



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

(21) **PI0802515-0 A2**

(22) Data de Depósito: 17/07/2008

(43) Data da Publicação: 23/03/2010
(RPI 2046)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 8/99 (2010.01)

A61Q 1/00 (2010.01)

A61Q 5/00 (2010.01)

(54) Título: **USOS COSMÉTICO DE PELO MENOS UM EXTRATO DE UMA BACTERIA FILAMENTOSA, COMPOSIÇÃO E PROCESSO DE TRATAMENTO NÃO TERAPÊUTICO**

(30) Prioridade Unionista: 17/07/2007 FR 0756531

(73) Titular(es): L OREAL

(72) Inventor(es): Audrey Gueniche, Lionel Breton

(57) Resumo: USOS COSMÉTICO DE PELO MENOS UM EXTRATO DE UMA BACTERIA FILAMENTOSA, COMPOSIÇÃO E PROCESSO DE TRATAMENTO NÃO TERAPÊUTICO. A presente invenção trata do uso de pelo menos um extrato de bactéria filamentosa não fotossintética e não frutificante cultivada em um meio que compreende pelo menos uma água mineral e/ou termal não sulfurosa para prevenir e/ou tratar o ressecamento das matérias queratinicas, em particular o ressecamento cutâneo e em especial para tratar os distúrbios ligados a uma pele seca e/ou hipo-seborréica.



**«USOS COSMÉTICO DE PELO MENOS UM EXTRATO DE UMA BACTERIA
FILAMENTOSA, COMPOSIÇÃO E PROCESSO DE TRATAMENTO NÃO
TERAPÊUTICO»**

A presente invenção trata do uso de pelo menos um extrato de
5 bactéria filamentosa não fotossintética e não frutificante cultivada em um meio
que compreende pelo menos uma água mineral e/ou termal não sulfurosa para
prevenir e/ou tratar o ressecamento das matérias queratínicas, em particular o
ressecamento cutâneo e, em particular, para tratar os distúrbios ligados a uma
pele seca e/ou hipo-seborréica.

10 Convém lembrar que a pele é constituída de três camadas
superpostas, da superfície para a o interior do corpo: a epiderme, a derme e a
hipoderme e comporta ainda estruturas anexas tais como, em particular, as
glândulas sebáceas.

A pele exerce essencialmente uma função de barreira em relação
15 ao mundo externo que resulta de uma organização complexa e que comporta
vários fatores. Essa função repousa em particular sobre a qualidade da
epiderme que depende sobretudo da taxa de hidrofobicidade de superfície do
estrato córneo e do equilíbrio entre a proliferação e a diferenciação entre
queratinócitos epidérmicos.

20 A ruptura do equilíbrio cutâneo pode se manifestar de diferentes
maneiras. Ela pode em particular conduzir ao desencadeamento de processos
inflamatórios, de uma desregulação da função sebácea, de
hiperqueratinização, bem como a um aumento da perda insensível de água e
mais geralmente a um ressecamento cutâneo. Esses eventos afetam
25 negativamente o conforto e a estética cutânea. Eles podem ainda afetar o
estado de saúde da epiderme.

Assim, a alteração da função de barreira vai favorecer a
penetração anormal de agentes patogênicos na camada córnea e provocar

uma liberação maior de substâncias pro-inflamatórias que dão origem a distúrbios inflamatórios cutâneos que provocam coceiras e repuxamentos, dois sintomas característicos de uma pele seca.

Uma primeira alternativa de tratamento das peles secas
5 caracterizadas por uma deficiência de lipídios constitutivos da barreira e/ou do filme hidrolipídico, consiste em administrar por via tópica produtos destinados a restaurar a barreira cutânea. Esses produtos são geralmente agentes umidificantes, capazes de fixar a água, agentes filmogênicos destinados a reter a água, agentes capazes de reconstruir a barreira cutânea tais como os lipídios
10 exógenos constitutivos do cimento intercelular e do sebo tais como o esqualeno, as ceramidas, os ácidos graxos ou ainda ativos como a vitamina C, capazes de estimular a síntese endógena dos lipídios epidérmicos.

Como especificado acima, a pele seca pode também ser consequência ou estar associada a uma insuficiência endógena de produção
15 de sebo pelas glândulas sebáceas.

Juntamente com o suor, o sebo constitui um hidratante natural da epiderme e permite aumentar sua flexibilidade e sua resistência. Ele é composto basicamente de uma mistura mais ou menos complexa de lipídios. Classicamente, a glândula sebácea produz esqualeno, triglicerídeos, ceras
20 alifáticas, ceras de colesterol, e eventualmente, colesterol livre. É a ação das lipases bacterianas que converte uma parte variável dos triglicerídeos formados em ácidos graxos livres.

Classicamente, uma taxa de sebo inferior a 100 µg/cm², na zona T do rosto, pelo método descrito em FR 2 368 708, pode ser considerada como
25 característica de uma pele seca hipo-seborréica.

Um exemplo de pele seca hipo-seborréica, ou de pele que adquiriu essa característica é observado no decorrer do envelhecimento cutâneo. Assim, constata-se com bastante frequência em sujeitos idosos, em

particular com mais de 50 anos, a manifestação de uma xerose ligada a uma deficiência de sebo. Além disso, a insuficiência de produção de sebo pode ser induzida por certos tratamentos farmacêuticos como os que envolvem corticóides.

5 A presente invenção tem por objetivo propor o uso de novos compostos cuja eficácia foi constatada para a prevenção e/ou o tratamento de um modo geral dos distúrbios associados ao ressecamento das matérias queratínicas.

De modo inesperado, os inventores constataram que a aplicação tópica de um extrato de bactérias filamentosas não frutificantes cultivadas em um meio enriquecido com água de la Roche Posay mostrava-se particularmente eficaz, em particular nos adultos, para o tratamento das peles secas. O extrato de bactérias filamentosas não frutificantes cultivadas em um meio enriquecido com água de la Roche Posay manifesta vantajosamente uma
10 atividade benéfica para a barreira cutânea e limita a desidratação da pele.

Assim, a presente invenção trata do uso cosmético de pelo menos um extrato de bactéria filamentosa não fotossintética e não frutificante cultivada em um meio que compreende pelo menos uma água termal e/ou mineral não sulfurosa como agente para tratar os sinais associados ao ressecamento das
15 matérias queratínicas.

No sentido da presente invenção, « matérias queratínicas » designa a pele, o couro cabeludo, as mucosas e semimucosas, as unhas, e as
20 fibras queratínicas de origem humana ou animal.

Extrato bacteriano

O extrato bacteriano utilizado de acordo com a presente invenção é preparado por um processo que compreende a cultura de pelo menos uma
25 bactéria filamentosa não fotossintética e não frutificante em um meio que compreende pelo menos uma água mineral e/ou termal não sulfurosa.

As bactérias utilizadas são bactérias filamentosas não fotossintéticas que compreendem em particular as bactérias que pertencem à

ordem das Beggiatoales, e mais particularmente as bactérias que pertencem aos gêneros Beggiatoa, Vitreoscilla, Flexithrix ou Leucothrix.

Para a realização da presente invenção, preferem-se as bactérias que pertencem ao gênero Vitreoscilla, em particular para as bactérias da espécie *Vitreoscilla filiformis*.

Essas bactérias, entre as quais várias já foram descritas, possuem geralmente um habitat aquático e podem ser encontradas em particular em águas marinhas ou em águas termais. Entre as bactérias utilizáveis, pode-se citar por exemplo:

Vitreoscilla filiformis (ATCC 15551)

Vitreoscilla beggiatoïdes (ATCC 43181)

Beggiatoa alba (ATCC 33555)

Flexithrix dorotheae (ATCC 23163)

Leucothrix mucor (ATCC 25107)

Sphaerotilus natans (ATCC 13338)

De preferência, a bactéria é a depositada na ATCC sob o nº 15551.

Por água termal, entende-se uma água quente ou fria que é utilizada por suas virtudes terapêuticas ou para um uso balneário. Pode-se utilizar uma água termal ou uma água mineral. Em geral, uma água mineral é própria para o consumo, o que não é sempre o caso de uma água termal. Cada uma dessas água contém, entre outras coisas, minerais solubilizados e oligoelementos. Essas águas são conhecidas por seu uso para fins de tratamento específico de acordo com os oligoelementos e os minerais particulares que contêm.

De preferência, utiliza-se uma água termal ou mineral que apresenta uma mineralização superior ou igual a 400 mg/l.

Entende-se, na presente invenção, por mineralização a soma das

concentrações de ânions e de cátions, presentes na água termal ou mineral. Nas águas minerais ou termais úteis na presente invenção, a mineralização está geralmente compreendida entre 400 e 900 mg/l.

A água termal e/ou mineral utilizada na respectivamente pode ter
5 uma mineralização de pelo menos 700 mg/l e, em particular, uma concentração total de carbonatos e de bicarbonatos de pelo menos 150 mg/l e mais preferencialmente de pelo menos 360 mg/l e em particular de carbonato e bicarbonato de sódio superior a 2 mg/l. A concentração de óxido de silício na água utilizada na composição de acordo com a presente invenção pode ser de
10 preferência de pelo menos 6 mg/l e mais preferencialmente de pelo menos 9 mg/l.

A água termal ou a água mineral utilizada na presente invenção pode ser escolhida entre a água de Vittel, as águas da bacia de Vichy, a água de Uriage, a água de la Roche Posay, a água de la Bourboule, a água de Enghien-les-bains, a água de Saint-Gervais-les bains, a água de Nérís-les-
15 bains, a água de Allevard-les-bains, a água de Digne, a água des Maizières, a água de Neyrac-les-bains, a água de Lons le Saunier, as águas « as águas Bonnes », a água de Rochefort, a água de Saint Christau, a água des Fumades e a água de Tercis-les-bains.

Entre essas águas, as que apresentam uma concentração total de
20 carbonatos ou bicarbonatos superior a 360 mg/l são a água de Vittel, a água de la Bourboule, a água des Fumades, a água de Enghien-les-bains, a água de la Roche-Posay, a água da bacia de Vichy, a água de Uriage.

Entre essas águas, as que apresentam uma concentração de carbonatos ou bicarbonatos compreendida entre 150 mg/l e 360 mg/l são a
25 água de Digne, a água de Maizières, a água de Rochefort, a água de Saint-Gervais-les-bains.

Entre essas águas, as que contêm pelo menos 2 mg/l de carbonato ou bicarbonato de sódio são a água de la Roche Posay, a água de

Vittel, as águas da bacia de Vichy, a água de Uriage.

As águas que contêm, pelo menos 9 mg/l de óxido de silício são a água de la Roche Posay, a água de Vittel, as águas da bacia de Vichy, a água de Uriage.

5 As águas termais ou minerais que são mais particularmente apropriadas à realização da presente invenção possuem uma concentração de íons de cálcio superior ou igual a 100 mg/l, e mesmo a 140 mg/l.

De acordo com um modo de realização vantajoso, a água termal ou mineral possui uma concentração de íons hidrogenocarbonatos superior ou
10 igual a 300 mg/l. Os hidrogenocarbonatos, também chamados bicarbonatos, estão em particular presentes a uma concentração superior ou igual a 350 mg/l.

De acordo com um modo de realização vantajoso, as bactérias são cultivadas em um meio que compreende pelo menos uma água termal. Esta pode ser em particular escolhido entre a água de Vittel, as águas da bacia de Vichy, a
15 água de Uriage, a água de la Roche-Posay, a água de la Bourboule, a água des Fumades, a água de Enghien-les-bains, as águas « Les Eaux Bonnes ».

As águas que permitem obter um resultado particularmente vantajoso de acordo com a presente invenção são escolhidas em particular a água de la Roche Posay e a água de Vittel, ou uma água de composição
20 similar.

A água de la Roche Posay é extraída da fonte do mesmo nome. Trata-se de uma água bicarbonatada cálcica, silicatada e seleniada. Ela compreende geralmente 387 mg/l de íons bicarbonatos, aproximadamente 140 mg/l de íons cálcio e pelo menos 4 mg/l de sulfatos.

25 A água de Vittel é rica em cálcio e em sais minerais (841 mg/l) e contém notamnt 202 mg/l de cálcio, 402 mg/l de bicarbonatos e 336 mg/l de sulfatos.

Pode-se em particular efetuar uma cultura no seguinte meio:

Composição	Concentração
Extrato autolítico de levedura	0,5 a 5 g/l
Peptona vegetal	0,5 a 5 g/l
Glicose anidra	0,5 a 7 g/l
Microelementos de Heller	0,5 a 5 ml/l
CaCl ₂ , 10 H ₂ O	0,010 a 0,200 g/l

Completa-se a 1000 ml com água mineral e/ou termal eventualmente completada com água destilada ou osmosada.

Entre as peptonas utilizáveis, pode-se citar, por exemplo, a peptona papaínica de soja.

5 Esse meio se distingue dos meios geralmente utilizados pela ausência de catalase e de sulfeto.

Os microelementos de Heller foram descritos por Heller, Ann Sci. Nat. Biol. Veg. 14: 1-223 (1953). Trata-se de misturas de diversos elementos minerais que foram recomendados por Heller, não para a cultura das bactérias,
10 mas para a nutrição dos tecidos vegetais cultivados *in vitro*.

A cultura pode ser efetuada à temperatura apropriada que convém para a espécie bacteriana cultivada. Geralmente essa temperatura está compreendida entre 18 e 40°C de acordo com as linhagens. O pH do meio de cultura está de preferência compreendido entre 5,5 e 8.

15 A composição dos microelementos Heller, para 1l de água, é a seguinte:

ZnSO ₄ ,7 H ₂ O	1 g
MnSO ₄ ,H ₂ O	0,076 g
CuSO ₄ ,5H ₂ O	0,003 g
KI	0,010 g
H ₃ BO ₃	1 g
AlCl ₃ ,6H ₂ O.....	0,050 g

20

NiCl₂·6H₂O.....0,030 g

As referidas termas ou minerais podem representar a totalidade ou parte da fase aquosa do meio de cultura. Elas podem assim estar em mistura em qualquer proporção com a água, em particular destilada ou osmosada, presente no meio de cultura. A mistura (i) de água termal e (ii) de
 5 água osmosada poderá estar em uma razão compreendida entre 0,1% e 100%, sobretudo de 0,1 a 50, em particular de 0,1 a 25.

Após mistura de todos os elementos do meio, procede-se vantajosamente a uma esterilização do meio de cultura que contém a água
 10 termal e/ou mineral; essa etapa é efetuada por métodos conhecidos do técnico no assunto tais como a esterilização por filtração ou pelo calor.

O meio de cultura é inoculado a seguir com bactérias.

Os meios que são mais apropriados à cultura das bactérias são tais que a água termal ou mineral representa de preferência pelo menos 0,1% da quantidade de água introduzida para a preparação do meio, em particular de
 15 0,1 à 99,9%. São obtidos bons resultados com concentrações de água termal de aproximadamente 1,33% em relação à água osmosada e/ou destilada, por exemplo de 0,5 a 20%, e mesmo de 0,5 a 50%, mas essas concentrações podem ser aumentadas sem inconveniente.

20 De modo conhecido, o processo de preparação do extrato bacteriano compreende pelo menos uma etapa na qual se recuperam as bactérias no fim da cultura, em particular separando-as do meio de cultura.

Após a cultura das bactérias, pode-se isolar a biomassa por diversos métodos conhecidos, por exemplo por filtração, por coagulação com
 25 um álcool (etanol, isopropanol, isobutanol), por secagem em cilindro com pré-camada (amido, diatomáceas ...) raspada, ou por liofilização. Uma concentração prévia, por exemplo a 80°C, sob pressão reduzida melhora essa separação.

A biomassa pode ser utilizada viva ou então ser tratada por diferentes processos. Pode-se proceder a uma operação de ruptura dos envelopes, por exemplo, pela ação dos ultra-sons. Pode-se ainda preparar extratos por meio de um álcool tal como o etanol ou o propanol.

5 Pode-se ainda preparar extratos lipopolissacarídicos pelos métodos conhecidos, ver, por exemplo, Noris e Ribbons, Methods in Microbiology, Vol. 5B, Academic Press (1971). O método geralmente utilizado é o método bem conhecido chamado de Westphal (ou um método afim), que consiste em fazer a extração com misturas fenol-água a 65°C. O extrato é
10 submetido em seguida a uma diálise para eliminar o fenol.

O extrato bacteriano útil de acordo com a presente invenção pode ainda resultar da realização do seguinte processo: (i) cultiva-se pelo menos uma bactéria pertencente à ordem dos Beggiatoales em um meio que compreende uma ose como fonte principal de carbono e pelo menos uma água
15 mineral ou termal, e (ii) após fermentação, as bactérias são separadas do meio de cultura, para recuperar a referida massa das bactérias.

As bactérias recuperadas no fim da etapa de fermentação podem em particular ser submetidas a um tratamento de estabilização e/ou de extração. É o extrato de bactérias filamentosas assim obtido que será
20 geralmente utilizado na ou para a preparação de composições cosméticas ou dermatológicas. De modo conhecido em si, o extrato poderá ser esterilizado em particular por filtração ou por autoclavagem.

Por extrato de bactérias filamentosas não fotossintéticas, entende-se o sobrenadante de cultura das referidas bactérias, a biomassa
25 obtida após cultura das referidas bactérias ou ainda os extratos de biomassa obtidos por tratamento dessa biomassa.

Para preparar o extrato de acordo com a presente invenção, pode-se cultivar as referidas bactérias pelo processo de acordo com a presente

invenção, e separá-los da biomassa obtida, por exemplo por filtração, centrifugação, coagulação e/ou liofilização.

Assim, após cultura, as bactérias são concentradas por centrifugação. A biomassa obtida é autoclavada. Essa biomassa pode ser liofilizada para constituir o que se chama de extrato liofilizado. Qualquer
5 método de liofilização conhecido do técnico no assunto é utilizável para preparar esse extrato.

A fração sobrenadante dessa biomassa é também filtrada em um recipiente estéril para eliminar as partículas em suspensão. Essa fração
10 sobrenadante pode igualmente ser transvasada de modo estéril em um recipiente estéril. De acordo com um modo de realização particular da presente invenção, a fração sobrenadante assim obtida é utilizada como ativo cosmético ou dermatológico.

O extrato bacteriano útil de acordo com a presente invenção pode ser formulado em um suporte apropriado à razão de pelo menos 20% em peso
15 em relação ao peso total da composição, em particular à razão de 0,001 a 20% em peso em relação ao peso total da composição e mais particularmente à razão de 0,01 a 10% em peso em relação ao peso total da composição.

Para certas aplicações ou formulações específicas, pode ser vantajoso utilizar concentrações ponderais elevadas de extrato bacteriano, por
20 exemplo, compreendidas entre 15 a 20%.

O extrato bacteriano de acordo com a presente invenção pode ser utilizado em uma forma pó liofilizado, por exemplo para atingir porcentagens da ordem de 0,001% a 20%, em peso de extrato seco de bactérias filamentosas
25 não frutificantes fotossintéticas em relação ao peso da composição. Em formas de aplicação particulares de tipo balneoterapia, pode-se também considerar aplicações em proporções superiores.

O extrato bacteriano cultivado em um meio enriquecido com água

termal pode ainda ser utilizado em forma de frações de componentes celulares ou em forma de metabólitos. O(s) microorganismo(s) metabólito(s) ou fração(ões) pode(m) também ser introduzido(s) na forma de um pó liofilizado, de um sobrenadante de cultura e/ou, se for o caso, em uma forma concentrada.

5 Para certas aplicações, a biomassa viva pode ser utilizada tal qual, por exemplo em forma de máscaras ou de cataplasma para produzir um efeito imediato.

 No sentido da presente invenção, o termo “metabólito” designa qualquer substância proveniente do metabolismo dos microorganismos
10 considerados de acordo com a presente invenção e dotada de eficácia para o tratamento das peles secas.

 De modo inesperado, a Depositante constatou que os extratos bacterianos cultivados em água termal podiam se mostrar eficazes para o tratamento das matérias queratínicas secas.

15 De fato, a Depositante pôde mostrar que o extrato da bactéria *Vitreoscilla filiformis* cultivada na água termal de la Roche Posay possui uma eficácia no tratamento das peles secas que é superior em relação ao extrato da mesma bactéria cultivada em meio clássico, ou seja, sem água mineral ou termal.

 A diferença essencial entre esses dois extratos reside nos protocolos
20 de preparação do meio de cultura em que há substituição da água osmosada pela água de La Roche Posay. Sem que a Depositante fique vinculada com qualquer hipótese, isso conduziria em particular a uma modificação do metabolismo das bactérias causada por um enriquecimento do meio de cultura com elementos minerais, particularmente em selênio, estrôncio e zinco.

25 É também interessante notar que a introdução dessa biomassa em um suporte formulatório não provoca um risco de superexposição a esses elementos, Se e Zn são elementos essenciais ao organismo e o Sr está amplamente difundido na alimentação.

A tabela a seguir fornece as concentrações desses elementos químicos no extrato bacteriano da presente invenção preparado de acordo com o protocolo do exemplo 1 (extrato liofilizado).

Se (mg/kg)	6
Sr (mg/kg)	10
Zn (mg/kg)	216

Assim, a aplicação desse extrato enriquecido provoca exposições tópicas de sais minerais por dia da ordem de:

Se ((μ g/J)	0,008
Sr (μ g/J)	0,0032
Zn (μ g/J)	0,094

Deve-se lembrar aqui que o uso dos íons para melhorar o estado cutâneo é muito antigo. Assim, as curas termais para fins de tratamento dermatológico nas margens do Mar Morto – extensão de água mais salina do mundo – são conhecidas desde a Antiguidade (Abels DJ e coll, Clinics in Dermatol 14: 653-658,1996).

Assim, a presente invenção trata do uso cosmético de pelo menos um extrato de uma bactéria filamentosa não fotossintética e não frutificante cultivada em um meio que compreende pelo menos uma água mineral e/ou termal não sulfurosa como agente para tratar os sinais associados ao ressecamento das matérias queratínicas.

Por tratar, salvo indicação contrária, entende-se qualquer ação destinada a melhorar o conforto, o bem-estar de um indivíduo. Esse termo engloba tanto prevenir, atenuar, reduzir, aliviar quanto curar.

Em particular, o referido extrato de bactéria é útil como agente:

- para tratar os estados de ressecamento cutâneo, as peles de aspecto rugoso para a vista e/ou para o tato; os estados descamativos; em

particular a caspa;

- para tratar as peles secas;
- para tratar os coceiras e/ou repuxamentos associados às peles secas;

5 - para tratar os distúrbios cutâneos ligados a um defeito de excreção e/ou de secreção de sebo;

- para restaurar fisiologicamente um estado de hidratação apropriado para o estrato córneo;

- para tratar as peles secas hipo-seborréicas;
- 10 - para estimular a sebogênese;
- para tratar as fibras queratínicas secas;

No caso das fibras queratínicas humanas ou animais, como os cabelos, pêlos e/ou cílios, o extrato bacteriano de acordo com a presente invenção se mostra particularmente vantajoso para prevenir e/ou tratar a
15 manifestação dos sinais de fragilidade, como por exemplo, o ressecamento que se traduz, geralmente, por um aspecto quebradiço da fibra. O extrato permite assim conferir um aspecto lúcido às fibras queratínicas, em particular à cabeleira humana e à pelagem animal.

- para tratar os distúrbios funcionais da unidade pilo-sebácea;
- 20 - para prevenir e/ou reduzir as rugas ligadas a um ressecamento cutâneo;

- para melhorar o conforto das peles e couro cabeludos secos;

- para combater o aspecto baço e/ou sem vida da pele e/ou dos cabelos, consequência de seu ressecamento.

25 O ressecamento cutâneo é muitas vezes associado a uma baixa da taxa de hidratação cutânea, avaliada por corneometria, e a uma alteração da função de barreira, medida pela perda insensível de água.

A pele seca se manifesta essencialmente por um sensação de

repuxamentos e/ou de tensão. Ela apresenta também um toque rugoso e parece coberta de escamas. Quando a pele é ligeiramente seca, essas escamas são abundantes mas pouco visíveis a olho nu. Elas se tornam menos numerosas mas mais visíveis a olho nu à medida que o distúrbio se agrava.

5 A origem do ressecamento cutâneo pode ser de tipo constitucional ou adquirido.

 No caso de pele seca adquirida, a intervenção de parâmetros externos tais como a exposição aos agentes químicos, a condições climáticas severas, aos raios solares ou ainda certos tratamentos terapêuticos (retinóides,
10 por exemplo) é determinante. Sob essas influências externas, a pele pode se tornar então momentânea e localmente seca. Isso pode afetar qualquer tipo de pele, normal e até olosa.

 No caso da pele seca constitucional, pode-se distinguir duas categorias: as peles patológicas e as peles não patológicas.

15 As peles secas constitucionais patológicas são representadas essencialmente pela dermatite atópica e as ictioses, as hiperqueratoses. Eles são quase independentes das condições externas.

 A dermatite atópica é descrita como associada a um déficit no metabolismo dos lipídios do estrato córneo e em particular das ceramidas.
20 Essas patologia se apresenta na forma de uma xerose mais ou menos crônica que afeta uma grande extensão do corpo, associada a surtos inflamatórios e pruriginosos por placas.

 As ictioses são patologias caracterizadas por um déficit genérico que afeta o processo de queratinização em diferentes estágios. Elas se
25 manifestam por uma descamação intensa por placas.

 As peles secas constitucionais não patológicas são peles secas cuja severidade depende dos fatores externos já mencionados. Entram nessa categoria de pele, a pele senil (caracterizada por uma diminuição geral do

metabolismo cutâneo com a idade), a pele frágil (muito sensível aos fatores externos e muitas vezes acompanhada de eritema e de rosácea) e a xerose vultar (de origem genética provável e que se manifesta principalmente no rosto, nos membros e no dorso das mãos).

5 O uso de acordo com a presente invenção se mostra assim particularmente eficaz para prevenir e/ou tratar as peles secas e mais particularmente as peles secas adquiridas e/ou as peles secas constitucionais.

O extrato bacteriano de acordo com a presente invenção é, portanto, utilizado para a preparação de composições destinadas ao tratamento
10 profilático ou terapêutico da dermatite atópica (nas fases de remissão como tratamento de manutenção), das xeroses atópicas, das dermatites seborréicas e das hiperqueratoses.

A presente invenção trata ainda do extrato de bactéria filamentosa não fotossintética e não frutificante cultivada em um meio que compreende pelo
15 menos uma água termal e/ou mineral não sulfurosa para seu uso no tratamento profilático ou terapêutico da dermatite atópica (nas fases de remissão como tratamento de manutenção), das xeroses atópicas, das dermatites seborréicas e das hiperqueratoses.

Os extratos bacterianos utilizados de acordo com a presente
20 invenção podem ser vantajosamente associados a outros ativos.

A título de ativos utilizáveis, pode-se citar as vitaminas B3, B5, B6, B8, C, E ou PP, os carotenóides, os curcuminóides e a niacina.

O uso de acordo com a presente invenção é feito por qualquer via de administração adaptada ao efeito desejado, em particular por via oral ou
25 tópica, vantajosamente por via tópica sobre a pele.

Por via tópica, entende-se uma administração dos extratos de acordo com a presente invenção ou das composições que o compreendem por aplicação sobre a pele tal como definida acima.

Salvo indicação contrária, de acordo com a presente invenção, por pele, entende-se qualquer superfície cutânea do corpo que inclui a pele e estendida ao couro cabeludo e às mucosas e semimucosas. Por fâneros, entendem-se os cílios, pêlos, cabelos e unhas.

5 As composições tópicas de acordo com a presente invenção que se destinam ao tratamento da pele, das mucosas e semimucosas e do couro cabeludo podem se apresentar em forma de ungüento, de cremes, de leites, de pomadas, de pós, de tampões embebidos, de soluções, de géis, de sprays, de loções, ou de suspensões. Elas podem também se apresentar em forma de
10 microesferas ou nanoesferas ou de vesículas lipídicas ou poliméricas ou de emplastros poliméricos e de hidrogéis que permitem uma liberação controlada. Essas composições por via tópica podem se apresentar em forma anidra, ou então em forma aquosa de acordo com a indicação dermatocósmética.

As composições se destinam em particular à higiene capilar. Elas
15 podem se apresentar em particular em forma de um creme, de um leite, de uma loção, de um gel, de microesferas ou de nanoesferas ou vesículas lipídicas ou poliméricas, de um sabão ou de um xampu.

A presente invenção trata ainda de uma composição que associa pelo menos um extrato bacteriano útil de acordo com a presente invenção em
20 associação com outros ativos.

É vantajoso introduzir na composição de acordo com a presente invenção pelo um composto escolhidos entre: os agentes descamativos; os agentes hidratantes; os agentes anti-inflamatórios ou calmantes; os agentes que estimulam a proliferação e/ou a diferenciação dos queratinócitos; os agentes
25 anticapa; e os agentes antimicrobianos.

De fato, a estimulação da seborréia para o extrato bacteriano de acordo com a presente invenção pode, em algumas pessoas, fornecer um terreno de proliferação para a microflora residente do óstio folicular

(*Propionibacterium acnes* em particular), provocando assim uma hidrólise significativa dos triglicerídeos do sebo em ácidos graxos livres e a redução das insaturações dos ácidos graxos poliinsaturados (ácido linoléico em particular). Esses dois fenômenos podem concorrer para uma queratinização do infundíbulo e à formação de um micro-comedão. Este último pode degenerar em comedão, tampando e dilatando o poro de modo inestético. Em um estágio mais avançado, essa obstrução pode se tornar uma lesão acnéica inflamatória.

A adição de agentes descamativos ou que estimulam a proliferação ou a diferenciação dos queratinócitos na composição da presente invenção permitem evitar a formação desses comedões. De mesma forma, agentes antimicrobianos, antibacterianos ou bacteriostáticos permitem, moderando a proliferação da microflora residente, obter o mesmo efeito.

Além disso, os agentes hidratantes podem completar o efeito obtido por meio dos extratos bacterianos de acordo com a presente invenção, e os agentes calmantes são úteis para melhorar o conforto das peles secas oligoseborréicas.

Finalmente, o uso de agentes anticaspa é útil no caso da composição de acordo com a presente invenção se destinar ao tratamento dos couros cabeludos secos.

Agente descamativo

Por "agente descamativo", entende-se qualquer copolímero capaz de agir:

- seja diretamente sobre a descamação favorecendo a esfoliação, tal como os β -hidroxiácidos, em particular o ácido salicílico e seus derivados (como o ácido n-octanoil 5-salicílico); os α -hidroxiácidos, tais como os ácidos glicólico, cítrico, láctico, tartárico, málico ou mandélico; a uréia; o ácido gentísico; as oligofucoses; o ácido cinâmico; o extrato de *Saphora japonica*; o resveratrol e certos derivados de ácido jasmônico;

- seja sobre as enzimas envolvidas na descamação ou na degradação dos corneodesmosomas, as glicosidases, a stratum corneum chymotryptic enzym (SCCE) e mesmo outras proteases (tipo tripsina, quimotripsina). Pode-se citar os agentes quelantes dos sais minerais: o EDTA; o ácido N-acil-N,N',N' etileno diaminatriacético; os compostos aminossulfônicos e em particular o ácido (N-2 hidroxietilpiperazina-N-2-etano) sulfônico (HEPES); os derivados do ácido 2-oxotiazolidina-4-carboxílico (procisteína); os derivados de ácidos alfa aminados de tipo glicina (tais como os descritos em EP-0 852 949, bem como o metil glicina diacetato de sódio comercializado par BASF com a denominação comercial Trilon M); o mel; os derivados de açúcar tais como a O-octanoil-6-D-maltose e a N-acetyl glucosamina.

Agente hidratante

Por « agente hidratante », entende-se:

- seja um composto que age sobre a função de barreira, a fim de manter a hidratação do extrato córneo, ou um composto oclusivo. Pode-se também citar as ceramidas, os compostos de base esfingóide, as lecitinas, os glicoesfingolipídios, os fosfolipídios, o colsterol e seus derivados, os fitosteróis (estigmasterol, β -sitosterol, campesterol), os ácidos graxos essenciais, o 1-2 diacilglicerol, a 4-chromanona, os triterpenos pentacíclicos tais como o ácido ursólico, a vaselina e a lanolina;

- seja um composto que aumenta diretamente o teor de água do extrato córneo, tal como a trealose e seus derivados, o ácido hialurônico e seus derivados, o glicerol, o pentanodiol, o pidolato de sódio, a serina, o xilitol, o lactato de sódio, o poliacrilato de glicerol, a ectoína e seus derivados, a quitosana, os oligo- e polissacarídeos como o produto comercializado sob a referência Pentavitin, o mel, os alginatos (em particular o produto Sobalg PH 154 comercializado pela Grindsted), os carbonatos cíclicos, o ácido N-lauroil pirrolidona carboxílico ou seus sais, em particular o sal de sódio comercializado

sob a referência Nalidone, e a N- α -benzoil-L-arginina;

- seja um composto que ativa as glândulas sebáceas tal como os derivados esteroidianos (como a DHEA, seus derivados 7-oxidados e/ou 17-alquilados e as sapogeninas), o diidrojasmonato de metila, e a vitamina D e seus derivados.

Esses compostos podem representar de 0,001% a 30%, e de preferência de 0,01 a 20%, do peso total da composição de acordo com a presente invenção.

Agente anti-glicação

Por « agente anti-glicação », entende-se um composto que previne e/ou diminui a glicação das proteínas da pele, em particular das proteínas da derme tais como o colágeno.

Como exemplos de agentes anti-glicação pode-se citar os extratos vegetais da família das Ericáceas, tais como um extrato de mirtilo (*Vaccinium angustifolium*); a ergotioneína e seus derivados; e os hidroxiestilbenos e seus derivados, tais como o resveratrol e o 3,3', 5,5'-tetrahidroxiestilbeno. Esses agentes anti-glicação estão descritos nos pedidos FR 99/16166, FR 00/08158, FR 99/09267 e FR 99/16168, respectivamente. O resveratrol é particularmente preferido para uso na presente invenção.

A composição de acordo com a presente invenção que compreende um agente anti-glicação tal como definido acima pode vantajosamente ser utilizada para prevenir ou tratar os sinais do envelhecimento cutâneo, em particular para prevenir ou tratar a perda de tonicidade e/ou elasticidade da pele.

Agentes antiinflamatórios e/ou calmantes

- um antagonista de citoxinas inflamatórias;
- um antiinflamatório esteroidiano (hidrocortisona, betametasona, dexametasona etc.);

- um antiinflamatório não esteroideano como a aspirina ou o paracetamol;

- o ácido beta-glicerretínico, os extratos que o contêm como, por exemplo, o extrato de *Glycyrrhiza Glabra* (alcaçuz) e os complexos que o contêm como o complexo alantoína/ácido glicirretínico;

- os plânctons, liofilizados ou não, seus extratos e seus complexos;

- a escina e os extratos vegetais que a contêm como o extrato de castanha da Índia;

- os derivados de xantina como o cloridrato de di-etilaminoetil teofinila e a cafeína;

- as águas e os extratos (por exemplo aquosos, hidroalcoólicos ou hidroglicólicos) de flores e de plantas, como a água de aciano, a água de camomila, a água de menta, a água de tília, a água de rosa, os extratos de Rosáceas (ex: *Rosa gallica*), os extratos de peônia, os extratos de espinheiro, os extratos de milefólio, os extratos de malva, os extratos de erva vaqueira, os extratos de meliloto, os extratos de sálvia, a água de sabugueiro, os extratos de ginkgo biloba, os extratos de arnica, os extratos de orégano, os extratos de chá verde, os extratos de flores de nenúfar, os extratos de íris, os extratos casca de bétula, os extratos de Aloe vera;

- o ácido asiático e os extratos vegetais que o contêm como a Centella Asiatica;

- os extratos de frutas, comme o extrato de abacaxi, o extrato de papaia; de goiaba;

- as algas em particular do tipo *Laminaria* (por exemplo vermelhas ou marrons);

- os pirrolidona carboxilatos e em particular de zinco (Zn-PCA) ou de cobre (Cu-PCA);

- os óleos de origem vegetal, como o óleo de semente de canola e o óleo de karité;

- os óleos essenciais, por exemplo de coentro, de erva-cidreira, de lavanda, de menta, de camomila e suas misturas;

5 ● o ácido acexâmico e o ácido transexâmico (ácido trans-4, aminometilciclo-hexano carboxílico);

- o ácido ursólico e os extratos que o contêm como o extrato de folha de alecrim;

10 ● os polissacarídeos que contêm fucose, como o Fucogel 1000, vendido pela Solabia (solução aquosa que compreende 1% de matéria seca de polissacarídeo que compreende fucose, galactose e ácido galacturônico);

15 ● os eletrólitos e em particular uma mistura aquosa que compreende de 30 a 35 % de cloreto de magnésio, de 20 a 28 % de cloreto de potássio, de 3 a 10 % de cloreto de sódio, de 0,2 a 1 % de cloreto de cálcio, de 0,1 a 0,6 % de brometo de magnésio e de 0,1 a 0,5 % de insolúveis, e a referida mistura é chamada aqui de "mistura dos sais do mar Morto" (« Dead Sea Bath Salts ») pois ela corresponde aos principais sais contidos no mar Morto;

- os galactolipídios, por exemplo, provenientes de aveia, tais como, por exemplo, o digalactosil diglicerídeo ou o monogalactosil diglicerídeo;

20 ● os ácidos aminados, seus derivados e seus sais, tal como o sal de sódio de aminoácidos enxertados em cadeias cocoíla, comercializado em forma de uma mistura com a denominação Sepicalm S pela Seppic, a capriloilglicina comercializada com a denominação Lipacide C8G pela Seppic e a mistura de capriloilglicina, de canela e de sarcosina comercializada com a
25 denominação Sepicontrol A5 pela Seppic;

- os antagonistas de TNF-alfa tais como lisofilina, o A802715, a sulfasalazina, o CDP-571 (anticorpo anti-TNF-alfa), o MDL-201112;

- os antagonistas de substância P tais como o sendide, o

spantide II, e os peptídeos descritos no pedido EP-A-680749, os extratos de bactéria filamentosa descritos no pedido EP-A-761204;

● os antagonistas de CGRP, tais como CGRP 8-37, os anticorpos anti-CGRP, ou extratos vegetais com atividade antagonista do CGRP (ex : *Iris pallida*).

● os sais divalentes de estrôncio, de zinco, de manganês, de magnésio, de cálcio, tais como os descritos nos documentos WO-A-96/19184, WO-A-96/19182 e WO-A-96/19228;

e suas misturas.

Par 'antagonistas de citoxinas inflamatórias de acordo com a presente invenção, entende-se um composto suscetível de inibir a síntese e/ou a liberação de uma ou mais citoxinas inflamatórias. Entram também na definição de um antagonista das citoxinas inflamatórias, os compostos que inibem ou bloqueiam a fixação dessas citoxinas em seu(s) receptor(es).

Pode-se citar, por exemplo, os compostos antagonistas de IL-1, de IL-8, do $TNF\alpha$ e do $TNF\beta$, o tripeptídeo Lys-Pro-Val (KPV), e todos os derivados de α MSH e peptidomiméticos aparentados caracterizados por uma atividade de tipo α MSH por ligação no receptor ou pelo controle da liberação de d'IL1, de IL8 ou ainda de $TNF\alpha$, todos os inibidores de liberação das citoxinas (classe terapêutica das CSAIDs para: cytokine suppressive anti-inflammatory drugs), a família das pirimidina N-Óxido substituídos (EP99401719.2 (prioridade FR9809509) e EP 99402771.2 (prioridade FR9814211) indutores de lipoxina A4, os extratos de algas capazes de modular a produção das citoxinas pelos queratinócitos como o Phycosaccharide[®] comercializado pela CODIF, a Phlorogine[®], comercializada pela Secma, os extratos d'*Aloe vera* ou de *Ginkgo biloba*; o antagonista natural a l'IL-1 (IL-1RA).

Pode-se também citar peptídeos imunomoduladores, tais como o polipeptídeo Gly-Gln-Pro-Arg e derivados descrito no pedido PCT/FR00/00031.

Os agentes anti-inflamatórios estão de preferência presentes nas composições de acordo com a presente invenção em uma concentração que pode variar entre 0,00001 e 10 % em peso aproximadamente em relação ao peso total da composição. Mais preferencialmente ainda, a concentração de composto anti-inflamatório pode variar entre 0.0005% e 2 % em peso em relação ao peso total da composição.

Agente que estimula a proliferação dos fibroblastos ou dos queratinócitos e/ou a diferenciação dos queratinócitos

Os agentes que estimulam a proliferação dos fibroblastos utilizáveis na composição de acordo com a presente invenção podem, por exemplo, ser escolhidos entre as proteínas ou os polipeptídeos vegetais, extratos em particular de soja (por exemplo um extrato de soja comercializado pela LSN com a denominação Eleseryl SH-VEG 8[®] ou comercializado pela SILAB com a denominação comercial Raffermin[®]); e os hormônios vegetais tais como as giberelinas e as citoxininas.

Os agentes que estimulam a proliferação dos queratinócitos, utilizáveis na composição de acordo com a presente invenção, compreendem em particular os retinóides tais como o retinol e seus ésteres, entre os quais se pode citar o palmitato de retinila; a adenosina; o floroglucinol; os extratos de bagaços de nozes comercializados pela Gattefossé; e os extratos de Solanum tuberosum comercializados pela Sederma.

Os agentes que estimulam a diferenciação dos queratinócitos compreendem, por exemplo, os minerais tais como o cálcio; um extrato peptídico de tremçoço como o que é comercializado pela Silab com a denominação comercial Structurine[®]; o beta-sitosteril sulfato de sódio tal como o que é comercializado pela Seporga com a denominação comercial Phytocohésine[®]; e um extrato hidrossolúvel de milho tal como o que é comercializado pela Solabia com a denominação comercial Phytovityl[®]; um

extrato peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como o que é comercializado por Laboratoires Sérobiologiques com a denominação comercial Filladyn LS 9397®; e os linhanos tais como o secoisolariciresinol.

Agentes anticaspa

5 Os agentes anticaspa podem ser qualquer agente ativo para prevenir o aparecimento caspa, diminuir seu número e/ou fazê-la desaparecer totalmente. Assim, o agente anticaspa pode ser escolhido entre os agentes antifúngicos e/ou antibacterianos citados a seguir.

Mais particularmente, esses agentes podem ser escolhidos entre:

10 - os sais de piridinationa em particular os sais de cálcio, de magnésio, de bário, de estrôncio, de zinco, de cádmio, de estanho e de zircônio. O sal de zinco de piridinationa é particularmente preferido.

O sal de zinco de piridinationa é comercializado em particular com a denominação Omadine de zinco pela OLIN.

15 - os compostos nitrogenados tais como o climbazol, o ketoconazol, o clotrinazol, o econazol, o isoconazol e o miconazol.

- os polímeros antifúngicos tais como a anfotericina B ou a nistatina.

20 - os sulfetos de selênio, em particular os de fórmula S_xSe_{8-x} , em que x varia de 1 a 7.

- Outros agentes anticaspa são o enxofre em suas diferentes formas, o sulfeto de cádmio, a alantoína, os alcatrões de hulha ou de madeira e seus derivados e em particular o óleo de zimbro, o ácido alicílico, o ácido undecilênico, o ácido fumárico, as alilaminas tais como a terbinafina.

25 Trata-se ainda de agentes para combater os estados descamativos do couro cabeludo que são escolhidos de preferência entre os sais de piridinationa como a zinco piritiona, os derivados de 1-hidróxi-2-pirrolidona como a piroctona e a piroctona olamina; os sulfetos de selênio

como o dissulfeto de selênio; o climbazol, o ácido undecilênico; o Ketoconazol, o ciclopirox ou suas misturas. Na prática, esses agentes ativos adicionais ou a mistura de agentes ativos adicionais podem representar de 0,001% a 10% em peso em relação ao peso total da composição e preferencialmente de 0,1 a 5% em peso.

5 Agentes antimicrobianos

Os agentes antimicrobianos suscetíveis de ser utilizados na composição de acordo com a presente invenção podem ser escolhidos em particular entre o o 2,4,4'-triclora-2'-hidróxi difenil éter (ou triclosana), o 3,4,4'-triclorobanilida, o fenoxietanol, o fenoxipropanol, o fenoxiisopropanol, o
10 hexamidina isetionato, o metronidazol e seus sais, o miconazol e seus sais, o itraconazol, o terconazol, o econazol, o ketoconazol, o saperconazol, o fluconazol, o clotrimazol, o butoconazol, o oxiconazol, o sulfaconazol, o sulconazol, a terbinafina, o ciclopirox, a ciclopiroxolamina, o ácido undecilênico e seus sais, o peróxido de benzoíla, o ácido 3-hidróxi benzóico, o
15 ácido 4-hidróxi benzóico, o ácido fítico, o ácido N-acetil-L-cisteína, o ácido lipóico, o ácido azelaico e seus sais, o ácido araquidônico, o resorcinol, o 2,4,4'-triclora-2'-hidróxi difenil éter, a 3,4,4'-triclorocarbanilida, o octopirox, a octoxiglicerina, a octanoilglicerina, o caprilil glicol, o ácido 10-hidróxi-2-decanóico, o diclorofenil imidazol dioxolano e seus derivados descritos na patente pat
20 WO9318743, o farnesol, as fitoesfingosinas e suas misturas.

Os agentes antimicrobianos preferidos são a triclosana, o fenoxietanol, a octoxiglicerina, a octanoilglicerina, o ácido 10-hidróxi-2-decanóico, o caprilil glicol, o farnesol e o ácido azelaico.

A título de exemplo, o agente antimicrobiano pode ser utilizado na
25 composição de acordo com a presente invenção em uma quantidade que representa de 0,1 a 20%, e de preferência de 0,1 a 10%, do peso total da composição.

A presente invenção trata, de acordo com outro de seus aspectos,

de um processo de tratamento cosmético para prevenir e/ou tratar as peles secas, que compreendem a administração, em particular tópica, de uma quantidade eficaz de pelo menos um extrato de bactérias filamentosas não fotossintéticas e não frutificantes enriquecidas com água de la Roche
5 Posay, uma de suas frações ou um de seus metabólitos.

O processo de tratamento cosmético da presente invenção pode ser realizado em particular aplicando-se as composições tais como definidas acima, de acordo com a técnica de uso habitual dessas composições. Por exemplo: aplicações de cremes, de géis, de soros, de
10 loções, de leites de demaquilagem de composições pós-solares sobre a pele ou os cabelos secos, aplicação de uma loção para cabelos em cabelos molhados, de xampus, ou ainda aplicação de pasta dentífrico sobre as gengivas.

O processo cosmético de acordo com a presente invenção
15 pode ser realizado por administração tópica. Ele pode compreender uma aplicação única. De acordo com outro modo de realização, a aplicação é repetida, por exemplo 2 a 3 vezes diariamente durante um dia ou mais e geralmente por um período prolongado de pelo menos 4 semanas, e mesmo 4 a 15 semanas, que comporta, se for o caso, um ou mais períodos
20 de interrupção.

Na descrição e nos exemplos a seguir, salvo indicação contrária, as porcentagens são porcentagens em peso e os intervalos de valores indicados na forma « entre ... e ... » incluem os limites inferiores e superiores especificados. Os ingredientes são misturados, antes de sua
25 modelagem, na ordem e nas condições facilmente determinadas pelo técnica no assunto.

Os exemplos a seguir são apresentados a título ilustrativo e não limitativo do campo da presente invenção.

EEMPLO 1

PREPARAÇÃO DE UM EXTRATO BACTERIANO DE ACORDO COM A INVENÇÃO:

BIOMASSA DE *VITREOSCILLA FILIFORMIS* CULTIVADA EM UM MEIO ENRIQUECIDO COM

ÁGUA TERMAL LA ROCHE POSAY

5 Preparação do meio de cultura:

Composição:

* Extrato de levedura 2 a 3 g

* Peptona Papaínica de soja 2 a 3 g

* Glicose 2 a 3 g

10	* Micro elemento de Heller	2 ml
----	----------------------------	------

* $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 66,21 mg

* Água Termal La Roche Posay 13 -14 ml.

Essa solução mãe será diluída com água osmosada em uma relação de 1/75 antes da esterilização.

15 O pH do meio é ajustado a 5,00 com uma solução molar H_3PO_4 .

O meio é esterilizado por autoclavagem a 121°C durante 30 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, o pH é reajustado a 7,20 por adição de uma solução molar de KOH.

Cultura:

20 Após inoculação a 1% do meio da linhagem *Vitreoscilla filiformis*, a cultura é colocada em agitação orbital a 100 rpm e a 26°C. Após 48 horas de crescimento, a cultura é cenfrifugada a 8000 g durante 15 minutos. Os sedimentos celulares são recuperados e autoclavados a 121°C durante 30 minutos. Essa biomassa é utilizada para testes de avaliação.

EXEMPLO 2

ESTUDO CLINICO EM SUJEITOS ACOMETIDOS DE DERMATITES ATOPICAS

Dados clínicos:

Um primeiro estudo clínico (estudo 1), em duplo cego, foi avaliado

de modo intraindividual o efeito comparativo que um creme que contém 5% de extrato de *Vitreoscilla filiformis* (V. f.) cultivada de modo clássico (denominado a seguir « extrato clássico » em vermelhidões presentes em sujeitos acometidos de dermatites atópicas leves a moderadas (lesões simétricas contra placebo).

5 O referido extrato clássico de *Vitreoscilla filiformis* foi preparado de accom as seguintes modalidades:

- Preparação do meio de cultura:

Composição:

	* Extrato de levedura	2 g
10	* Peptone Papaínica de soja	2 g
	* Glicose	2 g
	* Micro elementos de Heller	2 ml
	* CaCl ₂ , 2H ₂ O	66,21 mg
	* Água	qsp 1 l

15 O pH do meio é então ajustado a 5,00 por uma solução molar H₃PO₄. O meio é esterilizado por autoclavagem a 121°C durante 30 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, o pH é reajustado a 7,20 por adição de uma solução molar de KOH.

- Cultura:

20 No laboratório: Após inoculação a 1% do meio com a linhagem *Vitreoscilla filiformis*, a cultura é colocada sob agitação orbital a rpm e a 26°C. Após 48 horas de crescimento, a cultura é centrifugada a 8000 g durante 15 minutos. Os sedimentos celulares são recuperados e autoclavados a 121°C durante 30 minutos. Essa biomassa pode ser
25 utilizada para testes de avaliação.

- No fermentador: em um fermentador dotado preferencialmente de um draft tubo para limitar o cisalhamento, inocula-se a linhagem de *Vitreoscilla filiformis* a 1% volume mínimo. O pH é mantido estável 7 UpH

durante toda a cultura, a T° é regulada entre 26 e 28°C e a oxigenação mantida a 10% pO₂ durante toda a cultura por ação sobre a velocidade de agitação, ou então por regulação do fluxo de ar. Esse tipo de cultura pode ser realizado em batch, fed-batch ou de modo contínuo. Essa última técnica é preferida pois ela

5 garante uma biomassa reprodutível graças ao control da taxa de crescimento (μ). A biomassa coltada de modo contínuo por centrifugação a 10 000 g é congelada a -20°C. Quando a cuba de congelamento estiver cheia, ela é descongelada a 4°C e condicionado em manipuláveis por um operador. Essas embalagens que contêm a biomassa são então esterilizadas para ser

10 estabilizadas. Cada operação de esterilização representa então um moto de fabricação.

Nesse estudo, a composição que compreende o extrato bacteriano chamado « extrato clássico » é aplicada 2 vezes por dia, e foi muito bem tolerada.

15 O extrato é formulado na composição 1A que é uma fórmula que contém 5% do extrato clássico em uma emulsão óleo em água/Arlacel/Myrj que contém 5% de Parleam e 15% de silicone volátil. O efeito dessa composição 1A foi comparado o de um placebo: a composição 2A que corresponde ao excipiente: emulsão óleo dans água/Arlacel/Myrj que contém 5% de Parleam e

20 15% de silicone volátil.

A evolução dos sinais e sintomas da dermatite atópica dos pacientes tratados em comparação com o efeito placebo foi observada do lado contralateral. (p = 0,008. Teste de Wilcoxon).

A composição 1A que contém o « extrato clássico » de

25 *Vitreoscilla filiformis* a 5% não teve uma ação significativa sobre o ressecamento da pele dos sujeitos testados.

Um segundo estudo clínico novo (estudo 2 realizado nas mesmas condições que o anterior pela mesma equipe de experimentadores) destinado a

avaliar a eficácia de modo intraindividual de um creme que contém 5% de extrato bacteriano preparado de acordo com o exemplo 1 mostrou uma eficácia específica sobre os estados de ressecamento encontrados nas atopias leves a moderadas.

5 O extrato é formulado na composição 1B que é uma fórmula que contém 5% de extrato bacteriano de acordo com a presente invenção (obtido de acordo com o exemplo 1) em uma emulsão óleo em água desmineralizada Arlacel/Myrj contendo 5% de Parleam, 15% de ciclopentassiloxano, 3% de glicerina e 2% de vaselina. O efeito dessa
10 composição 1B é comparado com o de um placebo: a composição 2B que corresponde a uma emulsão óleo em água de La Roche Posay Arlacel/Myrj contendo 5% de Parleam, 15% de ciclopentassiloxano, 3% de glicerina e 2% de vaselina.

A composição 1B que compreende o extrato bacteriano de acordo
15 com a presente invenção é aplicada 2 vezes por dia e foi muito bem tolerada, e a diferença em relação ao estudo acima reside no número de visitas e na análise da remanência da atividade do produto.

A composição diminui significativamente a intensidade da escoriação e a liquenificação e sua repercussão sobre o prurido da
20 dermatite atópica dos pacientes em comparação com o efeito do placebo do lado contralateral ($p=0,0041$, Teste de Fisher). A eficácia terapêutica foi observada durante os 15 dias que sucederam a aplicação.

Essa superioridade de eficácia em relação ao estudo anterior é devida à sua especificidade em agir sobre os ressecamentos da pele
25 observados nesses pacientes. Esses extratos cultivados em água de la Roche Posay diminuíram significativamente os sinais e os sintomas devidos ao ressecamento cutâneo dos pacientes em comparação com o efeito do placebo do lado contralateral ($p=0,01$, Teste de Fisher).

EXEMPLO 3

ENSAIOS CLINICOS EM SUJEITOS ACOMETIDOS DE DERMITES SEBORREICAS

O terceiro estudo clínico avaliou a eficácia de uma loção hidroalcoólica que contém 5% de extrato de *Vitreoscilla filiformis* preparado de acordo com o exemplo 1 sobre as dermatites seborréicas. A composição da fórmula é uma mistura de estearato de polietilenoglicol, aminometil propanol e ciclopentadimetilsiloxano preparada em água destilada.

Nesse estudo, os produtos testados aplicados 1 vez por dia foram muito bem tolerados.

Esses produtos diminuíram significativamente as lesões eritemato-escamativas e o prurido de sujeitos que apresentam uma dermite seborréica do couro cabeludo dos pacientes em comparação com o efeito do placebo ($p < 0,0001$, Chi-Square). A eficácia foi observada durante os 15 que sucederam a aplicação.

É interessante notar que aparece especificamente uma diminuição das lesões de descamação (escores) de 58,6% unicamente para a loção hidroalcoólica que contém o extrato bacteriano de acordo com a presente invenção, a loção hidroalcoólica placebo fez variar pouco os escores de descamação dentre D1 e D28 (diminuição de 13,5%).

Essas análises estatísticas evidenciam que o tratamento com o extrato bacteriano de acordo com a presente invenção permite uma diminuição significativa do escore de descamação durante a fase de tratamento (em relação ao grupo placebo ($p < 0,0001$)).

Analisando-se a remanência da atividade das loções, observa-se que a descamação mesmo após a interrupção do tratamento varia pouco no D35 em relação ao D28 (não há diferença significativa entre D28 e D35 para o extrato bacteriano de acordo com a presente invenção ($p = 0,1698$)) mostrando um efeito benéfico duradouro ao longo do tempo.

EXEMPLOS 4**COMPOSIÇÕES TOPICAS****Leite para o cuidado do rosto das peles secas**

	Cloreto de magnésio	3,00
5	Ascorbato de cálcio	3,00
	Extrato bacteriano de acordo com o exemplo 1	5,00
	Estearato de glicerol	1,00
	Álcool cetilestearílico/álcool cetilestearílico oxietilenado a 30 mols OE (Sinnowax AO® vendido pela Henkel)	3,00
10	Álcool cetílico	1,00
	Dimeticona (DC 200 Fluid® vendido pela DOW CORNING)	1,00
	Óleo de vaselina	6,00
	Miristato de isopropila (Estol IMP 1514 vendido® pela Unichema)	3,00
15	Antioxidante	0,05
	Glicerina	20,00
	Conservante	0,30
	Água	qsp 100

Leite para o cuidado do rosto das peles secas

20	Ascorbato de magnésio	3,00
	Óleo de sementes de groselha negra	4,00
	Óleo de borragem	4,00
	Extrato bacteriano de acordo com o exemplo 1	5,00
	Estearato de glicerol	1,00
25	Álcool cetilestearílico/álcool cetilestearílico oxietilenado a 3 mols OE (Sinnovax AO® vendido pela HENKEL)	3,00
	Álcool cetílico	1,00
	Dimeticona (DC 200 Fluid® vendida pela Dow Corning)	1,00

	Óleo de vaselina	6,00
	Miristato de isopropila (Estol IPM 1514® vendido pela Unichema)	3,00
	Glicerina	20,00
	Conservante	0,30
5	Água	qsp 100

Loção emoliente para o corpo

	Óleo mineral	8,0%
	Palmitado de isopropila	5,0%
	Poligliceril-3-diisoestearato	4,0%
10	Octildodecanol	4,0%
	Carbômero	0,3%
	Extrato bacteriano de acordo com o exemplo 1	2,0%
	Cocoilglutamato de sódio	2,0%
	Hidróxido de sódio a 10%	1,2%
15	Conservante	0,5%
	Perfume	0,5%
	Água	qsp 100%

Xampu anticaspa

	Lauril Sulfato de Sódio	7,0%
20	Cocamidopropilbetaína	2,0%
	Lauril Sulfosucinato de Sódio	2,0%
	Extrato bacteriano de acordo com o exemplo 1	4,0%
	Cloreto de sódio	1,0%
	Conservantes	0,5%
25	Perfume	0,5%
	Água	qsp 100%

Creme para pele seca

	Araquidil beenil álcool/araquidilglicosido	3,0%
--	--	------

	Iso-hexadecano		7,0%
	Óleo de amêndoas doces		3,0%
	Manteiga de Karité		2,0%
	Glicerina		5,0%
5	Extrato bacteriano de acordo com o exemplo 1		3,0%
	BHT		0,05%
	POB metila		0,1%
	POB propila		0,05%
	Água	qsp	100%
10	<u>Creme para peles muito secas</u>		
	Extrato bacteriano de acordo com o exemplo 1		1,5%
	Estearato de Glicerila e PEG 100 estearato		5,0%
	Iso-hexadecano		8,0%
	Manteiga de Karité		5,0%
15	Glicerina		3,0%
	Carbopol 981 0,2%		0,2%
	Lubragel		5,0%
	Fenoxietanol		1,0%
	Soda	qsp	pH6
20	BHT		0,05%
	Dc 1503		1,0%
	Água	qsp	100%

REIVINDICAÇÕES

1. USO COSMÉTICO DE PELO MENOS UM EXTRATO DE UMA BACTERIA FILAMENTOSA, não fotossintética e não frutificante em um meio que compreende pelo menos uma água mineral e/ou termal não sulfurosa para tratar os sinais associados ao ressecamento das matérias queratínicas.

2. USO, de acordo com a a reivindicação 1, caracterizado pelo fato da referida bactéria ser *Vitreoscilla filiformis*.

3. USO, de acordo com a a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato da referida água ser a água de La Roche Posay.

4. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato do extrato estar presente à razão de 0,001 a 20% em peso em relação ao peso total da composição.

5. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado pelo fato do referido extrato ser aplicado topicamente sobre a pele.

6. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, para tratar o ressecamento cutâneos, os estados descamativos e/ou as coceiras e/ou repuxamentos associados às peles secas.

7. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, para tratar os distúrbios cutâneos ligados a um defeito de excreção e/ou de secreção de sebo e/ou restaurar fisiologicamente um estado de hidratação apropriado para o estrato córneo e/ou tratar as peles secas hipo-seborréicas e/ou estimular a sebogênese.

8. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, para prevenir e/ou tratar e/ou reduzir as rugas ligadas ao ressecamento cutâneo.

9. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, para tratar as fibras queratínicas secas e/ou melhorar o conforto das peles e

dos couros cabeludos secos.

10. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, para combater o aspecto baço e/ou sem brilho da pele e/ou das fibras queratínicas.

5 11. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, para tratar as peles secas não patológicas constitucionais ou adquiridas.

12. USO, de acordo com a reivindicação 11, para tratar a pele seca adquirida induzida por parâmetros externos.

10 13. USO, de acordo com a reivindicação 11, para tratar a pele seca constitucional não patológica escolhida entre a pele senil e a xerose vulgar.

14. USO DE PELO MENOS UM EXTRATO DE BACTERIA FILAMENTOSA, não fotossintética e não frutificante cultivada em um meio que compreende pelo menos uma água termal e/ou mineral não sulfurosa para a preparação de uma composição destinada ao tratamento profilático ou
15 terapêutico da dermatite atópica, das xeroses atópicas, das dermatites seborréicas e/ou das hiperqueratoses.

15. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato do referido extrato estar associado a outro ativo escolhido entre as vitaminas B3, B5, B6, B8, C, E ou PP, os carotenóides,
20 os curcuminóides e a niacina.

16. COMPOSIÇÃO, que compreende pelo menos um extrato de bactéria filamentosa não fotossintética e não frutificante cultivada em um meio que compreende pelo menos uma água termal e/ou mineral não sulfurosa e pelo menos um composto escolhido entre os agentes descamativos; os
25 agentes hidratantes; os agentes anti-glicação; os agentes antiinflamatórios ou calmantes; os agentes que estimulam a proliferação e/ou a diferenciação dos queratinócitos; os agentes anticpsa; e os agentes antimicrobianos.

17. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 16,

caracterizada pelo fato da referida bactéria ser *Vitreoscilla filiformis* (linhagem ATCC 15551).

18. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizada pelo fato da referida água ser a água de La Roche Posay.

5 19. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizada pelo fato do extrato estar presente à razão de 0,001 a 20% em peso em relação ao peso total da composição.

20. PROCESSO DE TRATAMENTO NÃO TERAPÊUTICO, para prevenir e/ou tratar as matérias queratínicas secas e/ou fragilizadas, e/ou
10 para tratar as peles secas hipo-seborréicas, e/ou para prevenir e/ou tratar as coceiras e/ou repuxamentos e/ou para estimular a sebogênese, e/ou para o tratamento e/ou a prevenção dos distúrbios cutâneos e/ou da unidade pilo-sebácea ligados a um defeito de excreção e/ou de secreção de sebo, e/ou para prevenir e/ou tratar as fibras queratínicas secas ou fragilizadas e/ou para
15 prevenir e/ou reduzir as rugas ligadas ao ressecamento cutâneo, que compreende a administração de pelo menos uma quantidade eficaz de pelo menos um extrato de bactéria filamentosa não fotossintética e não frutificante cultivada em um meio que compreende pelo menos uma água termal e/ou mineral não sulfurosa.

20 21. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 20 caracterizado pelo fato da referida bactéria ser *Vitreoscilla filiformis* (linhagem ATCC 15551).

22. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado pelo fato da referida água ser a água de La Roche Posay.

25 23. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, caracterizado pelo fato do referido extrato estar presente à razão de 0,001 a 20% em peso em relação ao peso total da composição.

RESUMO**«USOS COSMÉTICO DE PELO MENOS UM EXTRATO DE UMA BACTERIA
FILAMENTOSA, COMPOSIÇÃO E PROCESSO DE TRATAMENTO NÃO
TERAPÊUTICO»**

5 A presente invenção trata do uso de pelo menos um extrato de
bactéria filamentosa não fotossintética e não frutificante cultivada em um meio
que compreende pelo menos uma água mineral e/ou termal não sulfurosa para
prevenir e/ou tratar o ressecamento das matérias queratínicas, em particular o
ressecamento cutâneo e em especial para tratar os distúrbios ligados a uma
10 pele seca e/ou hipo-seborréica.