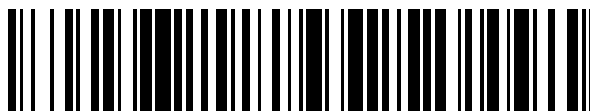


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 954**

51 Int. Cl.:

A61K 35/74 (2006.01)

A61K 31/01 (2006.01)

A61K 31/695 (2006.01)

A61P 31/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2010** **E 10156192 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013** **EP 2364712**

54 Título: **Composición cosmética o farmacéutica tópica que comprende cepas probióticas de lactobacillus y uso de la misma**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2013

73 Titular/es:

KLOARYS INVESTMENT LTD (100.0%)
OMC CHAMBERS, Wickhams Cay 1
Road Town, Tortola , VG

72 Inventor/es:

LOPES, ALEXANDRA;
LHERITIER, ANNE MARIE;
MIELCAREK, CHRISTINE y
MALARD, PATRICE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 408 954 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

Composición cosmética o farmacéutica tópica que comprende cepas probióticas de lactobacillus y uso de la misma.

Campo de la Invención

La invención se refiere a la aplicación de microorganismos probióticos sobre piel o mucosa sana y a individuos afectados por problemas de piel o mucosas causados por patógenos así como, en particular, para compensación o restablecimiento de la microflora autóctona de la piel o las mucosas en humanos.

Antecedentes de la Invención

Los probióticos, que han sido definidos como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un efecto benéfico para la salud del hospedador" por la WHO (2001) se están haciendo cada vez más populares en la prevención o el tratamiento de numerosas enfermedades o trastornos. Este es especialmente el caso de los trastornos gastro-intestinales tales como v.g. la diarrea asociada con antibióticos, la diarrea por rotavirus o infecciosa, etc.

El interés por los probióticos está relacionado con una comprensión aumentada de las funciones de la microflora bacteriana autóctona y las perturbaciones que surgen como consecuencia de una microflora autóctona descompensada. Esto se comprende particularmente bien en lo que concierne a la microflora intestinal y también, en cierto grado, a la microflora humana vaginal, oral o de la piel. Aunque la mayor parte de la microflora permanente en la piel y las mucosas sanas puede considerarse como inocua o incluso beneficiosa, en algunos casos el descompensación microbiano está dando lugar a enfermedades tales como acné, atopía, vaginosis bacteriana y otras.

Varios estudios experimentales y clínicos han evaluado ya el potencial de ciertos lactobacilos en la prevención o el tratamiento de ciertas infecciones del tracto genito-urinario tales como vulvovaginitis bacteriana, vaginosis o infecciones del tracto urinario, y se ha propuesto terapia relevante desde hace ya muchas décadas.

Las infecciones urogenitales, sean graves o benignas, siguen siendo un problema común en la población femenina. La adherencia bacteriana al epitelio urogenital está reconocida como un mecanismo importante en la iniciación y la patogénesis de las infecciones del tracto urinario (UTI) y asimismo en las infecciones del tracto vaginal inferior. Los patógenos urogenitales se originan predominantemente en el tracto intestinal y colonizan inicialmente la región per-uretral, ascendiendo hasta la vejiga, lo que da como resultado bacteriuria sintomática o asintomática.

Alternativamente, estas bacterias pueden invadir y colonizar luego la vagina causando en ella diversos tipos de infecciones vaginales sintomáticas y asintomáticas.

El uso de bacterias de la flora autóctona, tales como lactobacilos, para excluir los patógenos urogenitales de la colonización del tracto urogenital es un concepto establecido estudiado con bastante profundidad desde hace años. (véase, v.g., Cadieux et al. - Lactobacillus strains and vaginal ecology - Jama, 287:1940-41 (2002).

El objetivo principal de la terapia con agentes bioterapéuticos debería ser la prevención del crecimiento de patógenos hasta el momento en que pueda restablecerse la microflora normal. Adicionalmente, la terapia bacteriana se considera como "natural" y sin efectos secundarios en contraste con los tratamientos farmacéuticos convencionales.

Los tratamientos terapéuticos o profilácticos propuestos se realizan administrando por vía oral o local una preparación diseñada específicamente que comprende, en combinación con un excipiente, soporte o portador adecuado, una cantidad eficaz de las cepas de la lactobacilos seleccionadas. La administración local se realiza usualmente por medio de cápsulas de gelatina, cápsulas ordinarias o supositorios vaginales. En el caso de infecciones benignas, v.g., UTI, sin embargo, dicha administración es relativamente difícil y en muchos casos está considerada como desagradable.

Cuando se proponen para una administración oral dichas composiciones pueden proporcionarse como suplementos alimentarios, preferiblemente en la forma de cápsulas ingeribles que comprenden microorganismos liofilizados, o en la forma de polvos, suspensiones o emulsiones comestibles basados en leche o en la forma de productos lácteos fermentados comestibles, v.g., yogures.

La eficiencia de una administración de este tipo, sin embargo, sigue siendo cuestionable, dado que la misma tiene que basarse en la supervivencia adecuada de las bacterias probióticas a lo largo de todo el tracto GI, y luego a la colonización adecuada de la vagina a partir de la transferencia de las bacterias desde el recto. El nivel de aceptación de dicho método de tratamiento o prevención es por consiguiente muy bajo.

Obviamente, la población en cuestión está buscando todavía hoy en día un método más cómodo, más fácil y más aceptable de administración local del agente activo, especialmente para tratamiento a largo plazo.

WO 2001/45721 da a conocer composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen un agente bacteriano, un extracto bacteriano o bacterias desactivadas de especies muy específicas, útiles para estabilizar o regular el ecosistema de la piel de los mamíferos. Éstas son, más concretamente, *L. Johnsonii* CNCM I-1225, *Micrococcus varians* CNCM I-1568 & 1587 y *Bifidobacterium lactis* ATCC 27536, que exhiben propiedades anti-adhesión en relación con la flora patógena de la piel.

EP 1 593 382 da a conocer el uso de bacterias lácticas probióticas o del sobrenadante de cultivo de las mismas para compensar el sistema inmunitario de la piel, especialmente cuando el último se encuentra en condiciones de estrés tales como una exposición a radiación UV.

EP 1 642 570 da a conocer composiciones cosméticas o farmacéuticas útiles para el tratamiento de pieles sensibles o secas en mamíferos que comprenden *L-paracasei* CNCM I-2116, fracciones de las mismas o metabolitos afines asociados con una cepa de especies de *Bifidobacterium longum*.

A pesar del interés en la aplicación de probióticos directamente sobre la porción afectada de la piel o las mucosas como se ha sugerido, v.g., anteriormente en esta memoria, los intentos para desarrollar productos comerciales se han visto dificultados debido a la falta de estabilidad de las cepas de bacterias probióticas en composiciones cosméticas. La razón principal de esto es, por una parte, que la mayoría de las preparaciones cosméticas contienen agentes conservantes para evitar la contaminación bacteria exógena y, por otro lado, que la mayor parte, si no la totalidad, de las preparaciones cosméticas contienen de hecho agua que altera probablemente la estabilidad y la vida de almacenamiento de las cepas de bacterias probióticas.

El propósito de esta invención es proporcionar un vehículo nuevo e innovador adecuado para administración tópica sobre una base de larga duración que resuelve todos los inconvenientes encontrados anteriormente y que suministra al mismo tiempo un tratamiento mejorado y más rápido de restablecimiento del estado de salud inicial del individuo.

Sumario de la Invención

El objeto de esta invención es un dispositivo para la preparación extemporánea de una composición cosmética o farmacéutica para aplicación tópica constituida por una fase aceitosa primaria y una fase complementaria acuosa en donde la fase aceitosa primaria comprende una suspensión de una cantidad eficaz de al menos una cepa de bacteria probiótica viable en un aceite no polar mineral o de silicona, estando constituido dicho dispositivo por un recipiente que comprende dos compartimientos separados, cada uno de los cuales tiene su propia salida que actúa como sistema de dispensación o dosificación o deposición, en donde el primer compartimiento comprende una fase aceitosa primaria como se define anteriormente en esta memoria y en donde el segundo compartimiento comprende la fase complementaria acuosa como se define anteriormente en esta memoria.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la invención, la fase primaria está constituida por una composición de materia aceitosa no polar. Estas condiciones son necesarias para garantizar una supervivencia apropiada, especialmente supervivencia a largo plazo durante un periodo de almacenamiento prolongado de las cepas de bacterias probióticas suspendidas en ella.

De acuerdo con la invención, dicha fase aceitosa primaria se selecciona de una extensa gama de sustancias de origen mineral no polar (o sintético) y de silicona, preferiblemente entre los fluidos de grado cosmético como aceites o ceras que presentan la viscosidad adecuada. Como ejemplos de aceites o ceras minerales pueden citarse v.g. isohexadecano, isododecano, aceites de parafina, Vaseline® líquida o ceras sintéticas. Como aceites o ceras basados en siliconas se pueden citar v.g. dimeticona, ciclopentasiloxano, ciclohexilsiloxano, ciclotetrasiloxano así como mixturas de los mismos como las que se comercializan actualmente como portadores o excipientes cosméticos o farmacéuticos. Esta enumeración, por supuesto, no es exhaustiva.

Una selección apropiada de los componentes, sea como el aceite puro o como una mixtura más o menos compleja, permite el almacenamiento a largo plazo del lactobacillus, usualmente en la forma de cepas de lactobacillus liofilizadas, en la suspensión así obtenida: largo plazo significa al menos 6 meses o incluso más, es decir periodos en los que se aprecia una disminución de aproximadamente un log de CFU por unidad durante la fase inicial de almacenamiento, seguido por una evolución bastante estabilizada de los recuentos de CFU y 100% de reactivación subsiguiente de las muestras.

La viabilidad a largo plazo está garantizada adicionalmente por el hecho de que dicha fase aceitosa primaria no comprende ningún agente conservante exógeno que pudiera interferir negativamente con las cepas de la suspensión.

Asimismo es crucial para la estabilidad a largo plazo, y la reactivación subsiguiente de las cepas probióticas la viscosidad intrínseca de la fase aceitosa primaria; esto podría evitar la deposición indeseable de las cepas durante el almacenamiento, y preservar consiguientemente la dispersión adecuada de las cepas en el medio aceitoso durante el almacenamiento. La viscosidad deseada de dicha fase aceitosa primaria puede ser debida a la naturaleza del material seleccionado, sea como el aceite puro o como una mixtura más o menos compleja; ello puede conseguirse también por medio de agentes viscosificantes o estabilizadores convencionales, especialmente agentes viscosificantes de grado cosmético.

De acuerdo con la invención, la fase aceitosa primaria puede comprender desde 10^7 a 10^{11} , preferiblemente desde 10^8 a 10^{10} unidades formadoras de colonias (CFU) por g de la o las cepas probióticas de lactobacillus seleccionadas. Esto podría permitir obtener una deposición suficiente de cepas viables sobre la superficie seleccionada de la piel o las mucosas a fin de alcanzar el efecto deseado in situ, usualmente la colonización del área seleccionada de la piel o las mucosas donde el lactobacillus probiótico puede ejercer su efecto en condiciones óptimas. Se ha comprobado que una cantidad de aprox. 10^5 a 10^9 , preferiblemente de 10^6 hasta 10^8 CFU por unidades de superficie (cm^2) es eficiente en la mayoría de las situaciones encontradas.

Dichas cepas probióticas de lactobacillus están presentes usualmente en la suspensión en su forma liofilizada y/o encapsulada.

La composición cosmética utilizada en el dispositivo de esta invención comprende además una denominada fase complementaria, de hecho una fase acuosa cuya finalidad consiste en proporcionar a la composición final todos los ingredientes o componentes necesarios para obtener la composición cosmética deseada.

Dicha fase complementaria acuosa puede ser una solución o incluso una emulsión que comprende cantidades apropiadas de v.g. emulsionantes, agentes gelificantes, estabilizadores, antioxidantes, agentes espumantes o conservantes, siendo la última lista no limitante.

Dicha fase complementaria acuosa puede comprender adicionalmente compuestos o sustancias que actúan como factores de crecimiento bacteriano y que ejercerán su efecto específico solamente después que las cepas de lactobacillus liofilizadas se exponen a agua. Factores convencionales de crecimiento bacteriano son fibras prebióticas o v.g. factores de crecimiento naturales específicos como leche desnatada en polvo (MSK). Con tal que las cepas probióticas de lactobacillus se mantengan "encapsuladas" o "protegidas" en la fase aceitosa de la invención después del contacto con el agua, su supervivencia y capacidad de reactivación se mantendrán intactas.

Tanto la fase aceitosa primaria anhidra como la fase complementaria acuosa pueden almacenarse por separado mientras sea necesario y mezclarse luego para proporcionar la composición cosmética deseada, usualmente en la forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite o incluso como una emulsión más compleja.

De acuerdo con la invención, la fase aceitosa primaria anhidra y la fase complementaria acuosa se almacenan por separado, y la composición cosmética final se prepara extemporáneamente, es decir in situ inmediatamente antes de su utilización.

Solo una vez que la composición cosmética se aplica al área seleccionada de la piel o las mucosas, usualmente después de extensión o frotamiento suave del área seleccionada, es cuando ambas fases primaria y complementaria se "desestructuran" y cuando las cepas en suspensión en la fase aceitosa entran en contacto directo con el agua. El agua, que es necesaria para la reactivación y el crecimiento subsiguiente de las bacterias, es proporcionada obviamente por la composición cosmética propiamente dicha pero también, dependiendo del área seleccionada, por los fluidos corporales locales; éste es especialmente el caso de una aplicación tópica en la superficie de la piel o las mucosas que se encuentran en el tracto urinario inferior o vaginal inferior, como v.g., la vulva.

Las cepas probióticas de lactobacillus utilizadas dentro del marco de la invención han sido seleccionadas por su capacidad para colonizar tejidos epiteliales, v.g. los del tracto urogenital inferior, y para competir luego con, inhibir o excluir la adhesión de los patógenos procedentes de dicha localización específica.

Patógenos Gram-negativos o Gram-positivos tales como los mencionados más adelante en esta memoria son representativos de aquéllos que se ven afectados significativamente por las cepas probióticas de lactobacillus seleccionadas en términos de adhesión, crecimiento o actividad patógena: especies de Salmonella, como S. entérica serovar Typhimurium, E.coli, especies de Streptococcus, v.g. S. agalactiae, especies de Staphylococcus como S. aureus, especies de Gardnerella, v.g. G. vaginalis, especies de Prevotella, v.g. P. bivia; por supuesto, esta enumeración no es exhaustiva.

De acuerdo con la invención, la fase aceitosa primaria a que se hace referencia anteriormente en esta memoria comprende usualmente al menos una cepa seleccionada de las especies tales como v.g.: L. plantarum, L. jensenii, L. crispatus, L. gasseri, L. helveticus, L. fermentum, L. rhamnosus, L. casei, L. reuteri o L. acidophilus.

Como especies particularmente preferidas, pueden citarse adicionalmente las cepas siguientes: *Lactobacillus plantarum* (Heal 9) DSM 15312, *Lactobacillus plantarum* (Heal 19) DSM 15313, *Lactobacillus plantarum* (299v) DSM 9843, *L. plantarum* LP(1) KCTC 3928, *Lactobacillus jensenii* CNCM I-3217, *Lactobacillus gasseri* CNCM I-3218, *Lactobacillus jensenii* CNCM I-3219 and *Lactobacillus helveticus* CNCM I-3360.

La mayoría de estas cepas son representativas de la microflora vaginal humana sana y han demostrado su eficacia tanto in vitro como in vivo y su compatibilidad con la microflora local.

Estas cepas conocidas anteriormente han sido registradas debidamente en el the Instituto Pasteur, París (Francia), en la Deutsche Sammlung van Mikroorganismen (DE), la Korean Collection for Type Cultures (KCTC) o cualquier institución autorizada equivalente conforme a las reglas del Tratado de Budapest.

Asimismo, las cepas probióticas de *Lactobacillus* a que se hace referencia anteriormente en esta memoria pueden utilizarse de una manera muy eficiente para mantenimiento o restablecimiento de una flora urogenital sana en las mujeres, en particular después de tratamientos médicos severos como los realizados con antibióticos.

Por consiguiente, la invención es particularmente conveniente para la prevención o el tratamiento de infecciones del tracto urinario (UTI) e infecciones del tracto vaginal inferior en las mujeres o para el compensación o restablecimiento de la flora bacteriana del tracto urinario local o el tracto vaginal inferior en mujeres.

La aplicación tópica se realiza por deposición, sobre el área seleccionada, de una cantidad que proporciona aprox. 10^6 CFU por medio de la composición cosmética por cm^2 y extensión o masaje suave subsiguiente.

La aplicación tópica puede realizarse por medio de cualquier dispensador como los encontrados en la industria cosmética para la administración de v.g. líquidos viscosos, cremas, ceras o barras.

Para aplicación extemporánea puede utilizarse un dispositivo que está constituido por un envase que comprende dos compartimientos separados cada uno de los cuales tiene su propia salida que actúa como sistema de dispensación o dosificación o deposición, en donde el primer compartimiento comprende la fase aceitosa primaria como se define anteriormente en esta memoria y en donde el segundo compartimiento comprende la fase complementaria acuosa como se define anteriormente en esta memoria.

Figuras

Fig. 1 a Fig. 6 ilustran los resultados experimentales alcanzados utilizando *Lactobacillus* probióticos seleccionados en diversas condiciones tales como v.g. la naturaleza del medio de suspensión, el periodo de almacenamiento y la temperatura de almacenamiento. Estas figuras son ilustrativas de los ejemplos enumerados más adelante.

Ejemplo 1: Preparación de una fase aceitosa primaria (aceite de silicona)

Una porción 0,60 g de *L. plantarum* 299v (DSM 9843) o *L. plantarum* Heal 9 (DSM 15132), respectivamente, en su forma liofilizada se ha mezclado cuidadosamente a la temperatura ambiente y en condiciones estériles controladas con 50,0 g de Dimethicone (Dow Corning DC200 fluid 100 CST & Dow Corning DC EL80-40 ID).

La homogeneización de la fase aceitosa se realizó mecánicamente durante 30 s a aprox. 2500 rpm a la temperatura ambiente para proporcionar una suspensión que tenía una viscosidad de aprox. 100 mPa.s (medida a 20 rpm) y que tenía una concentración teórica inicial de 10^{10} CFU/g.

La suspensión se guardó luego a 4°C y 25°C, respectivamente, durante un periodo de aprox. 2 a 5 meses y se tomaron muestras de la misma sobre una fase semanal para análisis*. Los resultados así alcanzados (véase Fig. 1) han demostrado que, después de un breve periodo de disminución de la concentración inicial desde log 10 a aproximadamente log 9 CFU/g.

** Se toma 1 g de suspensión en condiciones estériles del material almacenado y se vierte en 9 ml de un disolvente adecuado (polisorbato/NaCl/agua esterilizada) y se ajusta eventualmente a 10^{-8} por medio de agua fisiológica estéril. Las diluciones de 10^{-6} a 10^{-8} se sembraron luego con medio de cultivo MRS a 45°C y se cultivaron finalmente en condiciones anaerobias a 37°C durante un periodo de 48 horas para recuento final.

Ejemplo 2: Preparación de una fase aceitosa primaria (aceite mineral)

Una porción de 0,60 g de *L. plantarum* 299v (DSM 9843) o *L. plantarum* Heal 9 (DSM 15132) o *L. plantarum* LP(1) (KCTC 3928) en su forma liofilizada se ha mezclado cuidadosamente a la temperatura ambiente y en condiciones estériles controladas con aprox. 49,95 g de aceite de parafina (Vaselina® líquida).

La homogeneización de la fase aceitosa se llevó a cabo mecánicamente durante 30 s a aprox. 800 rpm a la temperatura ambiente, a fin de proporcionar una suspensión que tenía una viscosidad de aprox. 36 mPa.s (a 20 rpm) y que tenía una concentración teórica inicial de 10^{10} CFU/g.

- 5 La suspensión así producida y la preparada de acuerdo con el ejemplo anterior 2** se guardaron luego a 4°C y 25°C, respectivamente, durante un periodo de aprox. 2 a 4 meses y se tomaron muestras de las mismas sobre una base semanal para análisis. Los resultados así alcanzados (véase Fig. 2) han demostrado que la concentración de las bacterias lactobacillus viables se mantiene muy estable a lo largo del tiempo, es decir, permanece dentro del intervalo de 10 a log 9,0 CFU/g dependiendo de la cepa testada.

10 Ejemplo 3: Preparación de una fase aceitosa primaria alternativa (cera de silicona)

Las mismas cantidades proporcionadas en el Ejemplo 1 se han utilizado para preparar una fase primaria de aceite de silicona utilizando L. plantarum 299v (DSM 9843) y Bis-PEG-18 dimetilsilano-metiléter (Dow Corning 2501 cera cosmética).

Los resultados así alcanzados se exponen en Fig. 3.

20 Ejemplo 4: Preparación de una fase primaria de aceite mineral viscosificada

50 g de una mixtura que comprendía aceite de parafina (Vaselina® líquida), y 5% de Thixcin se han preparado y se han homogeneizado luego como sigue: mezcladura durante aprox. 20 min a 60°C y a aprox. 1200 rpm, enfriamiento a 35°C durante 10 min con agitación (1500 rpm) y enfriamiento final a la temperatura ambiente todavía bajo agitación.

25 Se han añadido 0,60 g de L. plantarum LP(1) (KCTC 3928) o L. plantarum Heal 9 (DSM 15132) en su forma liofilizada a la mixtura de aceite como se menciona anteriormente en esta memoria para proporcionar una suspensión que tenía una viscosidad de aprox. 7500 mPa.s (medida a 20 rpm) como concentración teórica inicial de 10^{10} CFU/g.

30 Se ha observado que la concentración de bacterias lactobacillus viables se mantenía notablemente estable en este nivel de concentración después de 2 meses (véase Fig. 4).

35 Ejemplo 5: Preparación de una fase aceitosa primaria alternativa (mezcla de silicona)

Se han utilizado las mismas cantidades proporcionadas en el Ejemplo 1 para preparar una fase de aceite de silicona utilizando P. acidilactici de Lallemand Rosell en la mezcla siguiente (porcentajes en peso):

-	fenil-trimeticona	(DC 556 Cosmetic grade fluid)	5%
-	ciclometicona	(Dow Corning DC 345 fluid)	20%
-	ciclometicona/dimetilconol	(DC 1401 fluid)	75%

40 Los resultados así alcanzados se exponen en Fig. 5.

Ejemplo 6: Preparación de una composición cosmética (emulsión aceite de silicona/agua)

Fase	Denominación comercial (o nombre INCI)	Cantidades (g)
A	Agua esterilizada	62,23
	DC* HMW 2220 emulsión no iónica	4,95
	DC*1401 fluido	15,10
B	DC*345 fluido	6,97
	DC* 556 fluido de grado cosmético	0,99
	DC * 9701 polvo cosmético	1,00
	Cremophor CO 40/PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	4,97
	Nipanox BHT	0,10
	Gelinov/Poliacrilato de sodio & C18-C21 alcano....	2,52

DC* = Dow Corning

45 Se han añadido 1,205 g de L. plantarum 299v (DSM 9843) a la fase B (fase aceitosa) y los componentes de la misma se han mezclado a la temperatura ambiente y por último se han homogeneizado manualmente. La fase homogeneizada se vertió luego por porciones en la fase A (fase acuosa) bajo agitación (600-800 rpm) a lo largo de aprox. 15 min y la emulsión anterior

- 5 La composición se guardó luego a 25°C durante un periodo de 5 meses y se tomaron muestras de la misma sobre una base semanal para análisis**. Los resultados así alcanzados (véase Fig. 6) han demostrado que, después de un breve periodo de disminución de la concentración inicial desde log 10 a aproximadamente log 8 CFU/g, la concentración de bacterias lactobacillus viables se mantenía notablemente estable a este nivel de concentración durante un largo periodo de tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para la preparación extemporánea de una composición cosmética o farmacéutica útil para aplicación tópica, estando constituida dicha composición por una fase aceitosa primaria y una fase complementaria acuosa en donde la fase aceitosa primaria comprende una suspensión de una cantidad eficaz de al menos una cepa bacteriana probiótica viable en un aceite mineral o de silicona no polar y en donde la al menos una cepa bacteriana probiótica es una cepa de *Lactobacillus*, que está constituida por un envase que comprende dos compartimientos separados cada uno de los cuales tiene su propia salida que actúa como sistema de dispensación, dosificación o deposición, en donde el primer compartimiento comprende una fase aceitosa primaria anhidra como se define anteriormente en esta memoria y en donde el segundo compartimiento comprende la fase complementaria acuosa como se define anteriormente en esta memoria.
2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fase aceitosa primaria está desprovista de cualquier agente conservante exógeno.
3. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la fase aceitosa primaria comprende una cantidad suficiente de un agente viscosificante o estabilizador de la suspensión.
4. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la fase aceitosa primaria comprende desde 10^7 a 10^{11} , preferiblemente desde 10^8 a 10^{10} unidades formadoras de colonias (CFU) por g de la al menos una cepa probiótica de *Lactobacillus*.
5. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la al menos una cepa probiótica de *Lactobacillus* se selecciona del grupo constituido por *L. plantarum*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. reuteri* o *L. acidophilus*.
6. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la al menos una cepa probiótica de *Lactobacillus* se selecciona de *Lactobacillus plantarum* DSM 15312; *Lactobacillus plantarum* DSM 15313; *Lactobacillus plantarum* DSM 9843; *Lactobacillus plantarum* LP(1) KCTC 3928; *Lactobacillus jensenii* CNCM I-3217; *Lactobacillus gasseri* CNCM I-3218; *Lactobacillus jensenii* CNCM I-3219; *Lactobacillus helveticus* CNCM I-3360.
7. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la fase complementaria acuosa es una solución o emulsión cosmética o farmacéutica que comprende al menos uno de emulsionantes, estabilizadores, agentes gelificantes, antioxidantes, agentes espumantes o conservantes.
8. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento o la prevención de trastornos o problemas infecciosos de la piel o las mucosas en humanos, preferiblemente para tratamiento o prevención de infecciones del tracto urinario (UTI) e infecciones del tracto vaginal inferior en las mujeres; o para compensación o restablecimiento de la microflora autóctona de la piel o las mucosas en humanos, preferiblemente para compensación o restablecimiento de la flora bacteriana del tracto urinario local y el tracto vaginal inferior en las mujeres, en donde la preparación extemporánea comprende la deposición simultánea de la fase aceitosa primaria y la fase acuosa complementaria respectivamente, y mezcla subsiguiente de las mismas durante la aplicación.

Fig. 1: Preparación de una fase aceitosa primaria (aceite de silicona)

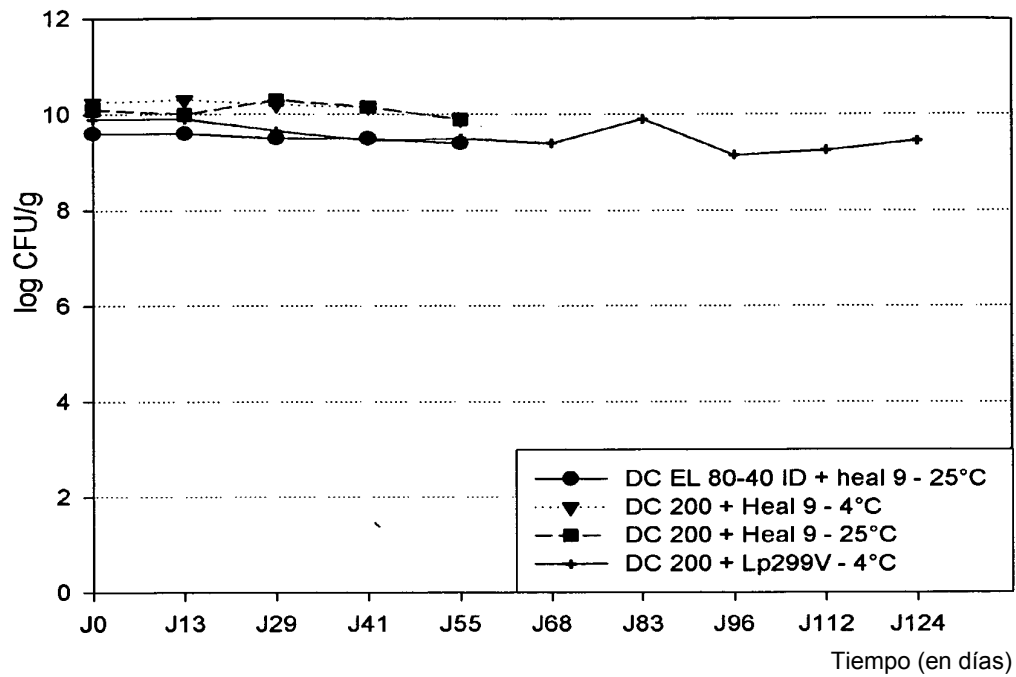


Fig. 2: Preparación de una fase aceitosa primaria (aceite mineral)

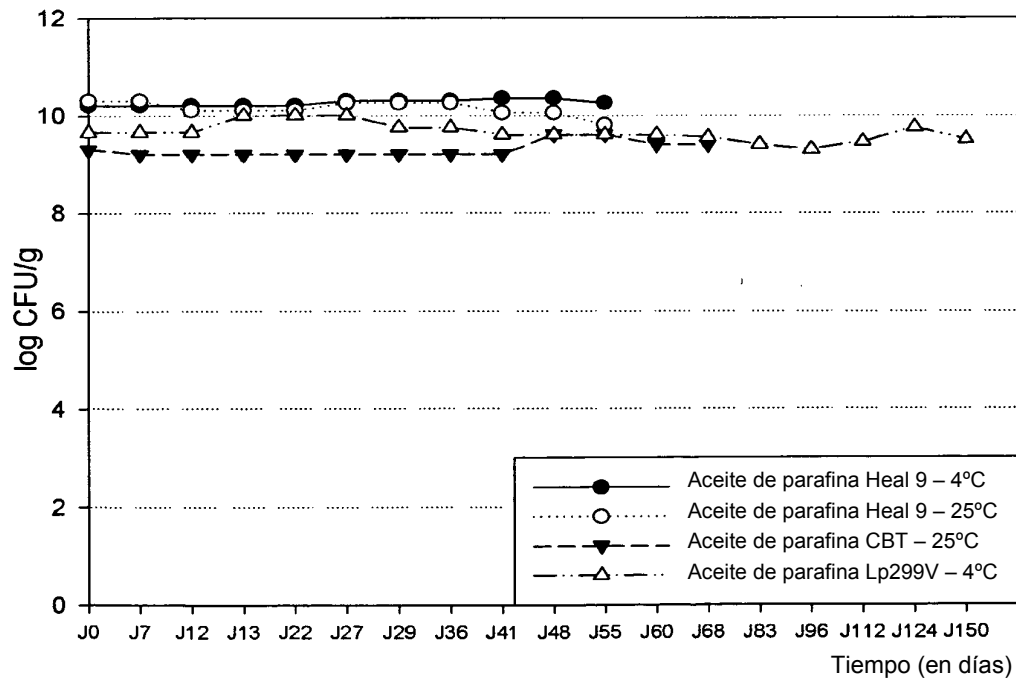


Fig. 3: Preparación de fase aceitosa primaria (cera de silicona)

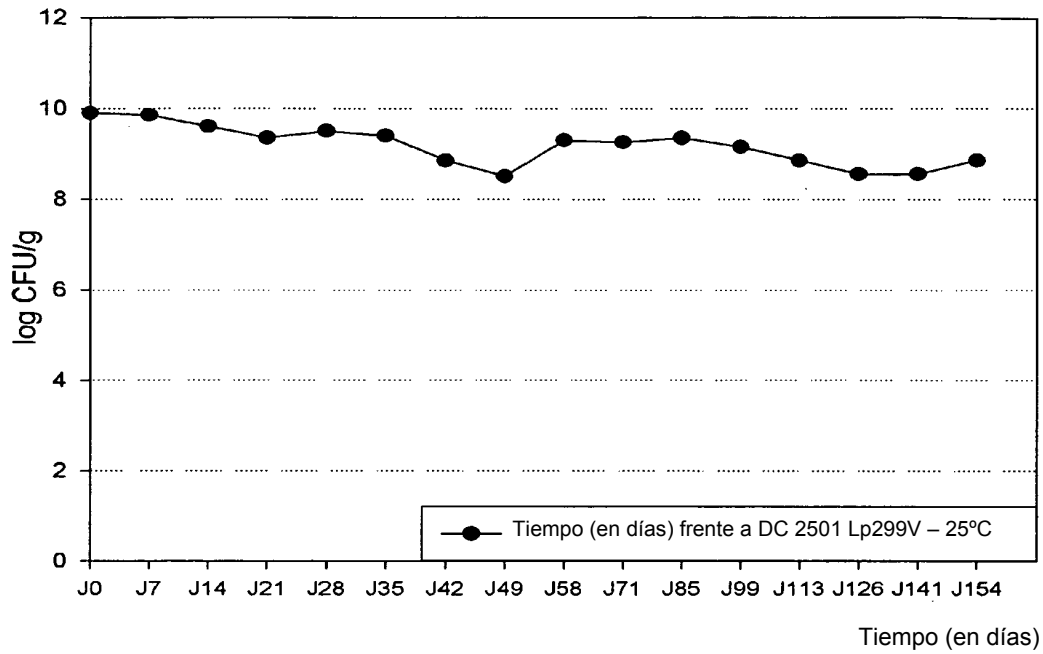


Fig. 4: Fase aceitosa primaria (aceite mineral) viscosificada

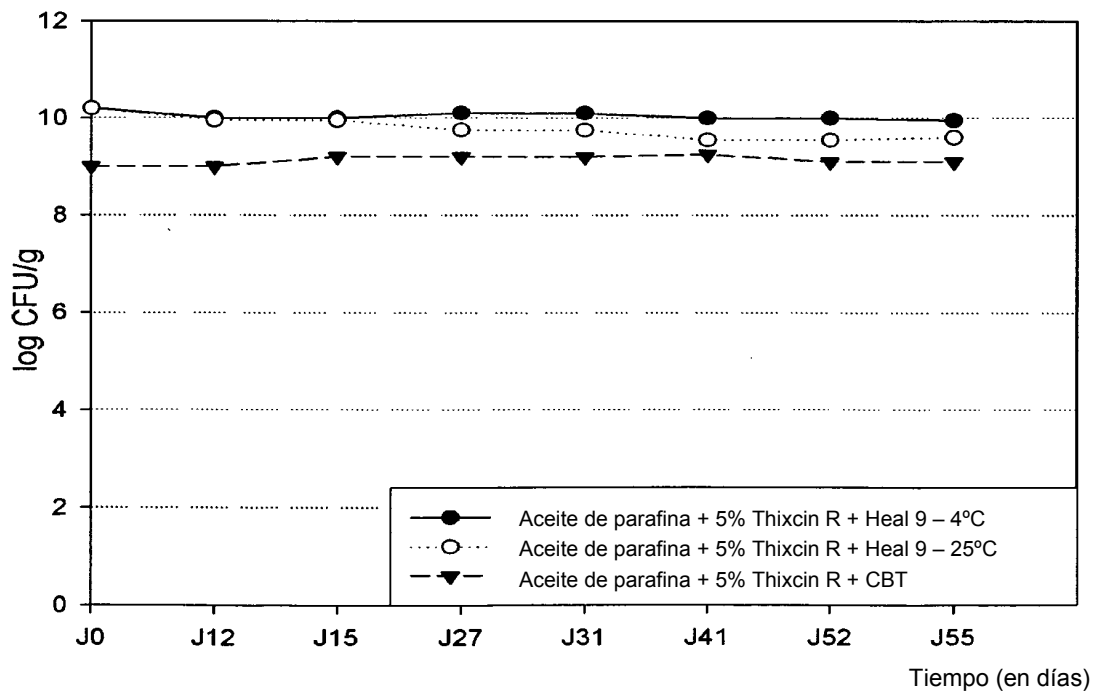


Fig. 5: Preparación de fase aceitosa primaria (mezcla de aceites de silicona)

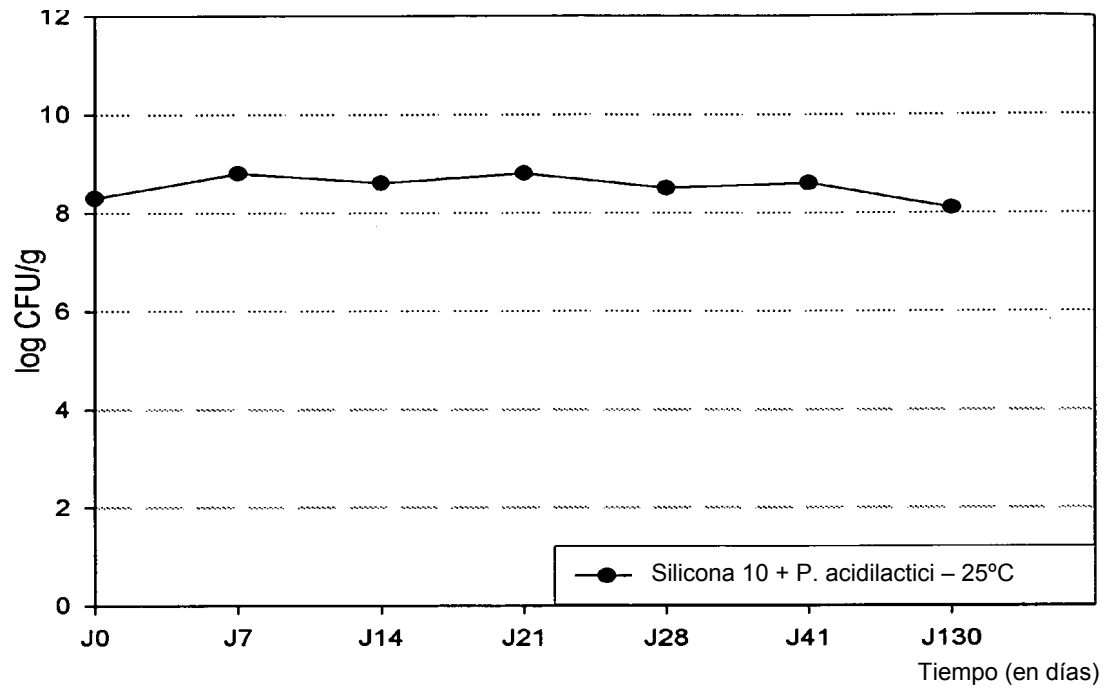


Fig. 6: Emulsión silicona/agua + Lp299v – 25°

