $p < 0,0001$). Por lo tanto, hubo una diferencia significativa entre los grupos D29 (prueba de Chi-cuadrado unilateral, $p = 0,0612$) a favor del tratamiento con la fórmula tópica con un 10% de Repair Complex CLR®.

5 b) Por autoevaluación

[0146] La tabla 2 a continuación representa, por visita y tratamiento, las modalidades de la puntuación de sequedad de la piel por autoevaluación, expresadas como un porcentaje. Los grupos son comparables a D1 ($p = 0,3945$).

10 [0147] Se observa una mejoría con el tiempo en ambos grupos que es más pronunciada para el grupo de tratamiento con la fórmula tópica que contenía un 10% de Repair Complex CLR®, particularmente en D29, de manera comparable a lo que se había observado para la puntuación clínica.

Tabla 2

Aleat.			piernas						total
			0	1	2	3	4	5	
A tiempo	D1	Efectiva	0	0	2	9	15	6	32
		% con el tiempo	,0%	,0%	6,3%	28,1%	46,9%	18,8%	100,0%
	D15	Efectiva	2	11	6	11	2	0	32
		% con el tiempo	6,3%	34,4%	18,8%	34,4%	6,3%	,0%	100,0%
	D29	Efectiva	4	6	9	11	0	0	30
		% con el tiempo	13,3%	20,0%	30,0%	36,7%	,0%	,0%	100,0%
	D43	Efectiva	5	9	9	5	1	0	29
		% con el tiempo	17,2%	31,0%	31,0%	17,2%	3,4%	,0%	100,0%
	D57	Efectiva	6	7	9	5	1	0	28
		% con el tiempo	21,4%	25,0%	32,1%	17,9%	3,6%	,0%	100,0%
	total	Efectiva	17	33	35	41	19	6	151
		% con el tiempo	11,3%	21,9%	23,2%	27,2%	12,6%	4,0%	100,0%
B tiempo	D1	Efectiva	0	0	5	10	9	7	31
		% con el tiempo	,0%	,0%	16,1%	32,3%	29,0%	22,6%	100,0%
	D15	Efectiva	6	5	10	6	3	0	30
		% con el tiempo	20,0%	16,7%	33,3%	20,0%	10,0%	,0%	100,0%
	D29	Efectiva	8	9	7	5	1	0	30
		% con el tiempo	26,7%	30,0%	23,3%	16,7%	3,3%	,0%	100,0%
	D43	Efectiva	6	13	8	3	0	0	30
		% con el tiempo	20,0%	43,3%	26,7%	10,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	total	Efectiva	14	27	30	24	13	7	115
		% con el tiempo	13,3%	25,2%	27,8%	22,2%	12,0%	6,5%	100,0%

Aleat.		piernas						total
		0	1	2	3	4	5	
	% con el tiempo	20,0%	43,3%	26,7%	10,0%	,0%	,0%	100,0%
D57	Efectiva	8	14	5	3	0	0	30
	% con el tiempo	26,7%	46,7%	16,7%	10,0%	,0%	,0%	100,0%
Total	Efectiva	28	41	35	27	13	7	151
	% con el tiempo	18,5%	27,2%	23,2%	17,9%	8,6%	4,6%	100,0%

[0148] Se compararon los grupos en las diferentes visitas. Se observa una diferencia significativa entre los grupos en D29 (prueba de Chi-cuadrado unilateral; $p=0,0561$) en favor del grupo tratado con la fórmula tópica que contiene 10% de Repair Complex CLR®.

5

c) Análisis por proteómica

[0149] Los resultados del análisis por proteómica muestran que el lisado de *Bifidobacterium longum* estimula la expresión de diferentes proteínas de defensas antimicrobianas de la epidermis tales como la ribonucleasa 7, la dermicidina, la proteína inducible por la prolactina (PIP), las proteínas S100 A8 y A9, y la proteína histona, algunas proteasas implicadas en el fenómeno de la descamación (KLK7, KLK5, Catepsina L2) y algunas proteínas implicadas en la maduración de los corneodesmosomas mientras que otras proteínas, indicativas de la inmadurez metabólica de la barrera cutánea, ven su expresión disminuida (Bleomicina hidrolasa, enolasa 1, TPI, GAPDH).

10

15

[0150] Las propiedades de defensa de la piel contra la sequedad se ven así reforzadas.

Conclusión

[0151] Para la sequedad de las piernas (tanto por evaluación clínica como por las autoevaluaciones), se observa una disminución significativa en D29 y globalmente después de 2 meses una tendencia a la disminución para los sujetos que han sido tratados con la fórmula tópica que contiene 10 % de Repair Complex CLR®.

20

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético no terapéutico de una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium* para tratar y/o prevenir una piel seca elegida entre una piel seca constitucional no patológica y una piel seca adquirida, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y constituyentes de las paredes y membranas celulares.
2. Uso cosmético no terapéutico de una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium* para tratar y/o prevenir un estado descamativo seco del cuero cabelludo, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y constituyentes de las paredes y membranas celulares.
3. Lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium* en una cantidad eficaz, para su uso para tratar y/o prevenir una piel seca constitucional patológica, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y constituyentes de las paredes y membranas celulares.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el microorganismo del género *Bifidobacterium* es *Bifidobacterium longum*.
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y 4, en la que dicho lisado comprende de 0,1 a 50 % en peso, en particular de 1 a 20 % en peso de materia(s) activa(s) derivada(s) del microorganismo del género *Bifidobacterium*.
6. Composición cosmética y/o dermatológica, particularmente útil para prevenir y/o tratar las materias queratínicas secas, que comprende en un medio fisiológicamente aceptable al menos una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium* en asociación con al menos una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo anexo, y/o una de sus fracciones y/o un de sus metabolitos, distinto de dicho lisado, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y constituyentes de las paredes y membranas celulares.
7. Composición según la reivindicación 6, en la que el lisado es como se define en reivindicaciones 4 o 5.
8. Composición según la reivindicación 6 o 7, en la que dicho lisado está presente en una proporción de por lo menos 0,0001 % (expresado en peso seco), en particular en una proporción de 0,001 a 20% y particularmente en una proporción de 0,001 a 2 % en peso respecto al peso total de dicha composición.
9. Composición según una de las reivindicaciones 6 a 8, en la que dicho microorganismo anexo se selecciona de los ascomicetos tales como *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Kluyveromyces*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Aspergillus* y *Penicillium*, bacterias del género *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus*, *Lactobacillus* y sus mezclas.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que el microorganismo anexo y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos está presente en una proporción de 0,0001 a 20%, en particular de 0,001 a 15 % y particularmente de 0,1 a 10 % en peso de dicha composición.
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, **caracterizada por el hecho de que** se presenta en forma de soluciones acuosas, hidroalcohólicas u oleosas, de dispersiones de tipo soluciones o dispersiones de tipo loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (aceite/agua) o inversamente (agua/aceite), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semisólida o sólida de tipo crema, de gel acuoso o anhidro, o incluso de microemulsiones, de microcápsulas, de micropartículas o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.
12. Procedimiento cosmético no terapéutico para tratar y/o prevenir una piel seca elegida entre una piel seca constitucional no patológica y una piel seca adquirida en un sujeto, que comprende al menos una etapa de administración a dicho sujeto de por lo menos una cantidad eficaz de un lisado de por lo menos un microorganismo del género *Bifidobacterium*, dicho lisado que está formado por todos los constituyentes biológicos intracelulares y constituyentes de las paredes y membranas celulares.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el cual dicho microorganismo es como se define según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5.