



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1001814-0 B1

(22) Data do Depósito: 11/01/2010

(45) Data de Concessão: 20/06/2017



(54) Título: COMPOSIÇÃO COSMÉTICA, USO COSMÉTICO DE UMA COMBINAÇÃO, USO DE PELO MENOS UM LISADO DE PELO MENOS UM MICROORGANISMO, E, MÉTODO DE TRATAMENTO COSMÉTICO

(51) Int.Cl.: A61K 8/99; A61K 8/68; A61Q 19/08

(52) CPC: A61K 8/99,A61K 8/68,A61Q 19/08

(30) Prioridade Unionista: 12/01/2009 FR 09 50143, 22/01/2009 US 61/146319

(73) Titular(es): L'OREAL

(72) Inventor(es): DAVID AMAR; BRUNO BERNARD; DOMINIQUE BERNARD; ISABELLE CASTIEL

“COMPOSIÇÃO COSMÉTICA, USO COSMÉTICO DE UMA COMBINAÇÃO, USO DE PELO MENOS UM LISADO DE PELO MENOS UM MICRORGANISMO, E, MÉTODO DE TRATAMENTO COSMÉTICO”

[0001] A presente invenção almeja obter uma combinação particularmente vantajosa para prevenir e/ou tratar envelhecimento da pele.

[0002] A epiderme é um epitélio, convencionalmente dividido em uma camada basal de queratinócitos contendo, em particular, células-tronco de pele e constituindo da camada germinativa da epiderme, uma camada "espinhosa" constituída de várias camadas de células poliédricas posicionadas sobre a camada basal, uma camada "granular" compreendendo uma a três camadas das chamadas células achatadas contendo inclusões citoplásmicas distintas, grânulos de queratoialina, e finalmente, um conjunto de camadas superiores, chamadas de camada córnea (ou estrato córneo) constituída de queratinócitos no estágio terminal de sua diferenciação, chamados de corneócitos.

[0003] O estrato córneo, ou a camada córnea, é a camada superficial da epiderme localizada na interface entre o organismo e seu ambiente. É composto de corneócitos, que são células anucleadas resultantes da diferenciação de queratinócitos epidérmicos. Os corneócitos são ricos em queratinas e são circundados por uma matriz lipídica impermeável. Em virtude de sua composição protéica e lipídica, o estrato córneo desempenha um papel essencial de barreira da pele. Previne a intrusão de agentes microbiológicos e torna possível a hidratação da pele e portanto do corpo em geral.

[0004] Durante o envelhecimento da pele, e exceto as consequências de envelhecimento bem conhecidas sobre a reparação da pele, muitas formas de desconforto são relatadas por indivíduos idosos. Estas formas de desconforto são causadas por um enfraquecimento da função de barreira e da homeostasia epidérmica na pele deles. Assim, o estrato córneo da pele envelhecida tem um teor de lipídeo intercelular reduzido comparado com a pele jovem, particularmente durante o período de inverno. Esta mudança em composição do estrato córneo desorganiza suas propriedades físico-químicas de barreira da pele. Finalmente, a

velocidade de recuperação da função de barreira após o enfraquecimento do estrato córneo torna-se mais lenta com a idade, implicando em uma disfunção da função homeostática da epiderme (Denda, M., 2002; Ghadially, R. et al, 1995; Leveque, J.L., 2001). A companhia Requerente tem, em adição, observado, sob estas mesmas circunstâncias, que, em resposta a um ataque físico ou químico sobre o estrato córneo, genes particulares mostram cinética de modulação de acordo com a idade do indivíduo. Mais especificamente, é verificado que a indução da expressão de certos genes torna-se lenta em pele envelhecida, em comparação com pele jovem.

[0005] Dentre estes genes cuja expressão é particularmente lenta em indivíduos idosos expostos a um estresse é em particular o gene de queratina 6B (KRT6B) que tem, além disso, sido caracterizado como particularmente vantajoso do ponto de vista de seu envolvimento em processos de regeneração e reparo epidérmicos.

[0006] Além disso, a homeostasia da pele, e em particular da epiderme, resulta de um equilíbrio finamente regulado entre os processos de proliferação e diferenciação das células da pele. Estes processos de proliferação e diferenciação são preferivelmente regulados: participam na renovação e/ou na regeneração da pele e acarretam a manutenção de uma espessura de pele constante, e em particular de uma espessura epidérmica constante. Esta homeostasia da pele também está envolvida na manutenção das propriedades mecânicas da pele.

[0007] Contudo, esta homeostasia da pele pode ser enfraquecida por certos fatores fisiológicos (idade, menopausa, hormônios, etc.) ou fatores ambientais (estresse de UV, poluição, estresse oxidativo, estresse irritante, etc.). O potencial regenerativo da epiderme torna-se menor: as células da camada basal se dividem menos ativamente, o que acarreta em particular uma desaceleração e/ou diminuição na renovação epidérmica. Consequentemente, renovação celular não mais compensa a perda de células removidas na superfície, causando a atrofia da epiderme e/ou um decréscimo na espessura da pele e/ou uma perda de elasticidade e/ou de firmeza da pele.

[0008] As alterações em homeostasia epidérmica também são refletidas por uma

aparência desluzida e/ou insatisfatoriamente definida para a complexão da pele.

[0009] Este fenômeno pode ser acentuado pela menopausa: mulheres reclamam que sua pele torna-se enrijecida e seca, ou mesmo com aparência de xerose. Os déficits hormonais associados com a menopausa são acompanhados em particular por uma queda em atividade metabólica, que poderia resultar em um decréscimo na proliferação dos queratinócitos e um aumento em diferenciação epidérmica.

[0010] Portanto é vantajoso que existam composições disponíveis capazes de promoverem a homeostasia da pele com o propósito de manter e/ou aumentar a espessura da pele e deste modo para manter e/ou melhorar as propriedades mecânicas da pele e/ou promover o esplendor da complexão.

[0011] A presente invenção emerge mais particularmente da observação, pelos inventores, de que uma combinação específica é precisamente verificada como eficaz na satisfação destas exigências, e em particular via uma ação estimulante sobre a expressão de certos genes. Vantajosamente, possibilita compensar a diminuição da velocidade da expressão de certos genes, em particular observados durante o envelhecimento da pele, quanto a KRT6B.

[0012] Consequentemente, de acordo com um primeiro de seus aspectos, a presente invenção refere-se a uma composição cosmética que é de uso para o cuidado de e/ou maquilagem de materiais de queratina, compreendendo, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um derivado de salicilato de fitoesfingosina e pelo menos um lisado de pelo menos um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp..

[0013] De acordo com outro de seus aspectos, também se refere ao uso, em particular ao uso cosmético, de uma combinação compreendendo pelo menos um lisado de pelo menos um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp. e pelo menos um derivado de salicilato de fitoesfingosina, para estimular a expressão de pelo menos um gene selecionado dos genes de involucrina e KRT6B ou KRT10.

[0014] Mais particularmente, a presente invenção refere-se ao uso, a saber ao uso cosmético, de uma combinação compreendendo pelo menos um lisado de pelo menos um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp. e pelo menos um derivado

de salicilato de fitoesfingosina, para estimular a expressão de pelo menos um gene selecionado dos genes KRTB6, KRT10 e involucrina, em um indivíduo submetido ao envelhecimento da pele.

[0015] A combinação sob consideração de acordo com a invenção é verificada deste modo em ser particularmente vantajosa para prevenir e/ou compensar o decréscimo em expressão observada com a idade do gene KRT6B.

[0016] O uso de um lisado de microrganismos do gênero *Bifidobacterium* sp., tal como o lisado Repair Complex CLR, é admitidamente conhecido de EP 0.043.128, mas apenas para os propósitos de reparo de DNA de célula de pele.

[0017] Por sua parte, os seguintes documentos propõem o uso de microrganismos, em particular de microrganismos probióticos, essencialmente para os propósitos de tratamento de pele seca e/ou sensível e condições associadas, mas em uma forma distinta da de um lisado.

[0018] Deste modo, o documento WO 02/28402 indica que microrganismos probióticos podem ter um efeito benéfico na regulação das reações de hipersensibilidade da pele tais como reações inflamatórias e alérgicas que são o resultado de um processo imunológico. Documentos EP 1.609.463, EP 1.642.570, EP 1.731.137 e FR2.876 029 descrevem composições combinando um ou mais microrganismo(s) probiótico(s) com um cátion inorgânico para o tratamento de pele sensível. Quanto ao documento PCT/FR2006/G50768, ele propõe, para o tratamento de pele sensível associada com pele seca, uma combinação de um microrganismo probiótico com um ácido graxo poli-insaturado e/ou éster de ácido graxo poli-insaturado. Consequentemente, nenhum destes documentos descreve o uso de um lisado de um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp., e menos ainda na forma combinada sob consideração de acordo com a invenção.

[0019] Com relação à fitoesfingosina e seus sais, e mais particularmente o seu cloridrato, já têm sido propostos no campo da dermatologia. De fato, fitoesfingosina é primeiro de tudo conhecida por sua atividade antimicrobiana. Deste modo, fitoesfingosina já é usada vantajosamente, em termos desta atividade, no tratamento de acne e em termos de sua atividade inibitória sobre o crescimento de

microrganismos sobre a pele (US 5.326.565 e EP 0.919.226). Mais recentemente, tem sido descrito que derivados de esfingolípídeo, e em particular derivados do tipo de salicilato de fitoesfingosina, mostram uma capacidade para modular a diferenciação de queratinócito (G. Paragh et al.; Exp Dermatol. 2008 Dec;17(12):1004-16). Documento US 5.882.665, por sua parte, propõe novos derivados de salicilato de fitoesfingosina descritos como sendo de uso como agentes anti-acne, agentes antibacterianos, agentes anti-rugas, e também agentes de clareamento da pele.

[0020] Contudo, para o conhecimento dos inventores, o efeito benéfico ou mesmo sinérgico mostrado por uma combinação de um derivado de salicilato de fitoesfingosina e de um lisado de um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp., sobre a expressão de certos genes, nunca tem sido observado.

[0021] Como mostrado pelos exemplos aqui adiante, uma combinação de acordo com a invenção claramente estimula a expressão do gene KRT6B, mas também dos genes KRT10 e involucrina. Esta ação tem em particular sido verificada por qRT-PCR usando um modelo de pele reconstruída Episkin®.

[0022] Para o propósito da invenção, o efeito mostrado pela combinação é definido como sinérgico porque se mostra maior do que o esperado da simples superposição dos respectivos efeitos do derivado de salicilato de fitoesfingosina e do lisado de um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp..

[0023] De acordo com outro de seus aspectos, a presente invenção refere-se ao uso da combinação considerada acima, para reforçar a capacidade de reparo e de regeneração de um epitélio, especialmente de uma epiderme, em particular uma epiderme envelhecida.

[0024] De acordo com outro de seu aspecto, a presente invenção refere-se ao uso de pelo menos um lisado de pelo menos um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp. em combinação com pelo menos um derivado de salicilato de fitoesfingosina, para a preparação de uma composição para reforçar a capacidade de reparo e de regeneração de um epitélio, especialmente de uma epiderme, em particular uma epiderme envelhecida.

[0025] Como emerge do discutido acima, este efeito é em particular obtido via estimulação de um gene ou de genes naturalmente de velocidade de ação lenta durante o processo de envelhecimento, e mais particularmente via estimulação da expressão de KRT6B.

[0026] De acordo com um seu aspecto, a presente invenção refere-se ao uso, a saber ao uso cosmético de uma combinação compreendendo pelo menos um lisado de pelo menos um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp. e pelo menos um derivado de salicilato de fitoesfingosina, para estimular a expressão de pelo menos um gene selecionado dos genes KRT6B, KRT10 e de involucrina para reforçar a capacidade de reparo e de regeneração de um epitélio, especialmente de uma epiderme, em particular uma epiderme envelhecida.

[0027] De acordo com ainda outro seu aspecto, a presente invenção refere-se a um método de tratamento, em particular tratamento cosmético, compreendendo pelo menos a administração, a um indivíduo sujeito ao envelhecimento de pele, da combinação considerada acima.

[0028] Esta administração pode ser realizada em particular oral ou topicamente.

[0029] A invenção também se refere ao uso cosmético, em particular em uma composição contendo um meio fisiologicamente aceitável e devotado para aplicação tópica na pele, de uma combinação de acordo com a invenção, para aumentar a espessura da pele, promover o esplendor da complexão, promover e/ou melhorar as propriedades mecânicas da pele, e/ou promover e/ou melhorar a elasticidade e/ou a firmeza da pele.

Microrganismos do gênero *Bifidobacterium* sp.

[0030] Como descrito acima, os microrganismos do gênero *Bifidobacterium* sp. utilizados como agentes ativos de acordo com a invenção são usados na forma de um lisado.

[0031] Um lisado comumente denota um material obtido no final da destruição ou dissolução de células biológicas por meio de um fenômeno chamado de lise celular, causando assim liberação dos constituintes biológicos intracelulares contidos nas células do microrganismo sob consideração.

[0032] Para o propósito da presente invenção, o "lisado" é usado sem distinção para denotar o lisado inteiro obtido por lise do microrganismo de interesse, ou apenas uma sua fração.

[0033] Assim, a invenção refere-se ao uso de um lisado de *Bifidobacterium* sp. e/ou de uma sua fração.

[0034] O lisado usado é portanto inteira ou parcialmente formado dos constituintes biológicos intracelulares e dos constituintes das membranas e paredes celulares.

[0035] Mais especificamente, contém a fração celular citoplásmica contendo as enzimas tais como ácido láctico desidrogenase, fosfatases, fosfocetolases, e transaldolases, e os metabólitos. Por meio de ilustração, os constituintes de parede celular são em particular, peptidoglicano, mureína ou mucopeptídeo e ácido teicóico, e os constituintes de membrana celular são compostos de glicerofosfolípídeo.

[0036] Esta lise celular pode ser realizada por meio de várias tecnologias, tais como, por exemplo, choque osmótico, choque térmico, por ultra-som, se não sob estresse mecânico do tipo de centrifugação.

[0037] Mais particularmente, este lisado pode ser obtido de acordo com a tecnologia descrita em patente US 4.464.362, e em particular de acordo com o seguinte protocolo.

[0038] Um microrganismo de tipo *Bifidobacterium* sp. sob consideração é cultivado anaerobicamente em um meio de cultura adequado, por exemplo de acordo com as condições descritas em documentos US 4.464.362 e EP 0.043.128. Quando a fase estacionária de desenvolvimento tem sido alcançada, o meio de cultura pode ser inativado por pasteurização, por exemplo em uma temperatura de 60 a 65°C por 30 min. Os microrganismos são então recuperados por meio de uma técnica de separação convencional, por exemplo filtração por membrana, centrifugados, e recolocados em suspensão em uma solução estéril de NaCl em uma concentração fisiológica. O lisado pode ser obtido por desintegração de um tal meio com ultra-som, com o propósito de liberar do mesmo as frações citoplásmicas, os fragmentos de parede celular e os produtos derivados de metabolismo. A seguir,

todos os componentes em sua distribuição natural são subsequentemente estabilizados em uma solução aquosa fracamente ácida.

[0039] O lisado tendo uma concentração da ordem de 0,1% a 50%, em particular de 1% a 20%, e especialmente aproximadamente 5% em peso de material(ais) ativo(s), relativa ao seu peso total, é assim geralmente obtido.

[0040] O lisado pode ser usado em várias formas, na forma de uma solução ou na forma pulverulenta.

[0041] Um microrganismo mais particularmente adequado para a invenção, pertence ao gênero *Bifidobacterium* sp. selecionado das espécies: *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* ou *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, e misturas dos mesmos.

[0042] A espécie *Bifidobacterium longum* é mais particularmente adequada para a invenção.

[0043] O lisado pode ser vantajosamente o lisado registrado sob o nome INCI: Bifidat ferment Lysate, sob o nome EINECS: *Bifidobacterium longum*, sob EINECS No.: 306-168-4 e sob CAS No.: 96507-89-0.

[0044] O produto vendido sob o nome Repair Complex CLR® pela companhia K. Richter GmbH e que é formado de um lisado inativado da espécie *Bifidobacterium longum*, cai dentro do contexto da invenção.

[0045] Um lisado útil de acordo com a presente invenção é tal como definido acima.

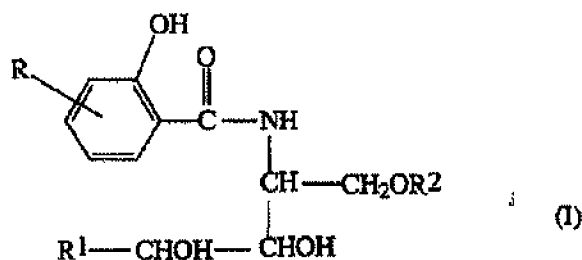
Derivado de salicilato de fitoesfingosina

[0046] Naturalmente, fitoesfingosina, que está presente no estrato córneo, corresponde a uma das três bases esfingóides naturalmente presentes na pele.

[0047] No contexto da presente invenção, os derivados de fitoesfingosina mais particularmente considerados são os derivados do tipo de salicilato de fitoesfingosina, i.e. compostos derivados da ligação covalente de pelo menos uma molécula de fitoesfingosina em pelo menos uma molécula de ácido salicílico. Esta ligação pode ser do tipo éster ou amida, e preferivelmente é do tipo amida.

[0048] Para o propósito da invenção, estes derivados de salicilato de fitoesfingosina incluem as várias formas iônicas dos compostos correspondentes.

[0049] Um tal derivado vantajosamente corresponde à seguinte fórmula estrutural:



na qual:

- R representa:

- um átomo de hidrogênio,

- um radical alifático C_1 a C_{49} linear ou ramificado, saturado ou insaturado, onde apropriado substituído com um radical hidroxila, ou

- um grupo $\text{Y-O}(\text{C}_a\text{H}_b)_m-$,

com a sendo um número inteiro de 7 a 50, b um número inteiro de 10 a 100, m é 0 ou 1 e Y representa H ou um ácido graxo C_{14} - C_{22} tendo a seguinte fórmula: $-\text{CO}-(\text{C}_x\text{H}_y\text{Z}_z)\text{CH}_3$,

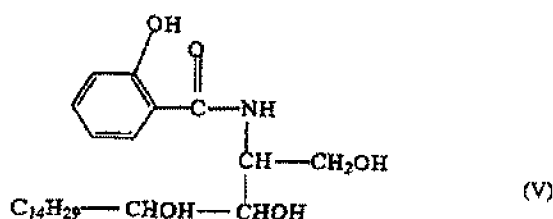
com Z sendo -OH ou um oxigênio de epóxido, x um número inteiro de 12 a 20, y um número inteiro de 20 a 40, e z é 0 ou um número inteiro de 1 a 4;

- R^1 representa um radical alifático saturado ou insaturado, linear ou ramificado C_8 a C_{28} , em particular C_{10} a C_{20} , especialmente C_{12} a C_{18} , onde apropriado substituído com um radical hidroxila; e

- R representa H, um radical fosfato, um radical sulfato ou um açúcar.

Tais derivados são mais particularmente descritos em documento EP 919.226. O derivado de fórmula I na qual R e R^2 representa, respectivamente, um átomo de hidrogênio e R^1 um radical linear e saturado, em particular C_{14} é mais particularmente adequado para a invenção.

[0050] Este derivativo corresponde à seguinte fórmula:



[0051] Um tal derivado é em particular vendido pela companhia Evonick Goldschmidt sob o nome Phytosphingosine SLC.

[0052] Um derivado de salicilato de fitoesfingosina útil de acordo com a presente invenção é tal como definido acima.

[0053] As respectivas quantidades d salicilato de fitoesfingosina e de lisado formando a combinação de acordo com a invenção, que podem ser usadas, também chamadas de "quantidades eficazes", dependem, naturalmente, do efeito desejado e podem portanto variar em uma grande extensão.

[0054] Para o propósito da presente invenção, a expressão "quantidade eficaz" é intencionada para denotar a quantidade mínima necessária com o propósito de observar o efeito esperado, a saber um efeito cosmético ou um efeito terapêutico, sendo entendido que as quantidades eficazes necessárias para obter um efeito cosmético ou um efeito terapêutico podem, como apropriado, ser idênticas ou diferentes.

[0055] Para dar uma ordem de magnitude, cada um dos dois compostos formadores da invenção podem estar presentes em uma quantidade representando de 0,0001% a 50% do peso total da composição, em particular em uma quantidade representando de 0,001% a 10% do peso total da composição.

[0056] Mais particularmente, na composição de acordo com a presente invenção, o agente ativo formador do lisado e pertencendo ao gênero *Bifidobacterium* sp. pode ser usado em uma proporção de pelo menos 0,001% (expressada em peso seco), em particular em uma proporção de 0,01% a 20%, e mais particularmente em uma proporção de 0,01% a 15% em peso seco de material ativo, relativo ao peso total do suporte ou da composição contendo o mesmo.

[0057] O derivado de salicilato de fitoesfingosina, por sua parte, na composição

de acordo com a presente invenção pode ser formulado em uma composição em uma proporção de pelo menos 0,0001% (expressada como peso seco), em particular em uma proporção de 0,001% a 20%, e mais particularmente em uma proporção de 0,05% a 2% em peso seco de material ativo, relativa ao peso total do suporte ou da composição contendo o mesmo.

Composição de acordo com a invenção

[0058] As composições sob consideração de acordo com a invenção podem ser cosméticas ou farmacêuticas, em particular dermatológicas.

[0059] Para o propósito da invenção, a expressão "prevenção de uma condição" é intencionada para significar tornar mais lenta a ocorrência de condições associadas com o envelhecimento da pele, em particular as definidas acima.

[0060] É entendido que todas as composições sob consideração de acordo com a invenção usam um meio fisiologicamente aceitável.

[0061] Para o propósito da presente invenção, o termo "meio fisiologicamente aceitável" é intencionado para denotar um meio que é adequado para a aplicação de uma composição para um material de queratina, em particular a pele.

[0062] De acordo com uma modalidade particular, uma composição de acordo com a invenção também pode compreender pelo menos um agente suplementar que é ativo sobre a pele.

[0063] As quantidades dos vários constituintes que podem suplementar a combinação de acordo com a invenção são aquelas convencionalmente usadas nos campos sob consideração.

- Agentes ativos suplementares

[0064] Como exemplos de agentes ativos suplementares que podem ser usados no contexto da presente invenção, menção pode ser feita de agentes ativos para melhorar a condição da pele, tais como agentes ativos umectantes ou hidratantes, ou agentes ativos para melhorar a barreira lipídica natural, tais como ceramidas, sulfatos de colesterol e/ou ácidos graxos, e misturas dos mesmos.

[0065] Também pode ser possível usar enzimas que têm uma atividade sobre a pele, tais como proteases, lipases, cerebrosidases, amidases e/ou melanases, e

misturas dos mesmos.

[0066] Também é possível o uso de agentes ativos do microrganismo, em particular microrganismo probiótico, tais como aqueles descritos em pedidos WO 2006/000992 e WO 2006/037922.

[0067] Para o propósito da presente invenção, o termo "microrganismo probiótico" é intencionado para significar um microrganismo vivo que, quando é consumido em quantidade adequada, tem um efeito positivo sobre a saúde de seu hospedeiro de acordo com a "Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotic in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 6 de Outubro de 2001", e que pode em particular melhorar o equilíbrio microbiano intestinal.

[0068] Os microrganismos adequados para a invenção podem ser selecionados em particular de ascomicetos tais como *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Kluyveromyces*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Aspergillus* e *Penicillium*, bactérias dos gêneros *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus* e *Lactobacillus*, e misturas dos mesmos.

[0069] Como ascomicetos mais particularmente adequados para a presente invenção, menção pode ser feita em particular de *Yarrowia lipolitica* e *Kluyveromyces lactis*, e igualmente *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida* e *Pichia*.

[0070] Exemplos específicos de microrganismos probióticos são *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbruckii* subsp. *Lactis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus* GG), *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus* e *Staphylococcus xylosum*, e misturas dos mesmos.

[0071] Mais particularmente, são microrganismos probióticos derivados do grupo de bactérias do ácido láctico, tais como em particular *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium*. Por meio de ilustração destas bactérias do ácido láctico, menção pode ser particularmente feita a *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* ou *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, e misturas dos mesmos.

[0072] Uma cepa de *Bifidobacterium lactis* pode ser obtida de Hansen (Chr. Hansen A/S, 10-12 Boege Alle, P.O. Box 407, DK-2970 Hoefsholm, Dinamarca) sob o nome Bb 12.

[0073] Os microrganismo(s) podem ser incluídos na composição de acordo com a invenção em uma forma viva, semi-ativa ou inativada, morta.

[0074] Também pode(m) ser incluído(s) na forma de frações de componentes celulares ou na forma de metabólitos. Os microrganismo (s), metabolito(s) ou fração(ões) também podem ser introduzidos na forma de um pó liofilizado, de um sobrenadante de cultura e/ou, se conveniente, em uma forma concentrada.

[0075] No caso particular das composições tópicas, pode ser vantajoso o uso destes microrganismos em forma inativada, ou mesmo morta.

[0076] Com relação aos microrganismos probióticos, os seguintes gêneros de levedura e de bactéria são geralmente usados:

-Bactérias do ácido láctico: que produzem açúcar a partir de ácido láctico, por fermentação. São divididas em dois grupos de acordo com suas morfologias:

- *Lactobacillus* species: *acidophilus* (LC1, NCFB 1748); *amylovorus*, *casei* (Shirota), *rhamnosus* (cepa GG), *brevis*, *crispatus*, *delbrueckii* (subsp *bulgaricus*, *lactis*), *fermentum*, *helveticus*, *gallinarum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *reuteri*, *rhamnosus*, *salivarius*),
- *Gocci*: *Enterococcus* (*faecalis*, *faecium*), *Lactococcus lactis* (subsp *lactis* ou *cremoris*), *Leuconostoc mesenteroides* subsp *dextranicum*, *Pediococcus acidilactici* (alimento animal), *Sporolactobacillus inulinus*,

Streptococcus salvarius subsp. *Thermophilus*,

-Bifidobactérias ou *Bifidobacterium* sp.: *Bifidobacterium adolescentis*; *animalis*, *bifidum*, *breve*, *lactis*, *longum*, *infantis*,

-Leveduras: *Saccharomyces* (*cerevisiae* ou *boulardii*),

-Outras bactérias esporuladas: *Bacillus* (*cereus* var *toyo* ou *subtilis*), *Bacillus coagulans*, *B. licheniformis*, *Escherichia coli* cepa nissle, *Propionibacterium freudenreichii*.

[0077] Bactérias do ácido láctico e bifidobactérias são os probióticos mais comumente usados. Exemplos específicos de microrganismos probióticos mais particularmente adequados para a invenção são *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus casei* subsp. *Casei*, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbruckii* subsp. *Lactis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus* GG), *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus* e *Staphylococcus xylosus*, e misturas dos mesmos.

[0078] Mais particularmente, são microrganismos probióticos derivados do grupo das bactérias do ácido láctico, tais como em particular *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium*. Por meio de ilustração destas bactérias do ácido láctico, menção pode ser feita mais particularmente a *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei* ou *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* ou *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, e misturas dos mesmos.

[0079] As espécies mais particularmente adequadas são *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium Lactis* NCC 2818 (também denotada Bd12 ATCC 27536) respectivamente depositada de acordo com o tratado de Budapeste com o Institut

Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) aos 30/06/92, 12/01/99, 15/04/99, 15/04/99 e 07/06/05 sob as seguintes referências CNCM 1-1225, CNCM 1-2116, CNCM 1-2168 e CNCM 1-2170 e CNCM 1-3446, e o gênero *Bifidobacterium longum* (BB536). A *Bifidobacterium lactis* cepa CNCM 1-3446 pode ser obtida de Hansen (Chr. Hansen A/S, 10-12 Boege Alle, P.O. Box 407, DK-2970 Hoersholm, Dinamarca).

[0080] Outros exemplos de agentes ativos adequados para o uso da presente invenção incluem: agentes ativos analgésicos, agentes ativos anti-levedura, agentes ativos antibacterianos, agentes ativos antiparasíticos, agentes ativos antifúngicos, agentes ativos antivirais, agentes ativos antiinflamatórios esteroidais, agentes ativos analgésicos, agentes ativos antipruríticos, agentes ativos queratolíticos agentes ativos eliminadores de radicais livres, agentes ativos anti-seborréicos, agentes ativos anti-caspa, agentes ativos almejados para prevenir envelhecimento de pele e/ou para melhorar a condição da pele, agentes ativos anti-envelhecimento, agentes ativos antidermatite, agentes ativos anti-irritantes, agentes ativos imunomodulatórios, agentes ativos para tratar pele seca, agentes ativos antiperspirantes, agentes ativos antipsoriáticos, agentes ativos anti-histamínicos, agentes ativos cicatrizantes, agentes ativos auto-bronzeadores, antioxidantes tais como chá verde ou suas frações ativas, glicerol, laponita, cafeína, óleos essenciais aromáticos, agentes ativos despigmentadores, despigmentadores esfoliantes, liporreguladores, amaciantes, refrescantes, desodorizantes, dessensibilizadores, alvejantes ou nutritivos, e agentes ativos para reduzir diferenciação e/ou proliferação e/ou pigmentação cutânea, e misturas dos mesmos.

[0081] Os agentes ativos suplementares também podem ser selecionados de agentes para melhorar a função de barreira, agentes dermodecontraentes, agentes antiglicação, agentes para estimular a síntese de macromoléculas dérmicas e/ou epidérmicas e/ou para prevenir sua degradação, agentes para estimular proliferação de fibroblasto ou de queratinócito e/ou diferenciação de queratinócito, agentes para promover maturação do envelope córneo, inibidores de NO-sintase, antagonistas periféricos de receptor de benzodiazepina (PBR), agentes para aumentar a atividade

da glândula sebácea, agentes para estimular o metabolismo energético de células, agentes tracionantes, agentes de reestruturação de gordura, agentes de emagrecimento, agentes para promover circulação capilar cutânea, calmantes, agentes anti-seborréicos ou reguladores de sebo, adstringentes, antiinflamatórios e agentes anti-acne.

[0082] Dentre os agentes ativos e em particular os agentes de anti-envelhecimento que podem ser usados no contexto da presente invenção, menção pode ser feita, por meio de exemplos não limitantes, de: extratos de proteínas de feijão-soja, tal como o produto vendido pela companhia Silab sob o nome comercial Raffermine®, adenosina ou adenosina sintética tal como o produto vendido por Pharma Waldoff, pro-xilano, extratos de semente de centeio tais como aqueles vendidos por Silab sob o nome Coheliss, extratos de alfafa (luzerne) tais como aqueles vendidos por Silab sob o nome Vitanol, o tetrapeptídeo (N-acetil-Gln-ASP-VAL-HIS) tal como o produto vendido por Cognis sob a referência Dermican LS 9745, dipeptídeos e tripeptídeos de arroz tais como aqueles disponíveis na companhia Silab sob a referência Nutriskin, extratos de semente de *Vigna aconitifolia* tais como aqueles vendidos pela companhia Cognis sob as referências Vitoptine LS 9529 e Vit-A-Like LS9737, extratos de *Euglena gracilis* tais como aqueles disponíveis na Sederma sob a referência Chronodyn, aminoácidos de trigo copulados em ácido palmítico, vendidos sob a referência Deepline PVB (Lipacide PVB) por Seppic, extratos de mirtilo tal como Herbasol Myrtille Extract da companhia Cosmetochem, extratos de raiz de gengibre, extratos aquosos de Shiitake (*Lentinus edodes*) tal como Fermiskin de Silab, e antarctina vendidos por Lipotec, extratos de *Punica granatum*, argireline SC36 (hexapeptídeo (Acetil-Glu-Glu-Meth-Glu-Arg-Arg-Amide)) da companhia Lipotec, um extrato de aveia, tal como o produto vendido por Silab sob a referência Reductine, um extrato de arroz púrpura tal como extrato de arroz púrpura da companhia Oryza, dispersões de célula de flor de videira tal como flor Fiber Booster Sequoia vitis da companhia Naolys, ácido ferúlico, tal como Oryzaferulix da companhia Oryza Oil e Fat, extratos de *Voandzeia subterranea* (Bambara), tal como Filadyn LS 9397 da companhia Cognis, extratos de feijão-soja,

tal como o produto Elhibin vendido pela companhia Pentapharm, um extrato de fruta *Prunus domestica* hidrolisado, tal como a referência Clairju da companhia Ichimaru Pharco.

[0083] Em particular, dentre os outros agentes que são ativos sobre a pele e adequados para a invenção, menção pode ser feita aos agentes ativos hidratantes e/ou descamantes tais como glicol, uréia ou seus derivados, HEPES, agentes quelantes, detergentes e derivados de ácido jasmônico, e misturas dos mesmos.

[0084] Aquelas pessoas experientes na técnica selecionarão dito(s) agente(s) ativo(s) de acordo com o efeito desejado sobre os materiais de queratina.

Formas galênicas

[0085] Para administração oral, uma composição da a invenção pode estar em qualquer uma das formas adequadas, particularmente na forma de uma solução oral, um xarope, um tablete, um tablete revestido de açúcar, uma cápsula de gel, uma cápsula se não um alimento nutricional ou um suplemento nutricional.

[0086] Uma composição de acordo com a invenção também podem compreender pelo menos um excipiente apropriado adequado para administração oral.

[0087] A combinação sob consideração de acordo com a invenção, na mesma maneira como qualquer composição contendo-a, pode ser vantajosamente administrada topicamente.

[0088] Uma composição devotada para administração tópica pode em particular estar na forma de uma solução oleosa ou aquosa, aquosa-alcoólica, uma dispersão do tipo solução ou dispersão do tipo loção ou soro, uma emulsão com uma consistência líquida ou semi-líquida do tipo lácteo, obtida por dispersão de uma fase graxa em uma fase aquosa (O/W) ou vice-versa (W/O), ou uma suspensão ou emulsão de consistência mole, semi-sólida ou sólida do tipo cremoso, um gel aquoso ou anidro, se não uma microemulsão, microcápsulas, micropartículas, ou dispersões vesiculares do tipo iônico e/ou não-iônico.

[0089] O pH de uma composição de acordo com a invenção, quando ela compreende pelo menos uma fase aquosa (por exemplo: soluções, emulsões

aquosas, etc.), está preferivelmente entre 4 e 9, preferivelmente entre 4 e 7, vantajosamente entre 5 e 6, e em particular um pH de 5,5.

[0090] A composição de acordo com a invenção pode ser mais ou menos fluida e ter a aparência de um creme branco ou colorido, um leite, uma loção, um soro, uma pasta ou uma espuma. Pode opcionalmente ser aplicada na pele na forma de um aerossol. Também pode estar na forma sólida, e por exemplo na forma de um bastão. Pode ser usada como um produto para o cuidado, mas também um produto de cosmética e/ou um produto de maquilagem.

[0091] Esta composição pode constituir uma máscara, um creme de limpeza, de proteção, de tratamento ou de cuidado para a face, para as mãos, para os pés ou para o corpo (por exemplo, cremes diários, cremes noturnos, cremes removedores de maquilagem, cremes de fundação, cremes anti-sol), um leite removedor de maquilagem, ou uma loção, um gel ou uma espuma para o cuidado da pele, tal como uma loção de limpeza.

[0092] Em geral, qualquer composição da invenção pode ser aplicada na pele (sobre qualquer área da pele do corpo) ou nas membranas mucosas (oral, jugal, gengival, genital, conjuntival, etc.).

[0093] Em uma maneira conhecida, uma composição cosmética também pode conter adjuvantes que são costumeiros no campo de cosmética, tais como agentes geleificantes hidrofílicos ou lipofílicos, aditivos hidrofílicos ou lipofílicos, conservantes, antioxidantes, solventes, fragrâncias, cargas, filtros (solares) UV, absorvedores de odor e corantes. O teor e a natureza dos ingredientes usados nas composições da invenção são ajustados por aquelas pessoas experientes na técnica de modo a não afetar substancialmente o efeito da combinação sob consideração de acordo com a invenção.

[0094] Uma combinação de acordo com a invenção pode mostrar-se particularmente vantajosa para melhorar a hidratação, a homeostasia da pele, e em particular da epiderme, a função de barreira da pele, prevenir e/ou tratar sinais epidérmicos de envelhecimento, por exemplo rugas, linhas finas, perda de firmeza, de elasticidade, de densidade e/ou de tonicidade de uma epiderme.

[0095] As condições da pele mais particularmente seleccionadas pela presente invenção podem ser portanto pele seca e pele muito seca, e em indivíduos cuja pele tem uma aparência envelhecida, em particular em mulheres de idade acima de 45 anos e/ou pós-menopausais, ou mulheres ainda mais idosas.

[0096] Como descrito acima, a presente invenção também se refere a um método, em particular um método cosmético, compreendendo pelo menos a administração, a um indivíduo sujeito ao envelhecimento de pele, de pelo menos uma combinação de acordo com a invenção.

[0097] Um tal método de tratamento pode ser realizado em particular por administração tópica ou oral, por exemplo diariamente, da combinação sob consideração de acordo com a invenção.

[0098] Um método de acordo com a invenção pode compreender uma administração única. De acordo com outra modalidade, a administração é repetida, por exemplo, 2 a 3 vezes ao dia durante um dia ou mais, e geralmente durante um período prolongado de pelo menos 4 semanas, ou mesmo 4 a 15 semanas, com, se apropriado, um ou mais períodos de interrupção.

[0099] Na descrição e nos exemplos seguintes, a não ser que seja indicadas de outra maneira, as percentagens são percentagens em peso e as faixas dos valores expressadas na forma de "entre ... e ..." incluem os limites inferior e superior especificados.

[00100] O exemplo e a figura doravante são dados por meio de ilustração não limitante do campo da invenção.

[00101] Exemplo 1

Neste exemplo, o lisado usado é o produto vendido sob o nome Repair Complex CLR® pela companhia K. RICHTER GmbH e que é formado de um lisado inativado da espécie *Bifidobacterium longum*, e o derivado de salicilato de fitoesfingosina é o produto vendido pela companhia Evonick Goldschmidt sob o nome Phytosphingosine SLC.

Os efeitos das seguintes quatro composições foram testados sobre a diferenciação de epiderme reconstruída com Episkin®.

- A: suporte de formulação (etil-álcool (3%) e água (97%)),
- B: lisado (etil-álcool (3%), água (87%), lisado (10%)),
- C: salicilato de fitoesfingosina (etil-álcool (3%), água (96,998%), salicilato de fitoesfingosina (0,002%)), e
- D: combinação de acordo com a invenção = (0,002% de salicilato de fitoesfingosina + 10% de lisado + etil-álcool (3%) + água (86,998%)).

Epidermes reconstituídas com J6 Episkin® foram posicionadas em placas de 12 cavidades contendo 2 ml de um meio de manutenção e cultivadas a 37°C e 5% de CO₂ por 24 horas. Após incubação, as epidermes foram tratadas topicamente com as composições de teste (50 µl/epiderme reconstruída) e incubadas por 6 horas.

Estes efeitos foram caracterizados por análise da expressão dos genes de citoqueratina 6B (K6B), de citoqueratina 10 (K10) e de involucrina (INV) usando um método de PCR de tempo real (PCR quantitativa, qPCR) 6 horas após o tratamento.

1- Protocolos conservados

a) Análise de expressão diferencial

A expressão dos marcadores selecionados foi avaliada por RT-qPCR sobre RNA mensageiro extraído da epiderme reconstruída por Episkin® de cada tratamento (os duplicados foram reunidos antes da extração de RNA) 6, 24 e 48 horas após o tratamento.

b) Transcrição reversa

- RNA total extraída de cada amostra usando tri-reagente.
- Traços de DNA potencialmente contaminantes foram removidos pelo tratamento com o sistema livre de DNA (Ambion ref. 1906). RNA quantificado usando Nanovue (Amersham).
- reação de transcrição reversa de mRNA foi realizada com a presença do iniciador oligo(dT) e a enzima Superscript II (Gibco).
- cDNA resultante foi quantificado usando Nanovue (Amersham) e cDNAs foram ajustados para 10 ng/µl.

c) PCR quantitativa

As reações PCR (reações em cadeia da polimerase) foram realizadas por PCR quantitativa com o sistema "Light Cycler" (Roche Molecular Systems Inc.) Este sistema analítico torna possível conduzir reações PCR rápidas e eficazes, no lugar de configuração anterior das condições analíticas para os vários iniciadores. É composta de dois componentes principais:

- um termociclador otimizado: permitindo transferências de calor extremamente rápidas;
- a fluorímetro: permitindo medição contínua da intensidade de fluorescência incorporada no DNA (detecção a 521 nm).

Pares de sondas específicas para os genes estudados foram usados, permitindo amplificação dos seguintes fragmentos específicos:

Nome do gene (proteína codificada)	Abreviação	Banco de Gene	pb de cDNA
gliceraldeído 3-fosfato de fígado	G3PDH	NM 002046	269
Citoqueratina 6B	K6B	NM 005555	277
Citoqueratina 10	K10	NM 000421	236
Involucrina	INV	NM 005547	251

A mistura reacional (10 µl final) para cada amostra é a seguinte:

- 2,5 µg de DNA.
- Iniciadores para vários marcadores usados.
- Mistura reacional (Roche) contendo a enzima taq DNA polimerase, o marcador SR Green I (fluoróforo que intercala em DNA de fita dupla durante etapa de alongamento) e MgCl₂.

d) Processamento dos dados de PCR quantitativa

A incorporação no DNA amplificado é medida continuamente durante o ciclos de PCR. Este sistema torna possível obter curvas da medição de fluorescência como uma função dos ciclos de PCR e assim avaliar um valor de expressão relativa para cada marcador.

O número de ciclos é determinado tendo por base os pontos de "saída" das curvas de fluorescência. Para um único marcador analisado, quanto mais tarde

uma amostra sai (número alto de ciclos), menor será o número de cópias do mRNA.

O valor de expressão relativa é expressado em unidades arbitrárias de acordo com a seguinte fórmula:

$$(1/2^{\text{número de ciclos}}) \times 10^6$$

e) Padronização dos efeitos observados sobre a expressão de gene

Para uma interpretação padronizada, a seguinte tabela de classificação foi conservada:

% Expressão relativa comparada com controle	Classificação do efeito observado
> 150% e < 200%	Estimulação moderada, a ser confirmada
> 200%	Estimulação clara
> 300%	Estimulação forte
< 65% e > 50%	Estimulação moderada
< 50% e > 30%	Inibição clara
< 30%	Inibição forte

[00102] 2- RESULTADOS

[00103] A cinética de expressão dos três estudos relacionados aos marcadores é mostrada em Tabela 1 e ilustrada em Figura 1.

[00104] Os resultados estão relacionados com a quantidade de mensageiro G3PDH (gene de referência) e expressada como % do controle não tratado.

Tratamento		K6B	K10	INV
6 horas	Controle	100	100	100
	Composição A	117	121	176
	Composição B (lisado)	176	102	153
	Composição C (fitoesfingosina)	158	122	146
	Composição D (combinação)	207	147	265

[00105] Sob as condições experimentais deste teste, parece que apenas a combinação de acordo com a invenção aumenta, após 6 horas, a expressão dos

genes codificadores de citoqueratina 6B, citoqueratina 10 e involucrina.

[00106] Exemplo 2

Os compostos são, dependendo do caso, citados como nomes químicos ou como nomes de CTFA ("International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook").

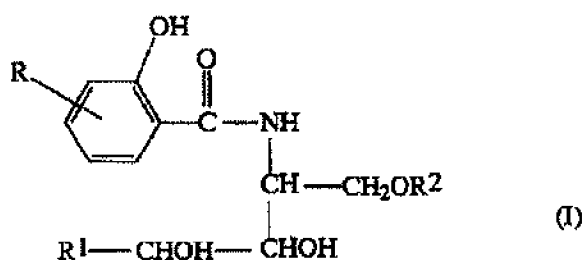
Composição para o cuidado da face na forma de um gel aquoso

	% em peso
Phytosphingosine-SLC®	0,002%
Repair Complex CLR®	10%
Hialuronato de sódio	0,4%
Goma xantana	0,1%
1,2-octanodiol	0,3%
Ácido etileno-diamino-tetraacético, sal de dissódio	0,099%
Glicerol	5%
Ácido cítrico	0,015%
Etil-álcool	4,6%
Ácido 4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-etano-sulfônico	1%
Substâncias graxas	0,016%
Emulsificador	0,099%
Carga	0,2%
Conservantes	0,55%
Solvente	1%
Fragrância	0,005%
Água	QS 100%

REIVINDICAÇÕES

1. Composição cosmética que é para uso no cuidado de e/ou na maquiagem de materiais de queratina, caracterizada pelo fato de compreender, em um meio fisiologicamente aceitável, um derivado de salicilato de fitoesfingosina e um lisado de um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp.

no qual o dito derivado de salicilato de fitoesfingosina corresponde à seguinte fórmula:



na qual:

R representa:

- um átomo de hidrogênio,

- um radical alifático C_1 a C_{49} linear ou ramificado, saturado ou insaturado,

onde apropriado substituído com um radical hidroxila, ou

- um grupo $Y-O(C_aH_b)_m$,

com a sendo um número inteiro de 7 a 50, b um número inteiro de 10 a 100, m é 0 ou 1 e Y representa H ou um ácido graxo C_{14} - C_{22} tendo a fórmula: $-CO-(C_xH_yZ_z)CH_3$,

com Z sendo -OH ou um oxigênio de epóxido, x um número inteiro de 12 a 20, y um número inteiro de 20 a 40, e z é 0 ou um número inteiro de 1 a 4;

- R^1 representa um radical alifático C_8 a C_{28} linear ou ramificado, saturado ou insaturado, onde apropriado substituído com um radical hidroxila, e

- R_2 representa H, um radical fosfato, um radical sulfato ou um açúcar.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que dito microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp. é selecionado de *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*,

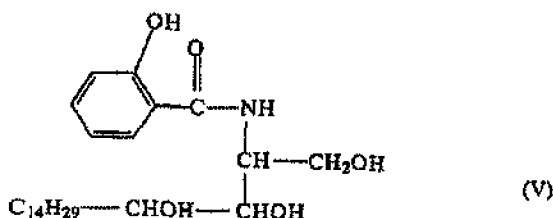
Bifidobacterium animalis, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* e *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, e misturas dos mesmos.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp. é *Bifidobacterium longum*.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que dito lisado é usado em uma proporção igual ou superior a 0,001% (expressada como peso seco), em particular em uma proporção de 0,01% a 20%, e mais particularmente em uma proporção de 0,1% a 15% em peso seco de material ativo, relativa ao peso total da composição.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que R e R² são, respectivamente, um átomo de hidrogênio e R¹ um radical alquila linear, saturado.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o derivado de salicilato de fitoesfingosina é:



ou um sal do mesmo.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o derivado de salicilato de fitoesfingosina é usado em uma proporção igual ou superior a 0,0001% (expressada como peso seco), em particular em uma proporção de 0,001% a 20%, e mais particularmente em uma proporção de 0,05% a 2% em peso seco de material ativo, relativa ao peso total da composição.

8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que dita composição é devotada para administração

tópica.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que está na forma de uma solução aquosa, aquosa-alcoólica ou oleosa, uma dispersão do tipo solução ou uma dispersão do tipo loção ou soro, uma emulsão de consistência líquida ou semi-líquida do tipo leitoso, obtida por dispersão de uma fase graxa em uma fase aquosa (O/W) ou vice-versa (W/O), ou uma suspensão ou emulsão de consistência mole, semi-sólida ou sólida do tipo cremoso, um gel aquoso ou anidro, se não uma microemulsão, microcápsulas, micropartículas, ou dispersões vesiculares do tipo iônico e/ou não-iônico.

10. Uso cosmético de uma combinação compreendendo um lisado de um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp. e um derivado de salicilato de fitoesfingosina como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para estimular a expressão de um gene selecionado dos genes KRTB6, KRT10 e de involucrina, e um indivíduo submetido ao envelhecimento da pele.

11. Uso cosmético de uma combinação compreendendo um lisado de um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp. e um derivado de salicilato de fitoesfingosina como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para reforçar a capacidade de reparo e de regeneração de um epitélio, especialmente de uma epiderme, em particular uma epiderme envelhecida.

12. Uso cosmético de lisados de um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp. em combinação com derivados de salicilato de fitoesfingosina como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição para reforçar a capacidade de reparo e de regeneração de um epitélio, especialmente de uma epiderme, em particular uma epiderme envelhecida.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que dito lisado é como definido nas reivindicações 2 a 4.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizado pelo fato de que dito derivado de salicilato de fitoesfingosina é como definido nas reivindicações 1, 5 ou 6.

15. Método de tratamento cosmético, caracterizado pelo fato de

compreender a administração, a um indivíduo sujeito ao envelhecimento de pele, de combinações compreendendo um lisado de um microrganismo do gênero *Bifidobacterium* sp. e um derivado de salicilato de fitoesfingosina como definido na reivindicação 1.

Aumento percentual em expressão relativo ao controle (100%)

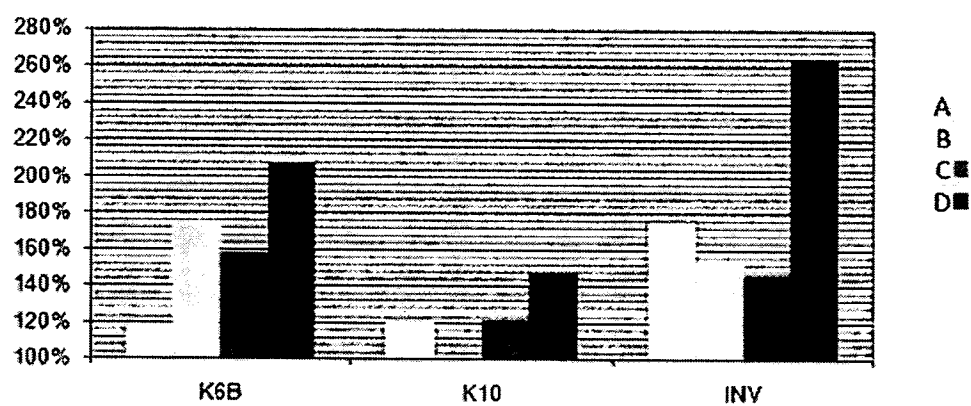


FIGURA 1