



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 297 181**

(51) Int. Cl.:

A61K 35/74 (2006.01)

A61K 36/06 (2006.01)

A61K 36/064 (2006.01)

A61P 17/16 (2006.01)

A61K 8/99 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03742551 .9**

(86) Fecha de presentación : **18.02.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1490077**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

(54) Título: **Una composición fotoprotectora para la piel, de administración oral.**

(30) Prioridad: **21.02.2002 EP 02075701**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

(73) Titular/es: **Société des produits NESTLÉ S.A.**
Case Postale 353
1800 Vevey, CH
L'ORÉAL

(72) Inventor/es: **Breton, Lionel;**
Bureau-Franz, Isabelle y
Gueniche, Audrey

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Una composición fotoprotectora para la piel, de administración oral.

5 Sector de la invención

La presente invención, se refiere al uso de una cantidad fotoprotectora efectiva de i) por lo menos una levadura y ii) por lo menos una cepa de bacteria probiótica del ácido láctico, para la preparación de una composición oralmente administrable, para la fotoprotección de la piel, bien ya sea durante la exposición a la radiación UV, o bien ya sea durante la exposición a ésta, o bien ya sea después de ésta, y para prevenir y/o atenuar el daño causado por tal tipo de irradiación UV.

Antecedentes y trasfondo de la invención

El continuo descenso de la capa de ozono de la atmósfera, con el incremento concurrente de la radiación ultravioleta que alcanza a la superficie del planeta, supone un gran desafío en cuanto al interés por sus consecuencias potenciales para la salud de los seres humanos.

De hecho, se conoce el hecho de que, la radiación de la luz, de longitudes de onda comprendidas dentro de unos márgenes que van de 320 nm a 400 nm, (UV-A), fomenta el curtido de la epidermis humana; esta radiación, no obstante, con toda probabilidad, causa una daño a la piel, especialmente, en caso de pieles sensibles o de pieles que se encuentran constantemente expuestas a la radiación solar. Los rayos UV-A, causan, de una forma particular, una pérdida en la elasticidad de la piel, y la aparición de arrugas, fomentando un envejecimiento prematuro de ésta. Es también conocido, en este arte especializado de la técnica, el hecho de que, los rayos de la luz que tienen una gama de longitudes de onda comprendida dentro de unos márgenes que van de 280 a 320 nm (UV-B), provocan eritema y quemado de la piel, que puede perjudicar el desarrollo natural de un bronceado.

Si bien la exposición a la radiación ultravioleta, es necesaria, para los seres humanos, para producir la vitamina D, las evidencias crecientes, sugieren el hecho de que, una exposición prolongada a la luz del sol, de una forma particular, a la radiación ultravioleta, causa una variedad de problemas en la piel, incluyendo la inducción de ciertos cánceres de piel, y la inducción de un envejecimiento acelerado de la piel.

Adicionalmente a estas referencias establecidas de salud, la investigación, ha proporcionado también la evidencia que sugiere el hecho de que, la exposición a la radiación ultravioleta, puede afectar negativamente a una variedad de respuestas inmunes en seres vivientes, de ambos tipos, localmente, dentro de la piel irradiada con radiación UV, y también sistemáticamente, es decir, en sitios distantes de la piel irradiada.

Es por lo tanto necesario, con objeto de mantener una calidad apropiada de la piel, después de la exposición a la radiación UV, el proceder a preparar o tratar la piel, antes de la exposición, el protegerla, durante la exposición, e incluso el aliviar los efectos perjudiciales de la radiación ultravioleta en la piel, prevenir el desarrollo de eritemas, edemas y/o el escamado o formación de costras (hiperceratosi) en la piel.

En el arte especializado de la técnica, ha habido varios intentos de abordar este problema, tales como los consistentes en el uso de protectores (pantallas) solares, o de otros agentes farmacológicos particulares.

En J. Invest. Dermatol. 97 (1991, 624 - 628, se reporta el hecho de que, la aplicación tópica de compuestos absorbentes de la radiación ultravioleta (pantallas solares), es efectiva en la prevención de eritema y edema inducidos por la radiación ultravioleta, pero que no pueden prevenir la inmuno-supresión inducida por la luz UV. Este descubrimiento, se confirmó mediante varios otros estudios, según los cuales, las pantallas solares, parecen prevenir la inflamación o irritación, pero no proporcionan una protección profiláctica completa, contra los efectos inmuno-supresores de la radiación ultravioleta.

Por otro lado, en la patente francesa FR 2698 268 (L'Oreal), una composición de administración oral, que comprende una combinación de por lo menos un aminoácido, sal de cobre, y una mezcla de vitaminas, ha mostrado proteger la piel, contra la radiación ultravioleta.

No obstante, existe todavía una necesidad, en cuanto al hecho de poder disponer de una composición oralmente administrable, la cual sea capaz de mejorar y/o reforzar la función fotoprotectora de la piel.

60 Resumen de la invención

Correspondientemente en concordancia, la presente invención, pretende proporcionar una composición oralmente administrable, para la fotoprotección de la piel, la cual comprende una cantidad fotoprotectora efectiva de i) por lo menos una bacteria probiótica de ácido láctico, o un sobrenadante de cultivo de ésta, y ii) por lo menos una levadura, incluidos en un portador o vehículo, oralmente aceptable.

La presente invención, se refiere al uso de una cantidad fotoprotectora efectiva de por lo menos una bacteria probiótica de ácido láctico, o un sobrenadante de cultivo de ésta, y por lo menos una levadura, incluidos en un portador

o vehículo, oralmente aceptable, para la preparación de una composición oralmente administrable, para la protección de la piel, contra la radiación solar, y la atenuación o prevención de todos los trastornos de la piel relacionados, tales como eritema, inflamación, quemadura solar, función de barrera, fotoenvejecimiento, alteración del sistema inmune, por ejemplo.

La combinación en concordancia con la presente invención, tiene un particular efecto beneficioso en la protección de la piel, y la coloración de la piel, que ayuda a reducir los efectos de estrés o tensión de la piel, relacionados con la radiación solar.

Descripción detallada de la invención

Dentro de la siguiente descripción, "NCC", designa la colección de cultivo de Nestlé (Nestlé Culture Collection, -Nestlé Research Center, Vers-chez les Blanc, Lausanne, Suiza-). El término "fotoprotección", se utiliza para describir los intentos de bloquear o reducir los adversos efectos clínicos, histológicos e inmunológicos de la exposición de la radiación solar sobre la piel.

En concordancia con la presente invención, la composición pretendida como objetivo, comprende, como agentes activos para ésta, la mezcla combinatoria de por lo menos una bacteria o bifidobacteria probiótica del ácido láctico, o un sobrenadante de cultivo de ésta, y por lo menos una levadura.

De hecho, se ha determinado ahora, de una forma sorprendente, el hecho de que, una mezcla de estos dos constituyentes específicos, logra un efecto o respuesta mejorados, con respecto a la fotoprotección, en la piel.

Los probióticos, son organismos no patógenos, no toxígenos, que sobreviven el paso a través del estómago y el intestino delgado. En la ingestión continua, por parte del huésped, éstos pueden eventualmente colonizar el intestino, en una extensión substancial, compitiendo, de esta forma, con otras bacterias potencialmente patógenas, para nutrientes, y/o sitios de unión, en la pared gastrointestinal, y reduciendo su número y reduciendo o previniendo las infecciones. Hasta ahora, se ha encontrado un gran número de diferentes micro-organismos probióticos, los cuales, según se reporta, ejercen todos ellos su efecto en el intestino, vía la producción de toxinas, subproductos metabólicos, ácidos grasos de cadena corta, y por el estilo.

Se ha mostrado ahora el hecho de que, los probióticos, ejercen también un efecto en el cuerpo de un individuo, en una localización distante, con respecto a la región que éstos colonizan. Y, de una forma particular, se ha encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, puede obtenerse una composición que tiene un efecto sinérgico fotoprotector sobre la piel, procediendo a combinar, en un portador o vehículo apropiado, un microorganismo probiótico y levadura.

En una forma preferida de presentación, el probiótico a incluir en el vehículo o soporte, se selecciona de entre el grupo consistente en bacterias del ácido láctico, de una forma particular, lactobacilos y/o bifidobacterias y, de una forma más preferible, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei* o *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* o *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, o una mezcla de éstas.

En concordancia con una forma mayormente preferida de presentación, las cepas *Lactobacillus johnsonii* NCC 533, *Lactobacillus paracasei* NCC 2461, *Bifidobacterium adolescentis* NCC 251 y *Bifidobacterium longum* NCC 490, se depositaron, a título de ejemplo, según el Tratado de Budapest, con el Institut Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris 15) en fechas 30.06.92, 12.01.99 15.04.99 y 15.03.99, respectivamente, y bajo los números de depósito CNCM-I-1225, CNCM-I-2116, CNCM-I-2168, y CNCM-I-2170, respectivamente.

Puede también usarse la cepa *Bifidobacterium lactis* (ATCC27536) proporcionada por Hansen (Chr. Hansen A/S, 10 - 12 Boege Alle, P.O. Box 407, DK-2970 Hoersholm, Dinamarca).

Los microorganismos probióticos en concordancia con la presente invención, pueden incluirse en forma viva, semi-activa, o en forma desactivada, por ejemplo, como una materia liofilizada, en polvo. También, los sobrenadantes de cultivo de los microorganismos, pueden ser incluidos en productos, opcionalmente, en forma concentrada. Éste puede también incluirse en forma encapsulada. Cuando se utiliza un sobrenadante de un cultivo de probiótico, el sobrenadante, puede utilizarse tal cual, o puede someterse a una o más etapas de purificación, previamente a la inclusión en el producto, de tal forma que se concentre o aisle el ingrediente activo o los ingredientes activos/metabolito o metabolitos. Los procedimientos y las técnicas para purificar compuestos y detectar la actividad de éstos, en las fracciones obtenidas, son bien conocidos por parte de las personas expertas en el arte especializado de la técnica.

Las bacterias probióticas del ácido láctico, pueden encontrarse presentes en el portador o vehículo, en una cantidad de por lo menos 10^5 cfu/g, de vehículo o portador oralmente aceptable, de una forma preferible, de 10^5 a 10^{15} cfu/g de vehículo o portador oralmente aceptable y, de una forma más preferible, de 10^7 a 10^{12} cfu/g, de vehículo o portador oralmente aceptable.

Éste puede incorporarse en forma de dispersión, en un vehículo o portador apropiado, tal como agua, disolventes orgánicos y sustancias grasas, incluyendo a los aceites, bien ya sea solos o bien ya sea en forma de mezclas.

Las composiciones en concordancia con la presente invención, comprenden levadura. En una forma preferida de presentación, la levadura, es cualquier tipo de levadura de grado alimenticio, seleccionada de entre el grupo consistente en Ascomicotina o Deuteromicotina. En una forma preferida de presentación, la levadura, puede seleccionarse de entre el grupo consistente en Debaryomyces, Kluyveromyces, Saccharomyces, Yarrowia, Zygosaccharomyces, Candida y Rhodotorula y, de una forma más preferible, de *Saccharomyces caerevisae* (levadura de panadero).

Tales tipos de levaduras, pueden utilizarse en forma de extractos secados, o en forma de extractos liofilizados. Estas pueden encontrarse presentes en el portador o vehículo, en una cantidad de por lo menos 10^5 cfu/g, de vehículo o portador oralmente aceptable, de una forma preferible, de 10^5 a 10^{15} cfu/g de vehículo o portador oralmente aceptable y, de una forma más preferible, de 10^7 a 10^{12} cfu/g, de vehículo o portador oralmente aceptable, dependiendo, tal cantidad, de la naturaleza y de la actividad de la levadura particular.

Puede también utilizarse una mezcla de bacterias del ácido láctico o de levaduras.

La composición, puede también comprender un tercer agente fotoprotector, de una forma preferible, por lo menos un carotenoide, con actividad de provitamina A, o sin dicha actividad, tal como el β -caroteno, el γ -caroteno, el α -caroteno, el cicopeno, la zeaxantina, y la luteína, o mezclas de éstos. El carotenoide, puede ser de origen sintético o de origen animal, o combinado, en un extracto natural. Cuando el carotenoide, es de origen natural, éste se obtiene, de una forma preferible, a partir de material de plantas, en el cual, la planta, se cultiva *in vivo* o *in vitro*. El procedimiento para extraer los carotenoides, es bien conocido en el arte especializado de la técnica. El carotenoide, puede encontrarse presente, en el vehículo o portador, en una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van desde un $10^{-12}\%$ hasta un 20%, en peso y, de una forma preferible, en una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde 0,00001 mg a 50 mg/día y, de una forma más preferible, en una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde 0,001 mg hasta 20 mg/día.

El vehículo o soporte, puede ser cualquier producto alimenticio o producto farmacéutico, o un suplemento nutritivo, o una composición para la administración oral, en donde, el microorganismo probiótico y la levadura, pueden encontrarse incluidos. Los ejemplos para los vehículos portadores consistentes en productos alimenticios o farmacéuticos, son la leche, el yogurt, la cuajada, el queso, las leches fermentadas, los productos basados en leche fermentada, las cremas de helado, los productos a base de cereales fermentados, las materias en polvo a base de leche, las fórmulas o tabletas para bebés, las suspensiones líquidas, los suplementos orales secados, los suplementos orales húmedos, la alimentación seca para ingerir por tubo. La composición para la administración oral, puede ser en forma de cápsulas, en forma de cápsulas blandas, en forma de tabletas, en forma de pastas o pastillas, en forma de gomas, o en forma de soluciones o emulsiones bebibles. Los procedimientos para preparar el vehículo o soporte, corresponden a los conocimientos usuales.

La composición en concordancia con la presente invención, puede también comprender un excipiente usual, de una forma particular, edulcorantes, agentes saborizantes (condimentos), o agentes conservantes.

Las composiciones de la invención, pueden formularse en concordancia con una cualquiera de las numerosas técnicas existentes y que son conocidas por parte de las personas expertas en el arte especializado de la técnica.

La composición en concordancia con la presente invención, proporciona un sorprendente efecto sinérgico, protector y preventivo, de la piel.

La cantidad de la composición, a ser consumida por parte de un individuo, depende de los efectos deseados. No obstante, una cantidad de la composición, para proporcionar una cantidad diaria comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10^5 hasta 10^{12} organismos, organismo éste, el cual puede administrarse vivo o muerto, es la que sería usualmente apropiada.

La composición, se administra a un individuo, antes o durante la exposición a las radiaciones ultravioleta, de una forma particular, la exposición al sol. Cuando el período de exposición, es previsible, es deseable el proceder a iniciar el consumo, antes de la exposición y, de una forma preferible, de 1 a 2 meses antes de la exposición, y prolongar el consumo, durante la exposición.

Con objeto de ilustrar adicionalmente la presente invención y las ventajas de ésta, se proporcionan los siguientes ejemplos específicos, debiéndose entender que, los mismos, se proporcionan únicamente pretendiendo ser ilustrativos y, en ningún caso, limitativos. En estos ejemplos que siguen a continuación, así como en la descripción proporcionada anteriormente, arriba, todas las partes y porcentajes, se refieren a peso, a menos que se indique de otro modo.

Ejemplos

En los ejemplos 1 a 6 que se facilitan a continuación, el β -caroteno, se proporciona por parte de la firma Roche, el Licopeno, se suministra por parte de la firma Lycored, la *S. cerevisiae*, se proporciona por parte de la firma BioSpringer, la mezcla seca de Lactobacillus CNCM I-1225, ó la mezcla seca de Lactobacillus CNCM-I-2116 ó de Bifidobacterium CNCM-I-2168, se preparan de tal forma que, éstos contienen de 1.10^8 a 1.10^9 organismos.

ES 2 297 181 T3

Ejemplo 1

Se procede a preparar una composición fotoprotectora, oralmente y diariamente administrable, de la siguiente forma:

5	<i>S. cerevisiae</i> liofilizada	75 mg
	Mezcla seca de <i>Lactobacillus</i> CNCM I – 1225	50 mg
10	Clucidex IT 19 (maltodextrina en polvo)	QSP 500 mg

La composición, se administra, al individuo, en una cantidad de 2 x 500 mg diariamente, lo cual proporciona un efecto protector y preventivo de la piel.

15 Ejemplo 2

Se procede a preparar una composición fotoprotectora, oralmente y diariamente administrable, de la siguiente forma:

20	<i>S. cerevisiae</i> liofilizada	75 mg
	Mezcla seca de <i>Bifidobacterium</i> CNCM I – 2168	50 mg
25	β -caroteno	4,7 mg
	Clucidex IT 19 (maltodextrina en polvo)	QSP 500 mg

30 La composición, se administra, al individuo, en una cantidad de 2 x 500 mg diariamente, lo cual proporciona un efecto protector y preventivo de la piel.

Ejemplo 3

35 Se procede a preparar una composición fotoprotectora, oralmente y diariamente administrable, de la siguiente forma:

	<i>S. cerevisiae</i> liofilizada	75 mg
40	Mezcla seca de <i>Lactobacillus</i> CNCM I – 1225	50 mg
	β -caroteno	4,7 mg
	Licopeno	2,5 mg
45	Clucidex IT 19 (maltodextrina en polvo)	QSP 500 mg

La composición, se administra, al individuo, en una cantidad de 2 x 500 mg diariamente, lo cual proporciona un efecto protector y preventivo de la piel.

50

Ejemplo 4

55 Se procede a preparar una composición fotoprotectora, oralmente y diariamente administrable, de la siguiente forma:

	<i>S. cerevisiae</i> liofilizada	75 mg
	Mezcla seca de <i>Lactobacillus</i> CNCM I – 2116	50 mg
60	β -caroteno	4,7 mg
	Zeaxantina	10 mg
65	Clucidex IT 19 (maltodextrina en polvo)	QSP 500 mg

La composición, se administra, al individuo, en una cantidad de 2 x 500 mg diariamente, lo cual proporciona un efecto protector y preventivo de la piel.

ES 2 297 181 T3

Ejemplo 5

Se procede a preparar una composición fotoprotectora, oralmente y diariamente administrable, de la siguiente forma:

5	<i>S. cerevisiae</i> liofilizada	75 mg
	Bifidobacterium CNCM I-2168	30 mg
10	Mezcla seca de Lactobacillus CNCM I – 1225	30 mg
	β -caroteno	4,7 mg
	Licopeno	2,5 mg
15	Clucidex IT 19 (maltodextrina en polvo)	QSP 500 mg

La composición, se administra, al individuo, en una cantidad de 2 x 500 mg diariamente, lo cual proporciona un efecto protector y preventivo de la piel.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una cantidad fotoprotectora efectiva de por lo menos una bacteria probiótica de ácido láctico, o un sobrenadante de cultivo de ésta, y por lo menos una levadura, incluidos en un portador o vehículo, oralmente aceptable, para la preparación de una composición oralmente administrable, para la protección de la piel, contra la radiación solar, y la atenuación o prevención de todos los trastornos relacionados con la piel.

2. El uso, según la reivindicación 1, en el cual, la bacteria del ácido láctico, es *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei* o *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis* o *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, o una mezcla de éstas.

3. El uso, según la reivindicación 1 ó 2, en donde, la bacteria del ácido láctico, es CNCM-I-1225, CNCM-I-2116, CNCM-I-2168, CNCM-I-2170 ó ATCC 27536.

4. El uso, según una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, la levadura, se selecciona entre el grupo consistente en *Debaryomyces*, *Kluyveromyces*, *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Zygosaccharomyces*, *Candida* y *Rhodotorula*, o una mezcla de éstas.

5. El uso, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde, la bacteria probiótica del ácido láctico, se encuentra presente, en el portador o vehículo, en una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10^5 hasta 10^{15} cfu/g, de portador o vehículo.

6. El uso, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, la levadura, se encuentra presente, en el portador o vehículo, en una cantidad comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10^5 hasta 10^{15} cfu/g, de portador o vehículo.