

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 994**

51 Int. Cl.:

A61K 8/99 (2007.01)

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 16196203 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3143985**

54 Título: **Utilización de microorganismos probióticos para limitar las irritaciones cutáneas**

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:
02.04.2020

73 Titular/es:

L'OREAL (50.0%)
14, rue Royale
75008 Paris, FR y
SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

GUENICHE, AUDREY

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 751 994 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 limitar las irritaciones cutáneas

5 La presente invención tiene como objetivo proponer un nuevo agente activo para la prevención y/o el tratamiento de las irritaciones cutáneas.

La piel humana está constituida de dos compartimientos, a saber un compartimiento profundo, la dermis y un compartimiento superficial, la epidermis.

10 Constituye una barrera contra las agresiones exteriores, especialmente químicas, mecánicas o infecciosas, y, en este sentido, un cierto número de reacciones de defensa contra los factores medioambientales (clima, rayos ultravioletas, tabaco, etc.) y/o los xenobióticos, como por ejemplo los microorganismos, se producen al nivel de ésta. Esta propiedad, llamada función de barrera, es principalmente asegurada por la capa más superficial de la epidermis, es decir, la capa córnea, llamada estrato córneo.

15 Es evidente que la calidad de la barrera cutánea y de las mucosas se ve afectada cotidianamente debido a agresiones externas de tipo agentes irritantes (detergentes, ácidos, bases, oxidantes, reductores, disolventes concentrados, gases o humos tóxicos), fuerzas mecánicas (rozamientos, choques, abrasión, desgarros de la superficie, proyección de polvos, de partículas, afeitado o depilación), o desequilibrios térmicos o climáticos (frío, sequedad).

20 La irritación cutánea se define clásicamente como una reacción inflamatoria local, reversible y no inmunológica, caracterizada por un edema y un eritema inducido después de un contacto simple o repetido de una sustancia química con la piel.

25 Las sustancias que pertenecen a diferentes familias de productos químicos muy diferentes, como los disolventes queratínicos, los agentes deshidratantes o los agentes oxidantes o reductores, se pueden considerar como irritantes.

30 La irritación de la piel es un fenómeno muy importante, ya que representa aproximadamente entre el 60% y el 80% de los casos clínicos de dermatitis de contacto no alérgica. La mayoría de los otros casos representan dermatitis alérgicas de contacto.

35 La dermatitis irritante de contacto (DIC) es una enfermedad multifactorial cuyo desencadenamiento depende a la vez de factores intrínsecos y extrínsecos. La edad, los antecedentes genéticos, el sexo, son tantos factores que pueden influir en el desarrollo de esta patología.

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.

40 Los eventos bioquímicos implicados en la irritación cutánea son complejos y están muy poco descritos.

45 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 liberan (citoquinas, linfocinas, quimiocinas, etc.), da origen al proceso irritante persistente que se caracteriza principalmente por una irritación de la piel.

50 La penetración cutánea de los compuestos químicos es un parámetro principal en el establecimiento de la fisiopatología de la DIC. Se vincula con el grado de permeabilidad de la piel (que está unido a su estado fisiológico) y a las propiedades fisicoquímicas de los compuestos de los cuales se supone que restringe la entrada (peso molecular, polaridad, nivel de ionización) y a la naturaleza del entorno (excipiente, vehículo) a través del cual estas sustancias entran en contacto con la piel.

55 Esta etapa indispensable corresponde, a partir del medio exterior o del vehículo, a la liberación de la molécula que difundirá y, por lo tanto, a su puesta a disposición del organismo.

60 Durante un contacto entre un irritante y la piel, los queratinocitos son las primeras células en activarse por el producto químico. La mayoría de los estudios sobre la DIC se focalizan así en este tipo celular y se conocen numerosos datos ahora en cuanto a su participación en la fisiopatología de la DIC. Los queratinocitos tienen un papel importante en la inicialización de la reacción inflamatoria cutánea a través de la liberación de numerosos mediadores y de citocinas al origen de toda una cascada de inflamación que desemboca en los signos clínicos de la DIC. Entre éstos, la IL-1 α y los derivados del ácido araquidónico adquieren una importancia particular en el desarrollo de la inflamación. Mientras que el estrés oxidativo desempeña una función principal, la del TNF- α parece más controvertida.

65 La liberación de IL-1 α 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 α , IL-6, GM-CSF, el TNF- α , las quimiocinas como la IL-8, la MCP-

1, la MIP-1 α 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).

5 La cascada de señalización generada a partir de la activación de los queratinocitos empieza a partir de la liberación de mediadores clave pre-almacenados. En efecto, los queratinocitos en reposo contienen una gran cantidad de IL-1 α 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).

10 Por que 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 a la liberación de IL-1 α y del ácido araquidónico, que se convierten en los primeros eventos de defensa del organismo.

15 Así, la IL-1 α y el ácido araquidónico podrían considerarse como los mediadores claves del desencadenamiento de la irritación en respuesta a un estrés químico (Murphy JE *et al.*, J Invest Dermatol, 114: 602-608, 2000).

20 Entre todos los mediadores de la inflamación, salvo la IL-1 y el ácido araquidónico, solo el TNF- α puede activar un número suficiente de mecanismos para generar independientemente una inflamación cutánea. Esta citocina principal de la inflamación cutánea ya está pre-almacenada 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). Uno de los mecanismos por el cual el TNF- α 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) a partir de los vasos sanguíneos periféricos hacia la dermis y la epidermis (Holliday MR *et al.*, Am J Contact Dermat, 8: 158-164,1997).

30 Numerosos productos químicos pueden inducir a una irritación cutánea, sin embargo difieren en su capacidad para generar citocinas pro-inflamatorias, y una inflamación cutánea no es sistemáticamente dependiente de la producción de TNF- α .

35 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 bucle de amplificación local. En efecto, estas citocinas estimulan la producción de IFN- α por los linfocitos T cercanos que, a su vez, es un potente factor de coactivación de los macrófagos y los queratinocitos.

40 Finalmente, en cuanto al estrés exógeno, se sabe que unos compuestos tópicos pueden, en circunstancias particulares, llevar a la aparición de reacciones cutáneas cuando se utilizan en composiciones cosméticas o dermatológicas, por supuesto para otros efectos.

45 Así, se utilizan unas composiciones cosméticas que contienen, por ejemplo, unos activos queratolíticos y/o descamantes para luchar contra el envejecimiento, y especialmente unos activos exfoliantes y/o unos activos que favorecen la renovación celular, tales como los α -hidroxiácidos (especialmente los ácidos láctico, glicólico o cítrico), los β -hidroxiácidos (especialmente los ácidos salicílico o n-octanoil-5-salicílico), y los retinoides (especialmente el ácido retinoico trans o 13-cis y el retinol). Desafortunadamente, si estos activos se utilizan en cantidades demasiado importantes, pueden provocar una irritación cutánea. De manera general, los trastornos cutáneos mencionados anteriormente son más frecuentes en las zonas más expuestas del organismo, a saber las manos, los pies, la cara y el cuero cabelludo.

50 Pueden aparecer en particular en las zonas sometidas a ciertas acciones de higiene diaria o frecuentemente renovadas tales como el afeitado, la depilación, la limpieza 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 relacionadas con el modo de vida y al uso de ropa, de herramientas o de equipos que generan rozamientos localizados. También pueden amplificarse por el estrés psicológico.

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

60 Se ha constatado ahora, de manera totalmente sorprendente que el uso de un microorganismo del género *Lactobacillus sp.* y/o *Bifidobacterium species* o una de sus fracciones permite dar satisfacción en estos términos.

65 Así, según un primer aspecto, la presente descripción describe el uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico, especialmente del género *Lactobacillus sp.* y/o *Bifidobacterium sp.*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como activo para limitar una irritación cutánea.

Como destaca de los ejemplos siguientes, los microorganismos considerados resultan particularmente útiles para el mantenimiento de mecanismo(s) que favorece(n) la regulación de las irritaciones cutáneas.

5 La presente descripción menciona también una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico según la invención, especialmente del género *Lactobacillus sp.* y/o *Bifidobacterium sp.*, 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.

10 La presente descripción se refiere también al uso cosmético, preferentemente por vía tópica, de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico según la invención, especialmente 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 (DIC).

15 La presente descripción se refiere además, según otro de sus aspectos, a un procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir y/o tratar los trastornos cutáneos de tipo irritación, especialmente las pieles irritadas, y en particular la dermatitis irritante de contacto (DIC) que comprende la administración, especialmente oral o tópica, de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo que pertenece a la especie *Lactobacillus paracasei*, una de sus fracciones o uno de sus metabolitos.

20 Según el conocimiento de los inventores, la eficacia de un microorganismo probiótico del género *Lactobacillus sp.* y en particular de la especie *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, nunca se ha descrito.

25 La utilización de microorganismos, especialmente probióticos, para el cuidado de la piel ya se ha descrito.

El documento WO 2006/07922 describe unas 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*.

30 El documento FR 2 872 047 describe, por su parte, una asociación de un microorganismo probiótico con un catión mineral divalente.

35 El documento FR 2 889 057, por su parte, divulga 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.

El documento WO 02/28402 describe la utilización de microorganismos probióticos para regular las reacciones de hipersensibilidad cutánea, que son unas reacciones alérgicas.

40 Finalmente, el documento WO 03/070260 se refiere a la utilización de microorganismos probióticos con fines de fotoprotección de la piel.

45 Sin embargo, ninguno de estos documentos describe la utilización de microorganismos probióticos según la invención, especialmente del género *Lactobacillus sp.*, en particular la especie *Lactobacillus paracasei*, y en particular la cepa *Lactobacillus paracasei* ST11, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos como activo útil frente a los trastornos de irritación cutáneos.

50 Como destaca de los ensayos presentados a continuación, se constata al final de una administración durante un período prolongado de un microorganismo conforme a la invención, una regulación de las irritaciones cutáneas, y especialmente su limitación.

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

55 Según un primer aspecto, la invención se refiere por lo tanto a un uso cosmético de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico de la especie *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como agente de refuerzo para la protección de la piel frente a agresión(es) externa(s) seleccionada(s) entre:

- 60 - solitaciones mecánicas; o
- desequilibrios térmicos o climáticos.

65 Según un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico de la especie *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus

metabolitos, como agente destinado a utilizarse para reforzar la protección de la piel frente a agresión(es) externa(s) de agentes irritantes.

5 Así, 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.

10 Una irritación cutánea puede inducirse, especialmente, por al menos una condición elegida 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.

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

15 Especialmente, los microorganismos conformes a la presente invención se pueden usar como agente antiirritante.

La irritación cutánea considerada en la invención 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.

20 La irritación cutánea considerada en la invención es en particular una irritación cutánea no alérgica. Más particularmente, la presente invención tiene como objetivo prevenir y/o tratar la dermatitis irritante de contacto no alérgica.

25 La invención se refiere por lo tanto también, según otro de sus aspectos, a la utilización cosmética de al menos una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico de la especie *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como agente para reforzar la protección de la piel frente a agresiones exteriores, o agresión(es) externa(s).

30 En particular, tiene como objetivo la utilización cosmética de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico de la especie *Lactobacillus paracasei*, del género *Lactobacillus sp.* y/o *Bifidobacterium sp.*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, para prevenir la irritación cutánea susceptible de inducirse por una o más agresiones externas, de tipo sollicitaciones mecánicas, como por ejemplo los rozamientos, los choques, la abrasión, el desgarrar de la superficie, las proyecciones de polvos, de partículas, el afeitado, o frente a desequilibrios térmicos o climáticos como, por ejemplo, el frío.

35 Así, tiene como objetivo la utilización cosmética de una cantidad eficaz de un lisado de al menos un microorganismo probiótico de la especie *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, para prevenir y/o tratar los trastornos cutáneos de tipo irritación consecutivos a una exposición a los contaminantes atmosféricos.

40 La invención tiene además como objetivo la utilización cosmética de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico, de la especie *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, para prevenir y/o tratar los trastornos cutáneos de tipo irritación generados por un estrés oxidativo iniciado por un oxidante ambiental, tal como por ejemplo el oxígeno, el ozono y/o los óxidos de nitrógeno y de azufre.

45 La invención tiene además como objetivo unas composiciones que comprenden una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico, de la especie *Lactobacillus paracasei*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, como agente destinado a utilizarse para reforzar la protección de la piel frente a agresión(es) externa(s) de agentes irritantes, tales como por ejemplo, los detergentes, los ácidos, las bases, los oxidantes, los reductores, los disolventes concentrados, los gases y los humos tóxicos.

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

55 En el sentido de la presente invención, el término "prevenir" significa reducir el riesgo de manifestación del fenómeno considerado.

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

60 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 especialmente una consecuencia de esta disfunción.

65 En el sentido 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.

Se entiende que la disminución de la intensidad y/o del riesgo considerado puede ser total o parcial, es decir 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.

5 Según una variante de realización de la invención, un microorganismo según la invención se puede utilizar por vía oral.

Según otra variante de realización de la invención, el microorganismo según la invención se puede utilizar por vía tópica.

10 Sin embargo, los productos tópicos actúan, por definición, localmente sobre las zonas a tratar, zonas sobre las cuales pueden repartirse de manera desigual, y necesitan aplicaciones cuidadosas y repetidas.

15 Por el contrario, la vía oral presenta la ventaja de actuar de manera global sobre el conjunto de la piel y esto en sus capas profundas (dermis, hipodermis), según un modo de administración rápido y poco molesto. En efecto, los metabolitos y otros nutrientes activos son en particular distribuidos dentro de la matriz dérmica por medio de la circulación sanguínea.

20 La vía oral o la administración por parche también presentan la ventaja de un modo de administración rápido y poco molesto.

Según un modo de realización preferido, el uso cosmético según la invención se efectúa por lo tanto por vía oral y el procedimiento según la invención 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.

25 Como se precisa a continuación, las composiciones que contienen dicho microorganismo se formulan para ser compatibles con el modo de administración elegido.

30 *rhamnosus* (cepa GG), *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus delbrueckii* (subesp. *bulgaricus*, *lactis*), *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus gallinarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus casei* subsp. *casei*, *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus* (*faecalis*, *faecium*), *Lactococcus lactis* (subsp. *lactis* o *cremoris*), *Leuconostoc mesenteroides* subesp. *dextranicum*, *Pediococcus acidilactici*, *Sporolactobacillus inulinus*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus xylosus*, *Saccharomyces* (*cerevisiae* o también *boulardii*), *Bacillus* (*cereus* var. *toyo* o *subtilis*), *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*, *Escherichia coli* strain *nissle*, *Propionibacterium freudenreichii*, y sus mezclas.

40 Más particularmente, puede tratarse de microorganismos probióticos procedente del grupo de las bacterias lácticas, como especialmente los *Lactobacillus* y/o los *Bifidobacterium*.

45 A título ilustrativo de estas bacterias lácticas, se pueden citar más particularmente *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, y sus mezclas.

50 Las especies que son muy particularmente adecuadas son las *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum* respectivamente depositadas según el tratado de Budapest con el Instituto Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) los 30/06/92, 12/01/99, 15/04/99 y el 15/04/99 bajo las designaciones siguientes CNCM I-1225, CNCM I-2116, CNCM I-2168 y CNCM I-2170, el *Bifidobacterium lactis* (*Bb 12*) (ATCC27536) o el *Bifidobacterium longum* (*BB536*). La cepa de *Bifidobacterium lactis* (ATCC27536) se puede obtener de Hansen (Chr. Hansen A/S, 10-12 Boege Alle, P.O. Box 407, DK-2970 Hoersholm, Dinamarca).

55 Según un modo de realización, un microorganismo probiótico adecuado para la invención puede ser, en particular, un microorganismo del género *Lactobacillus* sp.

De manera preferida, un microorganismo del género *Lactobacillus* sp. que conviene a la invención se puede seleccionar entre las especies *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei* y sus mezclas.

60 Según un modo de realización preferido, un microorganismo que conviene a la invención puede ser un *Lactobacillus paracasei*.

65 Un microorganismo conveniente para la invención puede ser en particular la cepa *Lactobacillus paracasei* depositada según el tratado de Budapest en el Instituto Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) el 12/01/99 bajo la designación CNCM I-2116, y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos.

Según una variante de realización, la invención se refiere al uso, además del primer microorganismo probiótico, tal como se ha definido anteriormente, y especialmente del género *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium* sp, de al menos una cantidad eficaz de al menos un segundo microorganismo, especialmente de tipo probiótico, y/o una de sus fracciones y/o uno de sus metabolitos, distinto de dicho primer microorganismo.

Este segundo microorganismo se puede seleccionar especialmente entre los ascomicetos tales como *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Kluyveromyces*, *Torulaspota*, *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.

Como ascomicetos que convienen muy particularmente a la presente invención, se pueden citar en particular *Yarrowia lipolitica* y *Kluyveromyces lactis*, así como *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspota*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida* y *Pichia*.

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

Según un modo de realización, a título de segundo microorganismo, son los géneros bacterianos y de levadura siguientes que se usan preferiblemente:

- las bacterias lácticas, que producen por fermentación azúcar del ácido láctico. Según su morfología, se dividen en dos grupos:

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

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

- las bifidobacterias o *Bifidobacterium species: Bifidobacterium adolescentis, animalis, bifidum, breve, lactis, longum, infantis, pseudocatenulatum,*

- las levaduras: *Saccharomyces (cerevisiae o también bouldarii),*

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

- y sus mezclas.

Más particularmente, puede tratarse de uno de los microorganismos probióticos propuestos anteriormente, a título de ejemplo específico de microorganismos probióticos para el primer microorganismo.

Según un modo 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.

Puede tratarse particularmente de la especie *Lactobacillus johnsonii* respectivamente depositada según el 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.

Un microorganismo de la invención puede formularse en una composición a razón de al menos un 0,0001% (expresado en peso seco), en particular a razón del 0,0001 al 20% y particularmente a razón del 0,001 al 15% en peso, en particular del 0,01 al 10% en peso, y especialmente del 0,1% al 2% en peso con respecto al peso total de la composición.

De manera general, una composición según la invención y en particular la destinada a administrarse 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 más 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.

En el caso particular de las composiciones que deben administrarse 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.

5 Una composición de aplicación tópica según la invención puede comprender generalmente 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.

10 Cuando una composición comprende unos metabolitos, los contenidos de metabolitos en las composiciones corresponden sustancialmente a los contenidos susceptibles de producirse por 10^3 a 10^{15} ufc, en particular 10^5 a 10^{15} ufc, y más particularmente 10^7 a 10^{12} ufc de microorganismos vivos por gramo de soporte.

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.

15 El o los microorganismos pueden incluirse en una composición según la invención en una forma viva, semiactiva o inactivada, muerta.

Según una forma de realización particular, estos microorganismos se usan en una forma viva.

20 También se puede(n) incluir incluso en forma de fracciones de componentes celulares o en forma de metabolitos. El o los microorganismos, metabolitos o fracciones pueden igualmente introducirse en forma de un polvo liofilizado, de un sobrenadante de cultivo y/o, llegado el caso, en forma concentrada.

Según una variante, las composiciones pueden también contener un catión mineral divalente.

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

30 Composición según la presente invención

Según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto una composición, especialmente tópica, cosmética y/o dermatológica, especialmente útil para prevenir, disminuir y/o tratar un trastorno cutáneo de tipo irritación, que comprende en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos una cantidad eficaz de por lo menos un microorganismo probiótico, especialmente del género *Lactobacillus sp.* y/o *Bifidobacterium sp.*, de una de sus fracciones y/o de uno de sus metabolitos, en asociación con una cantidad eficaz de al menos un agente susceptible de provocar una irritación de la piel.

40 Así, según uno de sus aspectos, la patente invención se refiere al uso de un microorganismo de la invención para prevenir y/o disminuir el efecto irritante de una composición cosmética o dermatológica que contiene uno o varios compuestos susceptibles de provocar una irritación de la piel.

45 Entre estos compuestos, se pueden citar particularmente los compuestos o activos cosméticos, los compuestos o activos dermatológicos, los tensioactivos, especialmente los tensioactivos aniónicos, los conservantes, los detergentes, los perfumes y especialmente las soluciones alcohólicas perfumantes, los disolventes, los propulsores, y sus mezclas.

50 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 hidroxietilurea o Hydrovance® de NATIONAL STARCH; las oligofucosas; el ácido jasmónico y sus derivados; el ácido ascórbico y sus derivados, el ácido tricloracético; el extracto de *Saphora japonica*, y el resveratrol.

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

55 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 diaminatricético; 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 el documento EP 0 852 949, así como el metil glicina diacetato de sodio comercializado por BASF bajo la denominación 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.

60 Los retinoides son también unos compuestos susceptibles de provocar una irritación de la piel. Por ejemplo, se pueden citar entre ellos 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.

65

ES 2 751 994 T3

Las sales y derivados, como las formas cis o trans, las mezclas racémicas, las formas dextrógiras o levógiras de los compuestos citados anteriormente también se consideran como compuestos susceptibles de provocar una irritación de la piel.

- 5 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;
- 10 - 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;
- 15 - los peróxidos como el peróxido de benzoílo, el agua oxigenada,
- los anticaída tales como el minoxidil y sus derivados como el aminexil;
- 20 - 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);
- los agentes antitranspirantes como las sales de aluminio, tal como el hidroxicloruro de aluminio;
 - los desodorantes;
- 25 - los activos de permanentes tales como los tioglicolatos, el amoniaco;
- el tioglicolato y sus sales;
- 30 - el fenoxietanol;
- el 1,2-pentanodiol;
- 35 - las soluciones alcohólicas perfumantes (perfumes, aguas de colonia, lociones para después del afeitado, desodorantes);
- las antralinas (dioxiantranol);
 - los antranoides (por ejemplo los descritos en el documento EP-A-0 319 028),
- 40 - las sales de litio;
- los despigmentantes (por ejemplo: hidroquinona, vitamina C a alta concentración, ácido kójico);
- 45 - ciertos activos adelgazantes con efecto de calentamiento;
- los nicotinos y sus derivados;
 - la capsaicina;
- 50 - los activos antipiojos (piretrina);
- los antiproliferativos tales como el 5-fluoro uracilo o el metotrexato;
- 55 - los agentes antivirales;
- los antiparasitarios;
 - los antifúngicos;
- 60 - los antipruriginosos;
- los antiseborreicos;
- 65 - ciertos filtros solares;

- los propigmentantes tales como los psoralenos y las metilangecilinas;
- y sus mezclas.

5 Como conservantes, se pueden citar el fenoxietanol, la chorhexidina y el cloruro de benzalconio.

Como tensioactivos, se pueden citar los tensioactivos aniónicos, catiónicos y anfóteros, más particularmente, 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.

10 El compuesto más particularmente asociado se selecciona de los retinoides, los α -hidroxiácidos, los β -hidroxiácidos, los ácidos dicarboxílicos saturados e insaturados tales como el ácido octadecenoico o Arlatone DIOC DCA vendido por la compañía 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.

15 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. A título de ejemplo, puede estar presente en un contenido que va del 0,0001 al 70% en peso, preferentemente del 0,01 al 50% en peso y mejor del 0,1 al 30% en peso respecto al peso total de la composición.

Activos adicionales

25 Los microorganismos considerados según la invención también pueden asociarse con al menos del 0,00001% al 95% en peso de un agente antiinflamatorio, otro agente calmante o su mezcla.

Como ejemplos de "agentes antiinflamatorios", se pueden citar:

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

40 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. 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).

45 En particular, el otro agente calmante podrá seleccionarse ventajosamente 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 planctones, 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 marrones) tal como el extracto de alga marrón *Padina Pavonica* como HPS 3 PADINA PAVONICA comercializado por la compañía 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 compañía Solabia; los electrolitos y en particular una mezcla acuosa como la "mezcla de sales del mar muerto" ("Dead Sea Bath SaltS"); los aminoácidos como los Sepicalm S y VG de Seppic, y las sales bivalentes de magnesio como el gluconato de magnesio.

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

60 Los agentes antiinflamatorios están preferentemente presentes en las composiciones conformes a la invención a una concentración que puede variar entre el 0,00001 y el 10% en peso aproximadamente con respecto al peso total de la composición. Aún más preferiblemente, la concentración de compuesto antiinflamatorio puede variar entre el 0,0005% y el 2% en peso con respecto al peso total de la composición.

65 En las formas galénicas tópicas, se pueden utilizar más particularmente como activos hidrófilos las proteínas o los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, los polioles, especialmente de 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.

5 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).

10 También se pueden asociar de manera ventajosa unos 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 unos activos que favorecen la descamación como los quelantes, 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, muy particularmente el ácido glicólico y el ER195, y ciertos detergentes.

15 Formas galénicas

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

20 El soporte puede ser de diversas naturalezas según el tipo de composición considerada. Las composiciones destinadas a una administración por vía tópica pueden ser unas soluciones acuosas, hidroalcohólicas u oleosas, 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.

25 Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

30 Estas composiciones pueden constituir especialmente unas 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 fluidas, 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.

35 Las composiciones según la invención pueden también consistir en preparaciones sólidas que constituyen jabones o pastillas limpiadoras.

40 Cuando la composición de la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 5 al 80% en peso, y preferentemente del 5 al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan 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 del 0,3 al 30% en peso, y preferentemente del 0,5 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición.

45 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.

50 De manera conocida, las formas galénicas dedicadas a una administración tópica pueden también contener unos adyuvantes habituales en el dominio cosmético, farmacéutico y/o dermatológico, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los activos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los bactericidas, los absorbentes de olor y las materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las utilizadas clásicamente en el ámbito considerado y, por ejemplo, del 0,01 al 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.

55 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, especialmente el aceite de purcelina, el miristato de isopropilo y el palmitato de etilhexilo, los ácidos grasos insaturados y los aceites fluorados, como por ejemplo los perfluoropolíéters. También se pueden utilizar los alcoholes grasos, los ácidos grasos, como por ejemplo el ácido esteárico y, como por ejemplo, las ceras, especialmente de parafina, de carnaúba y la cera de abeja. También se pueden utilizar unos compuestos siliconados como los aceites siliconados y, por ejemplo, la ciclometicona y la dimeticona, las ceras, las resinas y las gomas siliconadas.

60 Como emulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar, por ejemplo, el estearato de glicerol, el polisorbato 60, la mezcla alcohol cetilesteáril/alcohol cetilsteárico oxietilenado con 33 moles de óxido de etileno vendida con el nombre Sinnowax AO® por la compañía HENKEL, la mezcla de PEG-6/PEG-32/Glicol estearato vendida con el nombre

de Tefóse® 63 por compañía 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 oxietilenado (20OE).

5 Como disolventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, especialmente el etanol y el isopropanol, el propilenglicol.

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

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

20 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 hidrófoba, o incluso la etilcelulosa y el polietileno.

En el caso de un uso conforme a la invención, por vía oral, se privilegia el uso de un soporte ingerible.

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

25 Así, son particularmente convenientes como soportes alimentarios o farmacéuticos los comprimidos o las tabletas, los suplementos orales en forma seca y los suplementos orales en forma líquida.

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

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

40 El microorganismo, según la invención, se puede formular por otra parte con los excipientes y componentes habituales para tales composiciones orales o complementos alimenticios, a saber, especialmente los componentes grasos y/o acuosos, los agentes humectantes, los espesantes, los conservantes, los agentes texturizantes, de sabor y/o de revestimiento, los antioxidantes, los conservantes y colorantes usuales en el ámbito de la alimentación.

Los agentes de formulación y excipientes para composiciones orales, y especialmente para complementos alimenticios, son conocidos en este ámbito y no son aquí el objeto de una descripción detallada.

45 Conviene particularmente como soportes alimenticios 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, las fórmulas para niños y bebés, los productos alimenticios de tipo confitería, chocolate, cereales, los alimentos para animales, en particular domésticos, los comprimidos, cápsulas o tabletas, las suspensiones de bacterias líquidas, los suplementos orales en forma seca y los suplementos orales en forma líquida.

50 Un microorganismo conforme a la invención se puede formular por otro lado con los excipientes y componentes habituales para tales composiciones orales o complementos alimenticios, a saber, especialmente, los componentes grasos y/o acuosos, los agentes humectantes, los espesantes, los conservantes, los agentes texturizantes, de sabor y/o de revestimiento, los antioxidantes, los conservantes y los colorantes habituales en el ámbito de la alimentación.

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

60 Según una forma de realización particular, los microorganismos anexos considerados según la invención se 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.

65

El procedimiento de tratamiento cosmético de la invención se puede usar especialmente administrando por vía oral y/o tópica al menos una cantidad eficaz de al menos un microorganismo conforme a la invención.

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

10 A título ilustrativo, el procedimiento cosmético según la invención se puede usar por aplicación tópica, por ejemplo a diario, del microorganismo conforme a la invención, que puede formularse, por ejemplo, en forma de cremas, geles, sueros, lociones, emulsiones, leches desmaquillantes o composiciones para después del sol.

10 El procedimiento según la invención puede comprender una única aplicación. Según otro modo de realización, la aplicación se repite por ejemplo de 2 a 3 veces al día durante un día o más, y generalmente en una duración prolongada de por lo menos 4 días, incluso de 1 a 15 semanas.

15 La administración por vía oral consiste en ingerir en una o varias tomas una composición oral tal y como se ha definido anteriormente.

20 En la descripción y en los ejemplos siguientes, salvo si se indica lo contrario, los porcentajes son unos porcentajes en peso y los intervalos de valores expresados en la forma "entre ... y ..." incluyen los umbrales inferior y superior precisados. Los ingredientes se mezclan antes de su conformación, en el orden y en las condiciones fácilmente determinadas por el experto en la técnica.

25 Según una variante, el procedimiento cosmético comprende al menos una etapa de administración oral de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo según la invención, de una de sus fracciones, y al menos una etapa de administración tópica de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo según la invención o de una de sus fracciones.

El procedimiento según la invención puede comprender una única administración.

30 Según otro modo de realización, la administración se repite por ejemplo de 2 a 3 veces al día durante un día o más, y generalmente en una duración prolongada de al menos 4 días, incluso de 1 a 15 semanas con, llegado el caso, uno o varios períodos de interrupción.

35 Además, se pueden considerar las asociaciones de tratamiento con, eventualmente, unas formas orales o tópicas con el fin de complementar o reforzar la actividad del microorganismo tal como se define por la invención.

40 Así, 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, especialmente probiótico u otros probióticos en forma muerta, viva o semiactiva.

40 Los ingredientes se mezclan, antes de su conformación, en el orden y en las condiciones fácilmente determinadas por el experto en la técnica.

45 Los ejemplos siguientes se presentan a título ilustrativo y no limitativo del campo de la invención.

En estos ejemplos, el término "ufc" designa "unidad que forma una colonia". Es la unidad de medida utilizada para cuantificar las bacterias vivas.

50 El *Lactobacillus paracasei* aplicado en las composiciones de los ejemplos siguientes es el *Lactobacillus paracasei* ST11 NCC 2461 (CNCM I-2116).

Figura

55 Figura 1: ilustra el porcentaje de IL-8 medido al final del ejemplo 2 en los sobrenadantes sometiendo el sistema de cocultivo al medio solo (Medio) o al que se ha añadido *Lactobacillus paracasei* ST 11 (ST 11).

Ejemplo 1

Ejemplos de composiciones para vía oral

60

Ejemplo 1a: barra de polvo

Principio activo	
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST 11	10 ¹⁰ ufc
Excipiente	

Goma xantana	0,8 mg
Benzoato sódico	0,2 mg
Maltodextrina	csp 30g

Se puede tomar una barra por día.

Ejemplo 1b: barra de polvo

Principio activo	
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST 11	10 ¹⁰ ufc
Excipiente	
Goma xantana	0,8 mg
Benzoato sódico	0,2 mg
Maltodextrina	csp 30g

5 Se puede tomar una barra por día.

Ejemplo 1c comparativo: cápsulas

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

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

10

Ejemplo 1d: formulación de tipo gragea

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

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

15

Ejemplo 1e: formulación de tipo gragea

Materias activas	mg/gragea
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST 11	10 ⁹ ufc
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	10 ⁹ ufc
Excipiente del núcleo de la gragea	
Celulosa microcristalina	70
Encompress™	60
Estearato de magnesio	3
Sílice coloidal anhidro	1
Agente de recubrimiento	
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

	(% 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

	(% en peso)
Polvo de <i>Lactobacillus paracasei</i> ST 11	5,00
Hidroxipropilcelulosa (Klucel H® vendida por la compañía HERCULES)	5,00
Vitamina E	2,50
Isopropanol	40,00
Conservante	0,30
Agua	csp 100%

Ejemplo 1h: leche para el cuidado de la cara

	(% 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 compañía HENKEL)	3,00
Alcohol cetílico	1,00
Dimeticona (DC 200 Fluid® vendido por la compañía Dow Corning)	1,00
Aceite de vaselina	6,00
Miristato de isopropilo (Estol IPM 1514® vendido por la compañía Unichema)	3,00
Glicerina	20,00
Conservante	0,30
Agua	csp 100%

15 Ejemplo 1i: crema para el cuidado de la cara

	(% 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%

20

Ejemplo 1j: Gel para el cuidado de la cara

	(% 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
Agua

0,30
csp 100,00%

Ejemplo 2

5 Una línea de células intestinales CaCO-2 se pone en cultivo sobre insertos de 10,5 mm (Becton Dickinson) a razón de 2×10^5 células/pocillo. Estos insertos se colocan dcolocados en cultivo en una placa de 12 pocillos (Nunc). Las células se cultivan entonces durante 21 días a 37°C en un 10% de CO₂ y en DMEM suplementado con un 10% de FCS y un 0,1% de penicilina/estreptomicina (10 000 UI/ml, Gibco BRL).

10 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 después se resuspenden en un medio RPMI completo complementado con suero humano AB (Gibco BRL). Los leucocitos (2×10^6 células/ml) se añaden entonces al compartimento basolateral de los cultivos "transwell" cuando éstos presentan una capa confluyente de células CaCO-2 que se han lavado previamente de su medio.

15 Los cocultivos así establecidos son estimulados añadiendo 1×10^7 UFC/ml de probióticos a nivel de la superficie apical de la monocapa de células epiteliales (CaCO-2). El sistema se incuba después durante 16h a 37°C/5% CO₂.

20 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).

Al final de la incubación (16h) el medio que se sitúa en el compartimento basolateral se extrae para ensayarse.

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

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

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

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. Utilización cosmética de una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico de la especie *Lactobacillus paracasei*, como agente para prevenir una irritación cutánea inducida por una o más agresiones externas seleccionadas entre:
- solicitaciones mecánicas; o
- 10 - desequilibrio térmicos o climático.
2. Utilización según la reivindicación anterior, en la que:
- las solicitaciones mecánicas se seleccionan entre: los rozamientos, los choques, la abrasión, el desgarro de la
- 15 superficie, las proyecciones de polvos, las proyecciones de partículas, el afeitado, la depilación;
- los desequilibrios térmicos o climáticos se seleccionan entre: el frío, la sequedad.
- 20 3. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que la irritación cutánea está inducida por al menos una condición seleccionada 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.
4. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para prevenir y/o tratar los trastornos cutáneos de tipo irritación consecutivos a una exposición a los contaminantes atmosféricos.
- 25 5. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para prevenir y/o tratar los trastornos cutáneos de tipo irritación generados por un estrés oxidativo iniciado por un oxidante ambiental seleccionado entre: el oxígeno, el ozono, los óxidos de nitrógeno y el azufre.
- 30 6. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicho microorganismo probiótico está destinado a prevenir y/o disminuir el efecto irritante de una composición cosmética o dermatológica que contiene uno o varios compuestos susceptibles de provocar una irritación de la piel.
- 35 7. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para prevenir y/o tratar y/o disminuir una irritación cutánea no alérgica.
8. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para prevenir y/o tratar una dermatitis irritante de contacto no alérgica.
- 40 9. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el microorganismo es el *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116.
10. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho microorganismo se utiliza a razón del 0,0001 al 20% en peso, en particular del 0,001 al 15% y más particularmente del 0,01 al 10% en peso con
- 45 respecto al peso total de la composición que lo contiene.
11. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho microorganismo se utiliza por vía oral.
- 50 12. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicho microorganismo probiótico de la especie *Lactobacillus paracasei* está en forma de un polvo liofilizado, de un sobrenadante de cultivo y/o en una forma concentrada.
13. Composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un microorganismo probiótico de la especie *Lactobacillus paracasei*, como agente destinado a utilizarse para prevenir una irritación cutánea inducida por unos
- 55 agentes irritantes.
14. Composición según la reivindicación anterior, caracterizada por que los agentes irritantes se seleccionan entre: los detergentes, los ácidos, las bases, los oxidantes, los reductores, los disolventes concentrados, los gases y los humos tóxicos.
- 60

Figura 1

