



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

(11) PI 1000537-4 B1

(22) Data do Depósito: 04/03/2010

(45) Data de Concessão: 10/10/2017



(54) Título: UTILIZAÇÃO COSMÉTICA DE MICROORGANISMO PROBIÓTICO E PROCESSO DE TRATAMENTO COSMÉTICO PARA PREVENIR E/OU TRATAR DERMATITE IRRITANTE DE CONTATO NÃO ALÉRGICA

(51) Int.Cl.: A61K 8/99; A61Q 19/00

(52) CPC: A61K 8/99,A61Q 19/00,A61K 2800/75

(30) Prioridade Unionista: 04/03/2009 FR 09 51362, 19/03/2009 US 61/202627

(73) Titular(es): L'OREAL. NESTEC S.A.

(72) Inventor(es): AUDREY GUENICHE

“UTILIZAÇÃO COSMÉTICA DE MICROORGANISMO PROBIÓTICO E
PROCESSO DE TRATAMENTO COSMÉTICO PARA PREVENIR E/OU
TRATAR DERMATITE IRRITANTE DE CONTATO NÃO ALÉRGICA”

5 A presente invenção visa propor um novo ativo para a
prevenção e/ou o tratamento das irritações cutâneas.

A pele humana é constituída de dois compartimentos, a saber,
um compartimento profundo, a derme e um compartimento superficial, a
epiderme.

10 Ela constitui uma barreira contra as agressões externas,
notadamente químicas, mecânicas ou infecciosas, e, a este título, diversas
reações de defesa contra os fatores ambientais (clima, raios ultravioletas,
tabaco, etc.) e/ou os xenobióticos, como por exemplo, os microorganismos,
são produzidas em seu nível. Esta propriedade, chamada função barreira, é
principalmente assegurada pela camada a mais superficial da epiderme,
15 notadamente a camada córnea, chamada *stratum corneum*.

É manifesto que a qualidade da barreira cutânea e das mucosas
é diariamente afetada após agressões externas de tipo agentes irritantes
(detergentes, ácidos, bases, oxidantes, redutores, solventes concentrados,
gases ou fumaças tóxicas), tensões mecânicas (atritos, choques, abrasão,
20 descascamento da superfície, projeção de poeiras, partículas, raspagem ou
depilação), ou desequilíbrios térmicos ou climáticos (frio, seca).

A irritação cutânea é definida classicamente como uma reação
inflamatória local, reversível e não imunológica, caracterizada por um edema
e um eritema induzido após um contato simples ou repetido de uma
25 substância química com a pele.

Substâncias pertencendo a diferentes famílias de produtos
químicos muito diferentes como os solventes queratínicos, os agentes
desidratantes ou os agentes oxidantes ou redutores podem ser considerados

como irritantes.

A irritação da pele é um fenômeno muito importante dado que ele representa aproximadamente entre 60% e 80% dos casos clínicos de dermatites de contato não alérgicas. A maioria dos outros casos representa dermatites alérgicas de contato.

A dermatite irritante de contato (DIC) é uma doença multifatorial da qual o desencadeamento depende ao mesmo tempo de fatores intrínsecos e extrínsecos. A idade, o antecedente genético, o sexo são fatores que podem influenciar sobre o desenvolvimento desta patologia.

A dermatite irritante de contato (DIC) aguda é principalmente caracterizada por uma inflamação enquanto que a DIC crônica é caracterizada por uma hiperproliferação dos queratinócitos e hiperqueratose transitória.

Os eventos bioquímicos implicados na irritação cutânea são complexos e raramente descritos.

Sabe-se que a irritação cutânea emprega uma cascata de reações que, pelo recrutamento de células sanguíneas infiltrantes (neutrófilos, macrófagos, células de Langherans) e as substâncias que elas liberam (citocinas, linfocinas, quemocinas...), dão origem ao processo irritante persistente que é caracterizado principalmente por uma irritação da pele.

A penetração cutânea dos compostos químicos é um parâmetro essencial no estabelecimento da fisiopatologia da DIC. Esta é ligada ao grau de permeabilidade da pele (que é ligado ao seu estado fisiológico) e às propriedades físico-químicas dos compostos que se supõe ela restringe a entrada (peso molecular, polaridade, fase de ionização) e à natureza do ambiente (Excipiente, veículo) pelo que estas substâncias são conduzidas ao contato da pele.

Esta etapa indispensável corresponde, a partir do meio exterior ou do veículo, à liberação da molécula que vai difundir, e portanto à sua disponibilização do organismo.

Quando de um contato entre um irritante e a pele, os queratinócitos são as primeiras células a serem ativadas pelo produto químico. A maior parte dos estudos sobre a DIC assim focalizou-se sobre este tipo celular, sendo numerosos dados tornados conhecidos quanto à sua participação na fisiopatologia da DIC. Queratinócitos desempenham um papel importante na iniciação da reação inflamatória cutânea através da liberação de numerosos mediadores e citocinas que estão na origem de uma cascata de inflamação terminando em sinais clínicos da DIC. Entre estes IL-1 α e os derivados do ácido araquidônico apresentam uma importância particular no desenvolvimento da inflamação. Enquanto que o estresse oxidante desempenha um papel essencial, o do TNF- α parece mais controverso.

A liberação do IL-1 α induz, via a ativação do fator de transcrição NF-kB, a transcrição de genes implicados na inflamação como as citocinas IL-1 α , IL-6, GM-CSF, o TNF- α , as quimiocinas, das quais IL-8, MCP-1, MIP-1 α , e a eotaxina, bem como a expressão de moléculas de adesão como a E-selectina, ICAM-I e VCAM-I (Gordon JR, Nature 1990;346 (6281): 274-276).

A cascata de sinalização gerada a partir da ativação dos queratinócitos começa a partir da liberação de mediadores chaves pré-armazenados. Com efeito, os queratinócitos em repouso contêm uma grande quantidade de IL-1 α pré-formado e biologicamente ativo (Marcos F e colaboradores., Toxicol LeU 96: 111-118, 1998), bem como ácido araquidônico (Murphy JE e colaboradores., J Invest Dermatol 114: 602-608, 2000).

Porque estes dois compostos são constitutivamente produzidos pelos queratinócitos, e permanecem armazenados na célula, a epiderme pode ser considerada como um grande reservatório de mediadores altamente inflamatórios. Uma alteração dos queratinócitos pelo efeito corrosivo de um produto químico, uma queimadura ou exposição ao UV, induz

automaticamente a liberação de IL-1 α e de ácido araquidônico que se tornam os primeiros eventos de defesa do organismo.

Assim, o IL-1 α e o ácido araquidônico poderiam ser considerados como os mediadores chaves do desencadeamento da irritação em resposta a um estresse químico (Murphy JE e colaboradores, J Invest Dermatol, 114: 602-608, 2000).

Entre todos os mediadores da inflamação, exceto o IL-1 α e o ácido araquidônico, somente o TNF- α pode ativar um número suficiente de mecanismos para gerar independentemente uma inflamação cutânea. Esta citocina importante da inflamação cutânea já está pré-armazenada nos mastócitos dérmicos (Larrick JW e colaboradores, J Leukoc Biol, 45: 429-433, 1989), mas é igualmente produzida pelos queratinócitos e as células de Langerhans após estimulação (Groves RW, e colaboradores, J Invest Dermatol, 98: 384-387, 1992). Um dos mecanismos pelo qual o TNF- α influencia mais a reação inflamatória é a indução de moléculas de adesão em sinergia com o IL-1 α . As moléculas de adesão desempenham um papel essencial na circulação e na penetração dos leucócitos (em particular neutrófilos) a partir dos vasos sanguíneos periféricos em direção à derme e à epiderme (Holliday MR e colaboradores, Am J Contact Dermat, 8: 158-164, 1997).

Numerosos produtos químicos podem induzir uma irritação cutânea, não obstante diferem na sua capacidade de gerar citocinas pro-inflamatórias, e uma inflamação cutânea não é sistematicamente dependente da produção de TNF- α .

É importante notar, além disso, que a produção de IL-12 e de IL-18 pelos macrófagos ativados ao sítio da inflamação desempenha um papel importante como circuito de amplificação local. Com efeito, estas citocinas estimulam a produção de IFN- α pelos linfócitos T vizinhos, que, por sua vez, é um fator potente de co-ativação dos macrófagos e queratinócitos.

Por último, para o que se refere ao estresse exógeno, sabe-se que os compostos tópicos podem, em circunstâncias particulares, conduzir ao aparecimento de reações cutâneas, quando são utilizados em composições cosméticas ou dermatológicas, bem entendido para outros efeitos.

5 Assim, utilizam-se composições cosméticas contendo, por exemplo, ativos queratolíticos e/ou esfoliante para lutar contra o envelhecimento, e notadamente os ativos esfoliantes e/ou os ativos favorecendo a renovação celular, como os α hidroxí-ácidos (notadamente os ácidos lácticos, glicólico ou cítrico), os β hidroxí-ácidos (notadamente os
10 ácidos salicílico ou n-octanoil-5-salicílico), e os retinóides (notadamente o ácido retinóico todo trans ou 13-cis e o retinol). Infelizmente, se estes ativos forem utilizados em quantidades demasiado elevadas, eles podem provocar uma irritação cutânea. De modo geral, as perturbações cutâneas mencionadas previamente são mais frequentes nas zonas mais expostas do organismo,
15 notadamente as mãos, os pés, o rosto, e o couro cabeludo.

Elas podem ocorrer notadamente sobre as zonas submetidas a alguns hábitos de higiene diária ou frequentemente renovados como a raspagem, a depilação, a detergência por produtos de toucador ou produtos de limpeza doméstica, a aplicação de adesivos (pensos, curativos, fixação de
20 próteses), ou no caso de atividades esportivas, profissionais ou simplesmente ligadas ao modo de vida e à utilização de vestuário, instrumentos ou equipamentos gerando atritos localizados. Elas podem igualmente ser amplificadas pelo estresse psicológico.

Consequentemente, parece ser valioso dispor de um ativo
25 eficaz para prevenir e/ou tratar e/ou diminuir estas perturbações, e mais particularmente a irritação cutânea.

Foi agora constatado de maneira completamente surpreendente que a utilização de um microorganismo do tipo *Lactobacillus sp.* e/ou *Bifidobacterium species* ou uma das suas frações permitia alcançar satisfação

nestes aspectos.

Assim, de acordo com um primeiro aspecto, a invenção refere-se à utilização cosmética de uma quantidade eficaz de, pelo menos, um microorganismo probiótico notadamente do gênero *Lactobacillus sp.* e/ou *Bifidobacterium sp.*, de uma de suas frações e/ou de um de seus metabólitos, a título de ativo para limitar uma irritação cutânea.

Como se nota dos exemplos seguintes, os microorganismos considerados de acordo com a invenção revelam-se particularmente úteis para a manutenção de mecanismo(s) favorecendo a regulação das irritações cutâneas.

Ela visa, além disso, a utilização de uma quantidade eficaz de, pelo menos, um microorganismo probiótico de acordo com a invenção, notadamente do gênero *Lactobacillus sp.* e/ou *Bifidobacterium sp.*, de uma de suas frações e/ou de um de seus metabólitos a título de ativo para a preparação de uma composição destinada a prevenir a manifestação e/ou tratar as perturbações cutâneas de tipo irritações.

A invenção tem igualmente por objeto a utilização cosmética, preferivelmente por via tópica, de uma quantidade eficaz de, pelo menos, um microorganismo probiótico de acordo com a invenção, notadamente do gênero *Lactobacillus sp.* e/ou *Bifidobacterium sp.*, e em particular da cepa *Lactobacillus paracasei* ST11, de uma de suas frações e/ou de um de seus metabólitos a título de ativo destinado a prevenir a manifestação e/ou tratar as dermatites irritantes de contato (DIC).

A presente invenção refere-se além disso, de acordo com outro dos seus aspectos, a um processo de tratamento cosmético para prevenir e/ou tratar as perturbações cutâneas do tipo irritação, notadamente as peles irritadas, e em particular a dermatite irritante de contato (DIC) compreendendo a administração, notadamente oral ou tópica, de uma quantidade eficaz de, pelo menos, um microorganismo pertencendo à espécie

Lactobacillus paracasei, uma das suas frações, ou um dos seus metabólitos.

Conforme o conhecimento dos inventores, esta eficácia de um microorganismo probiótico notadamente do gênero *Lactobacillus sp.* e/ou *Bifidobacterium sp.*, de uma de suas frações e/ou de um de seus metabólitos, nunca foi descrita.

O emprego de microorganismos, notadamente probióticos, para o cuidado da pele já foi descrito.

O documento WO 2006/07922 descreve composições dedicadas ao tratamento das peles sensíveis que empregam, a título de ativo, uma associação de um microorganismo *Lactobacillus paracasei* ou *casei* e de um microorganismo *Bifidobacterium longum* ou *Bifidobacterium lactis*.

FR 2.872.047 descreve, por seu lado, uma associação de um microorganismo probiótico com cátion mineral divalente.

FR 2.889.057, entretanto, descreve uma composição tópica, compreendendo um microorganismo probiótico em associação com um ácido graxo poliinsaturado e/ou um éster de ácido graxo poliinsaturado, útil para o tratamento das peles sensíveis.

WO 02/28402 descreve o emprego de microorganismos probióticos para controlar as reações de hipersensibilidade cutânea, que são reações alérgicas.

Por último, WO 03/070260 refere-se à aplicação de microorganismos probióticos para fins de fotoproteção da pele.

Todavia, nenhum destes documentos descreve o emprego de microorganismos probióticos de acordo com a invenção, notadamente do gênero *Lactobacillus sp.* e/ou *Bifidobacterium sp.*, e em particular da cepa *Lactobacillus paracasei* ST11, de uma de suas frações e/ou de um de seus metabólitos como ativo útil em relação às perturbações de irritação cutâneas.

Como se nota a partir dos ensaios apresentados a seguir, contata-se, como resultado de uma administração durante um período

prolongado de um microorganismo de acordo com a invenção, uma regulação das irritações cutâneas, e notadamente sua limitação.

Em particular, os inventores demonstraram que tal microorganismo permite estimular seletivamente a produção da citocina reguladora IL-8.

Assim, as composições que contêm pelo menos um microorganismo de acordo com a invenção podem ser destinadas a prevenir e/ou diminuir a manifestação dos sinais cutâneos de tipo irritação, em particular induzidos por um estresse exógeno de origem química, ambiental ou mecânica.

Uma irritação cutânea pode notadamente ser induzida por pelo menos uma condição escolhida entre a ação de produtos químicos, compostos susceptíveis de provocar uma irritação da pele, temperatura, clima, poluição atmosférica ou os atritos.

De acordo com uma variante preferida, o estresse considerado de acordo com a invenção é diferente do inerente a uma operação de depilação ou de *peeling*.

Notadamente, os microorganismos de acordo com a presente invenção podem ser empregados a título de agente anti-irritante.

A irritação cutânea considerada na invenção não supõe um componente imunológico, e neste aspecto é distinta, por exemplo de psoríase, hipersensibilidade de contato ou hipersensibilidade atrasada.

A irritação cutânea considerada na invenção é em particular uma irritação cutânea não alérgica. Mais particularmente a presente invenção visa prevenir e/ou tratar dermite irritante de contato não alérgica.

A invenção refere-se, portanto, igualmente, de acordo com outro dos seus aspectos, à utilização cosmética de pelo menos uma quantidade eficaz de, pelo menos, um microorganismo probiótico notadamente do gênero *Lactobacillus sp.* e/ou *Bifidobacterium sp.*, de uma de suas frações e/ou de um

de seus metabólitos, como agente para reforçar a proteção da pele frente às agressões externas.

Em particular, ela visa à utilização cosmética de uma quantidade eficaz de, pelo menos, um microorganismo probiótico notadamente do gênero *Lactobacillus sp.* e/ou *Bifidobacterium sp.*, de uma de suas frações e/ou de um de seus metabólitos para prevenir a irritação cutânea susceptível de ser induzida por uma ou várias agressão (s) externa (s) de tipo agentes irritantes como, por exemplo, os detergentes, os ácidos, as bases, os oxidantes, os redutores, os solventes concentrados, os gases ou fumaças tóxicas, frente a(s) solicitação (s) mecânica (s) como por exemplo os atritos, os choques, a abrasão, o descascamento da superfície, as projeções de poeiras, partículas, raspagem, ou frente aos desequilíbrios térmicos (s) ou climáticos (s) como por exemplo o frio.

Assim, ela visa a utilização cosmética de uma quantidade eficaz de um lisado de, pelo menos, um microorganismo probiótico notadamente do gênero *Lactobacillus sp.* e/ou *Bifidobacterium sp.*, de uma de suas frações e/ou de um de seus metabólitos para prevenir e/ou tratar as perturbações cutâneas de tipo irritação consecutivas a uma exposição aos poluentes atmosféricos.

A invenção visa, por outro lado, à utilização cosmética de uma quantidade eficaz de, pelo menos, um microorganismo probiótico notadamente do gênero *Lactobacillus sp.* e/ou *Bifidobacterium sp.*, de uma de suas frações e/ou de um de seus metabólitos para prevenir e/ou tratar as perturbações cutâneas de tipo irritação geradas por um estresse oxidante iniciado por um oxidante ambiental, como por exemplo o oxigênio, o ozônio e/ou os óxidos de nitrogênio e de enxofre.

Por “quantidade eficaz”, propõe-se no sentido da presente invenção uma quantidade suficiente para obter o efeito esperado.

No sentido da presente invenção, o termo “prevenir” significa

reduzir o risco de manifestação do fenômeno considerado.

Esta redução pode conduzir a um risco de grau menor ao pré-existente à utilização de acordo com a invenção.

5 No sentido da presente invenção, o termo “tratar” significa suplantar um mau funcionamento fisiológico e mais geralmente diminuir, ou mesmo suprimir a desordem indesejável e cuja manifestação é notadamente uma consequência deste mau funcionamento.

10 No sentido da invenção, entende-se “por limitar” em relação a um sintoma, o fato de diminuir a intensidade de expressão deste sintoma, por exemplo uma irritação cutânea, e/ou diminuir o risco de ocorrer deste sintoma.

15 Entende-se que a diminuição da intensidade e/ou do risco considerado pode ser total ou parcial, isto é, o risco de ocorrência do sintoma ou a intensidade da sua expressão permanece, mas em um grau menor do que o pré-existente à utilização de acordo com a invenção.

De acordo com uma variante de realização da invenção, um microorganismo de acordo com a invenção pode ser administrado por via oral.

20 De acordo com variante de realização da invenção, o microorganismo de acordo com a invenção pode ser administrado por via tópica.

Os produtos tópicos atuam, no entanto, por definição, localmente sobre as zonas a tratar, zonas sobre as quais podem ser divididos de modo desigual, e necessitam de aplicações cuidadosas e repetidas.

25 Em oposição, a via oral apresenta a vantagem de agir globalmente sobre o conjunto da pele e isto em suas camadas profundas (derme, hipoderme), segundo um modo de administração rápido e pouco incômodo. Com efeito, os metabólitos e outros nutrientes ativos em particular são distribuídos no seio da matriz dérmica por meio da circulação sanguínea.

A via oral ou a administração por curativo adesivo apresentam igualmente a vantagem de um modo de administração rápido e pouco incômodo.

De acordo com um modo de realização preferido, a utilização
5 cosmética de acordo com a invenção é assim efetuada por via oral e o processo de acordo com a invenção compreende a administração por via oral da referida quantidade eficaz do microorganismo considerado de acordo com a invenção ou uma das suas frações, ou um dos seus metabólitos.

Como precisado a seguir, as composições contendo o referido
10 microorganismo são formuladas para serem compatíveis com o modo de administração usado.

Microorganismos

Um microorganismo conveniente à invenção é um microorganismo probiótico, notadamente do gênero *Lactobacillus sp.* e/ou
15 *Bifodobacterium sp.*

No sentido da presente invenção, entende-se por “microorganismo probiótico”, um microorganismo vivo que, quando é consumido em quantidade adequada, tem um efeito positivo para a saúde do seu hóspede (“*Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health
20 and Nutritional Properties of Probiotic in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 6 outubro de 2001*”), e que pode em particular melhorar o equilíbrio microbiano intestinal.

De acordo com uma variante da invenção, este microorganismo é empregado em uma forma isolada, ou seja não misturado
25 com um ou vários composto (s) susceptível (eis) de ser associado (s) ao mesmo no seu meio de origem.

No sentido da invenção, o termo “metabólito” designa qualquer substância procedente do metabolismo dos microorganismos considerados de acordo com a invenção e dotados igualmente de uma eficácia

para o tratamento de uma pele irritada.

No sentido da invenção, o termo “fração” designa mais particularmente um fragmento do microorganismo dotado de uma eficácia para o tratamento de uma pele gordurosa ou com tendência a gordurosa por analogia ao referido microorganismo inteiro.

Exemplos específicos de microorganismos probióticos que convêm à invenção são *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Lactobacillus acidophilus* (NCFB 1748); *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus casei* (Shirota), *Lactobacillus rhamnosus* (cepa GG), *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus delbrueckii* (subsp *bulgaricus*, *lactis*), *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus gallinarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii* (CNCM I-1225), *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus casei* subsp. *casei*, *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus* (*faecalis*, *faecium*), *Lactococcus lactis* (subsp *lactis* ou *cremoris*), *Leuconostoc mesenteroides* subsp *dextranicum*, *Pediococcus acidilactici*, *Sporolactobacillus inulinus*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus xylosus*, *Saccharomyces* (*cerevisiae* ou ainda *boulardii*), *Bacillus* (*cereus* var *toyo* ou *subtilis*), *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*, *Escherichia coli* cepa *nissle*, *Propionibacterium freudenreichii*, e suas misturas.

Mais particularmente, pode tratar-se de microorganismos probióticos procedentes do grupo das bactérias lácticas, como notadamente o *Lactobacillus* e/ou o *Bifidobacterium*.

A título ilustrativo destas bactérias lácticas, pode-se mais

particularmente citar os *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*,
Lactobacillus rhamnosus, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei*,
Bifidobacterium bifidum, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*,
Bifidobacterium animalis, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis*,
5 *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, e suas
misturas.

As espécies que convêm mais particularmente são
Lactobacillus johnsonii, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium*
adolescentis, *Bifidobacterium longum* respectivamente depositados de acordo
10 com o Tratado de Budapeste junto ao Institut Pasteur (28 rue du Docteur
Roux, F-75024 Paris cedex 15) os 30/06/92, 12/01/99, 15/04/99 e o 15/04/99
sob as designações seguintes CNCM I-1225, CNCM I-2116, CNCM I-2168 e
CNCM I-2170, o *Bifidobacterium lactis* (Bb 12) (ATCC27536) ou o
Bifidobacterium longum (BB536). A cepa de *Bifidobacterium lactis*
15 (ATCC27536) pode ser obtida de Hansen (Chr. Hansen A/S, 10-12 Boege
Alle, P.O. Box 407, DK-2970 Hoersholm, Dinamarca).

De acordo com um modo de realização, um microorganismo
probiótico conveniente à invenção pode em particular ser um microorganismo
do gênero *Lactobacillus sp.*

20 De maneira preferida, um microorganismo do gênero
Lactobacillus sp., conveniente para a invenção, pode ser escolhido entre as
espécies *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus*
rhamnosus, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus casei*, e as suas misturas.

De acordo com um modo de realização preferido, um
25 microorganismo conveniente para a invenção pode ser um *Lactobacillus*
paracasei.

Um microorganismo conveniente para a invenção pode ser em
particular a cepa *Lactobacillus paracasei* depositada de acordo com o Tratado
de Budapeste junto ao Instituto Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024

Paris cedex 15) o 12/01/99 sob a designação CNCM I-2116, e/ou uma das suas frações e/ou um dos seus metabólitos.

De acordo com uma variante de realização, a invenção refere-se à utilização, além de um primeiro microorganismo probiótico, tal como foi
5 definido acima, e notadamente do gênero *Lactobacillus* e/ou *Bifidobacterium* sp., de pelo menos uma quantidade eficaz pelo menos um segundo microorganismo, notadamente de tipo probiótico, e/ou de uma das suas frações e/ou um dos seus metabólitos, distinto do primeiro microorganismo.

Este segundo microorganismo pode ser escolhido notadamente
10 entre ascomycetos como *Saccharomyces*, *Yarrowia*, *Kluyveromyces*, *Torulaspora*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia*, *Aspergillus* e *Penicillium*, as bactérias do gênero *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Stapylococcus*, *Peptostrepococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*,
15 *Leuconostoc*, *Weissella*, *Aerococcus*, *Oenococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e suas misturas.

Como ascomycetos que convêm particularmente à presente invenção, pode-se em particular citar *Yarrowia lipolitica* e *Kluyveromyces lactis*, o mesmo que *Saccharomyces cerevisiae*, *Torulaspora*,
20 *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida* e *Pichia*.

Exemplos específicos de microorganismos probióticos são *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbruckii subsp. lactis*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*
25 (*Lactobacillus* GG), *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, *Stapylococcus xylosus*, e suas misturas.

De acordo com um modo de realização, a título de segundo microorganismo, são os tipos bacterianos e de levedura seguintes que são

utilizados de preferência:

- as bactérias lácticas, que produzem por fermentação do açúcar o ácido láctico. De acordo com a sua morfologia são divididas em dois grupos: espécies *Lactobacillus*: *Lactobacillus acidophilus*, *amylovorus*,

5 *casei*, *rhamnosus*, *brevis*, *crispatus*, *delbrueckii* (*subsp bulgaricus*, *lactis*), *fermentum*, *helveticus*, *gallinarum*, *gasseri*, *johnsonii*, *plantarum*, *reuteri*, *salivarius*, *alimentarius*, *curvatus*, *casei subsp. casei*, *sake*, e

Cocci: *Enterococcus* (*faecalis*, *faecium*), *Lactococcus lactis* (*subsp lactis* ou *cremoris*), *Leuconostoc mesenteroides subsp dextranicum*,
10 *Pediococcus acidilactici*, *Sporolactobacillus inulinus*, *Streptococcus salvarius subsp. thermophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphilococcus carnosus*, *Stapyilococcus xylosus*,

- As bifidobactérias ou espécies *Bifidobacterium*: *Bifidobacterium adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve*, *lactis*, *longum*,
15 *infantis*, *pseudocatenulatum*,

- as leveduras: *Saccharomyces* (*cerevisiae* ou ainda *boulardii*),

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

20 - e as suas misturas.

Mais particularmente, pode tratar-se de um dos microorganismos probióticos propostos acima, a título de exemplo específico de microorganismos probióticos para o primeiro microorganismo.

De acordo com um modo de realização específico, o segundo
25 microorganismo probiótico é do género *Lactobacillus species*, em particular da espécie *Lactobacillus johnsonii*, uma das suas frações e/ou um dos seus metabólitos.

Pode notadamente tratar-se da espécie *Lactobacillus johnsonii* respectivamente depositada de acordo com o Tratado de Budapeste junto ao

Instituto Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) o 30/06/92, sob a designação CNCM I-1225.

Um microorganismo da invenção pode ser formulado em uma composição à razão de pelo menos 0,0001% (expresso em peso seco), em particular à razão de 0,0001 a 20% e mais particularmente à razão de 0,001 a 15% em peso em particular de 0,01 a 10% em peso, e notadamente de 0,1% para 2% em peso em relação ao peso total da composição.

De modo geral, uma composição de acordo com a invenção e em particular a destinada a ser administrada por via oral pode compreender, para os microorganismos vivos de 10^3 a 10^{15} ufc/g, em particular de 10^5 a 10^{15} ufc/g e mais particularmente de 10^7 a 10^{12} ufc/g de microorganismos por grama de suporte ou em doses equivalentes, são calculados para os microorganismos inativos ou mortos ou para frações de microorganismo ou para metabólitos produzidos.

No caso particular das composições que devem ser administradas por via oral, a concentração em cada microorganismo e/ou em fração e/ou metabólito correspondente pode ser ajustada de maneira a corresponder a doses (expressas em equivalente de microorganismo) variando de $5 \cdot 10^5$ a 10^{13} ufc/dia e em particular de 10^8 a 10^{11} ufc/dia.

Uma composição de aplicação tópica de acordo com a invenção pode compreender geralmente de 10^3 a 10^{12} ufc/g, em particular de 10^5 a 10^{10} ufc/g e mais particularmente de 10^7 a 10^9 ufc/g de microorganismos.

Quando uma composição compreende metabólitos, os teores em metabólitos nas composições correspondem sensivelmente aos teores susceptíveis de ser produzidos por 10^3 a 10^{15} ufc, em particular 10^5 a 10^{15} ufc, e mais particularmente 10^7 a 10^{12} ufc de microorganismos vivos por grama de suporte.

A expressão da quantidade de metabólitos ou frações de um

microorganismo “em ufc” visa designar a quantidade deste microorganismo necessária para a produção da referida quantidade de metabólitos ou frações.

O ou os microorganismo (s) pode(m) ser incluído(s) em uma composição de acordo com a invenção sob uma forma viva, semi-ativa ou inativada, morta.

De acordo com um modo de realização específico, estes microorganismos são empregados sob uma forma viva.

Ele(s) pode(m) igualmente ser incluído(s) sob a forma de frações de componentes celulares ou sob forma de metabólitos. O ou os(s) microorganismo(s), metabólito(s) ou fração(s) pode(m) igualmente ser introduzido(s) sob a forma em pó liofilizado, de um sobrenadante de cultura e/ou se for caso disso sob uma forma concentrada.

De acordo com uma variante, as composições podem igualmente conter cátion mineral divalente.

No caso particular das composições tópicas, pode ser vantajoso empregar estes microorganismos sob forma inativada, ou mesmo morta.

COMPOSIÇÃO DE ACORDO COM A PRESENTE

INVENÇÃO

De acordo com ainda outro dos seus aspectos, a presente invenção tem por objeto uma composição notadamente tópica, cosmética e/ou dermatológica, notadamente útil para prevenir, diminuir e/ou tratar uma perturbação cutânea de tipo irritação, compreendendo em um suporte fisiologicamente aceitável, pelo menos uma quantidade eficaz de, pelo menos, um microorganismo probiótico, notadamente do gênero *Lactobacillus sp.* e/ou *Bifidobacterium sp.*, de uma de suas frações e/ou de um de seus metabólitos, em associação a uma quantidade eficaz de, pelo menos, um agente susceptível de provocar uma irritação da pele.

Assim, de acordo com um dos seus aspectos, a presente

invenção refere-se à utilização de um microorganismo da invenção para prevenir e/ou diminuir o efeito irritante de uma composição cosmética ou dermatológica contendo um ou vários compostos susceptíveis de provocar uma irritação da pele.

5 Entre estes compostos pode-se notadamente citar compostos ou ativos cosméticos, compostos ou ativos dermatológicos, tensoativos notadamente tensoativos aniônicos, conservantes, detergentes, perfumes e notadamente soluções alcoólicas perfumantes, solventes, propulsores, e as suas misturas.

10 Entre os outros agentes irritantes podem-se citar: os ácidos pirúvico, glucônico, glucurônico, oxálico, malônico, succínico, acético, gentísico, cinâmico, azelaico, fenol; resorcina; a uréia e os seus derivados, a hidroxietiluréia ou Hidrovance® de NATIONAL STARCH; os oligofucoses; o ácido jasmônico, e os seus derivados; o ácido ascórbico e os seus derivados,
15 o ácido tricloracético; o extrato de Saphora japonica, e o resveratrol.

As enzimas implicadas na esfoliação ou na degradação dos corneodesmosomas podem igualmente ser susceptíveis de provocar uma irritação da pele.

20 Pode-se igualmente citar, a título de agentes irritantes, os agentes quelantes dos sais minerais como 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 (procisteina); os derivados de alfa aminoácidos de tipo glicina, tais como foram descritos em EP 0.852.949, bem
25 como o diacetato de metil glicina de sódio comercializado por BASF sob a denominação comercial TRILON M®; o mel; os derivados de açúcar como o O-octanoil-6-D-maltose, o O-linoleil-6-D-glicose e a N-acetil glucosamina.

Os retinóides são igualmente compostos susceptíveis de provocar uma irritação da pele. Pode-se por exemplo citar entre os mesmos o

retinol e os seus ésteres, o retinol, o ácido retinóico, e os seus derivados como os descritos nos documentos FR-A-2 570.377, EP-A-0 199.636, EP A-0 325.540, EP-A-0 402.072, e o adapaleno.

Os sais e derivados, como as formas cis ou trans, as misturas racêmicas, as formas dextrógiras ou levógiras dos compostos citados previamente também são consideradas como compostos susceptíveis de provocar uma irritação da pele.

Outros ativos dermatológicos ou cosméticos susceptíveis de provocar uma irritação da pele são citados igualmente a seguir:

10 - a uréia e estes derivados como hidroxietiluréia ou Hydrovance® de NATIONAL STARCH;

 - algumas vitaminas como a vitamina D e os seus derivados como a vitamina D3, a vitamina D2, o calcitriol, o calcipotriol, o tacalcitol, a 24,25-diOH vitamina D3, a 1-OH vitamina D2 e a 1,24-diOH vitamina D2; a
15 vitamina B9 e seus derivados;

 - os peróxidos como o peróxido de benzoíla, a água oxigenada,

 - os agentes anti-queda como o minoxidil e os seus derivados como o aminexil;

 - as tinturas e os colorantes capilares como os aminofenóis e os
20 seus derivados como o para-fenileno diamina (p-PDA), o N-fenil p-PDA, o tolueno 2,5 diamina sulfato, o meta-fenileno diamina (m-PDA), o tolueno 3,4-diamina e o ortofenileno diamina (oPDA);

 - os agentes anti-transpirantes como os sais de alumínio, como o hidroxiclureto de alumínio;

25 - os desodorantes;

 - os ativos de permanentes como os tioglicolatos, o amoníaco;

 - o tioglicolato e seus sais;

 - o fenoxietanol;

 - o 1,2-pentanodiol;

- as soluções alcoólicas perfumantes (perfumes, águas de toalete, após raspagem, desodorantes);

- as antralinias (dioxiantranol);

5 A- 0.319.028),
 - os antranóides (por exemplo os descritos no documento EP-

- os sais de lítio;

- os despigmentantes (ex: hidroquinona, vitamina C em forte concentração, ácido kójico);

- certos ativos emagrecedores com efeito de aquecimento;

10 - os nicotinatos e os seus derivados;

- a capsaicina;

- os ativos anti-caspa (piretrina);

- os antiproliferativos, como os 5-fluoro uracila ou o metotrexato;

15 - os agentes antivirais;

- os anti-parasitários;

- os antifúngicos;

- os antipruriginosos;

- os antiseborréicos;

20 - alguns filtros solares;

- os propigmentantes como os psoralenos e as metilangecilinas;

- e as suas misturas.

25 Como conservantes, pode-se citar o fenoxietanol, a clorexidina e o cloreto de benzalcônio.

Como tensoativos, pode-se citar tensoativos aniônicos, catiônicos e anfotéricos, mais particularmente tensoativos aniônicos como os alquil sulfatos e alquil éter sulfatos como o lauril sulfato e o lauril éter sulfato, e os seus sais notadamente de sódio.

O composto mais particularmente associado é escolhido entre os retinóides, os α -hidroxiácidos, os β hidroxi-ácidos, os ácidos dicarboxílicos saturados e não saturados como o ácido octadeceno dióico, ou Arlatone DIOC DCA vendido pela empresa Uniqema, tensoativos aniônicos, catiônicos anfetéricos, o ácido n-octanoil 5-salicílico, os ativos antiperspirantes como os sais de alumínio, o ácido (N2 hidroxietilpiperazina-N-2-etano) sulfônico (HEPES) e o ácido cinâmico.

O composto susceptível de provocar uma irritação da pele pode estar presente na composição de acordo com a presente invenção em uma quantidade suficiente para provocar uma reação de irritação da pele. Por exemplo, pode estar presente em um teor indo de 0,0001 a 70% em peso, preferivelmente de 0,01 a 50% em peso e melhor de 0,1 a 30% em peso em relação ao peso total da composição.

ATIVOS ADICIONAIS

Os microorganismos considerados de acordo com a invenção podem igualmente ser associados a pelo menos 0,00001% a 95% em peso de um agente anti-inflamatório, um outro agente calmante ou sua mistura.

Como exemplos “de agentes anti-inflamatórios”, podem-se citar:

- um antagonista de citocinas inflamatórias;
- um anti-inflamatório esteroideo (hidrocortisona, betametasona, dexametasona etc);
- um anti-inflamatório não esteroideo, como a aspirina ou o paracetamol;
- e as suas misturas.

Por “antagonistas de citocinas inflamatórias” de acordo com a invenção, entende-se um composto susceptível de inibir a síntese e/ou a liberação de uma ou várias citocinas inflamatórias. Entram igualmente na definição de um antagonista as citocinas inflamatórias, os compostos que

inibem ou bloqueiam a fixação destas citocinas sobre o seu (s) receptor (es).

Em particular, o outro agente calmante poderá com vantagem ser escolhido entre a alantoína, o ácido beta- glicirretínico, os extratos contendo como por exemplo o extrato de *Glycyrrhiza Glabra* (alcaçuz) e os complexos contendo como o complexo alantoína /ácido glicirretínico; os plânctons, liofilizados ou não, os seus extratos e os seus complexos; as águas e extratos de flores e de plantas: águas de camomila, tília, rosa, extratos de bétula; o bisabolol; os óleos essenciais por exemplo de coriandro; as algas notadamente do gênero *Laminaria* (por exemplo vermelhas ou marrons) como o extrato de alga marrom *Padina Pavonica* como HPS 3 PADINA PAVONICA comercializada pela empresa Alban Muller; o ácido acexâmico e o ácido transexâmico (ácido trans-4, aminometilciclo-hexano carboxílico); o ácido ursólico e os extratos contendo como o extrato de folha de romarina; os polissacarídeos contendo fucose, como o FUCOGEL 1000, vendido pela empresa Solabia; os eletrólitos e em particular uma mistura aquosa como “a mistura dos sais do mar Morto” (“Dead Sea Bath Salts”); os aminoácidos como o Sepicalm S e VG de Seppic, e os sais divalentes de magnésio como o gluconato de magnésio.

De acordo com um modo de realização específico da invenção, o agente anti-inflamatório é escolhido entre os extratos de algas capaz de modular a produção dos citocinas queratinócitos como o Phicosaccharide® comercializado pela empresa CODIF, o extrato hidroglicólico da alga *Laminaria sacarina*, notadamente o Phlorogine® comercializada pela empresa SECMA, os extratos de Aloe vera, o extrato de cortiças e raízes de *terminalia sericea* ou de SERICOSIDE 3058500 comercializados pela empresa INDENA.

Os agentes anti-inflamatórios estão preferivelmente presentes nas composições de acordo com a invenção a uma concentração que pode variar entre 0,00001 e 10% em peso cerca de em relação ao peso total da

composição. Ainda mais de preferência, a concentração em composto anti-inflamatório pode variar entre 0,0005% e 2% em peso em relação ao peso total da composição.

Nas formas galênicas tópicas, pode-se utilizar mais particularmente como ativos absorventes as proteínas ou os hidrolisados de proteína, os aminoácidos, polióis, notadamente em C2 a C10 como glicerina, sorbitol, butileno glicol e polietileno glicol, a uréia, o alantoína, os açúcares e os derivados de açúcar, as vitaminas hidrossolúveis, o amido, extratos bacterianos ou vegetais como os de Aloe Vera.

No que se refere aos ativos lipofílicos, pode-se utilizar o retinol (vitamina A) e os seus derivados, tocoferol (vitamina E) e os seus derivados, as ceramidas, os óleos essenciais e os insaponificáveis (tocotrienol, sesamina, gama orizanol, fitoesteróis, esqualenos, ceras, terpenos).

Pode-se igualmente associar, de maneira vantajosa, ativos que favorecem a esfoliação assim como os ativos hidratantes de referência em cosméticos, como o glicerol, o ácido hialurônico, a uréia e os seus derivados bem como ativos que favorecem a esfoliação como quelantes, o ácido jasmônico e os seus derivados, particularmente o ER2412, os compostos redutores, os derivados sulfônicos e particularmente Hepes, os aminoácidos, os AHA e BHA, particularmente o ácido glicólico e o ER195, e alguns detergentes.

FORMAS GALÊNICAS

As composições de acordo com a invenção podem apresentar-se sob todas as formas galênicas normalmente disponíveis para o modo de administração retido.

O suporte pode ser de natureza diversa de acordo com o tipo de composição considerada. As composições destinadas a uma administração por via tópica, podem ser soluções aquosas, hidroalcoólicas ou oleosas, dispersões do tipo soluções ou dispersões do tipo loção ou soro, emulsões de

consistência líquida ou semi- líquida do tipo de leite, suspensões ou emulsões, do tipo creme, gel aquoso ou anidro, microemulsões, microcápsulas, micropartículas, ou dispersões vesiculares de tipo iônico e/ou não iônico.

Estas composições são preparadas de acordo com os processos comuns.

Estas composições podem notadamente constituir cremes de limpeza, de tratamento ou de cuidado para o rosto, para as mãos, para os pés, para as grandes dobras anatômicas ou para o corpo, (por exemplo cremes de dia, cremes de noite, cremes demaquilantes, cremes de base, cremes de proteção solar), produtos de maquiagem como bases fluidas, leites demaquilantes, leites corporais de proteção ou de cuidado, leites após sol, loções, géis ou espumas para o cuidado da pele, como loções de limpeza ou de desinfecção, loções de proteção solar, loções bronzamento artificial, composições para o banho.

As composições de acordo com a invenção podem igualmente consistir em preparações sólidas que constituem sabões ou tabletes de limpeza.

Quando a composição da invenção é uma emulsão, a proporção da fase graxa pode ir de 5 a 80% em peso, e preferivelmente de 5 a 50% em peso em relação ao peso total da composição. Os óleos, os emulsionantes e os co-emulsionantes utilizados na composição sob a forma de emulsão são escolhidos entre os classicamente utilizados no domínio cosmético e/ou dermatológico. O emulsionante e o co-emulsionante podem estar presentes, na composição, em uma proporção que vai de 0,3 a 30% em peso, e preferivelmente de 0,5 a 20% em peso em relação ao peso total da composição.

Quando a composição da invenção é uma solução ou um gel oleoso, a fase graxa pode representar mais de 90% do peso total da composição.

De maneira conhecida, as formas galênicas destinadas a uma administração tópica podem conter igualmente aditivos comuns no domínio cosmético, farmacêutico e/ou dermatológico, como os gelificantes absorventes ou lipofílicos, os ativos absorventes ou lipofílicos, os conservantes, os antioxidantes, os solventes, os perfumes, as cargas, os filtros, os bactericidas, os absorvedores de odor e as matérias colorantes. As quantidades destes diferentes aditivos são as classicamente utilizadas no domínio considerado e, por exemplo, de 0,01 a 20% do peso total da composição. Estes aditivos, de acordo com a sua natureza, podem ser introduzidos na fase graxa e/ou na fase aquosa.

Como matérias graxas utilizáveis na invenção, podem-se citar os óleos minerais, como por exemplo, o poliisobuteno hidrogenado e o óleo de vaselina, os óleos vegetais, como por exemplo, uma fração líquida da manteiga carité, óleo de girassol e de sementes de alperce, os óleos animais, como por exemplo, o per-hidroesqualeno, os óleos de síntese, notadamente o óleo de purcelina, o miristato isopropílico e o palmitato de etil hexila, os ácidos graxos não saturados e os óleos fluorados, como por exemplo os perfluoropoliéteres. Pode-se também utilizar álcoois graxos, ácidos graxos, como por exemplo, o ácido esteárico e, como por exemplo, ceras, notadamente de parafina, carnaúba e a cera de abelhas. Pode-se também utilizar compostos silicones como os óleos siliconados e por exemplo a ciclometicona e dimeticona, as ceras, as resinas e as borrachas siliconadas.

Como emulsionantes utilizáveis na invenção, podem-se citar, por exemplo, o estearato de glicerol, o polissorbato 60, a mistura álcool cetil estearílico/álcool cetil estearílico oxietilenado 33 moles de óxido de etileno vendido sob a denominação Sinnowax AO® pela empresa HENKEL, a mistura de PEG-6/PEG-32/Glicol Estearato vendido sob a denominação de Tefose® 63 pela empresa GATTEFOSSE, o PPG-3 miristil éter, os emulsionantes silicones, como o cetildimeticona copoliol e o mono ou

tristearato de sorbitano, o estearato de PEG-40, o monoestearato de sorbitano oxietilenado (20OE).

Como solventes utilizáveis na invenção, podem-se citar os álcoois inferiores, notadamente o etanol e o isopropanol, propileno glicol.

5 Uma composição de acordo com a invenção pode igualmente conter de maneira vantajosa uma água termal e/ou mineral, notadamente escolhida entre a água Vittel, as águas da bacia Vichy e a água de Roche Posay.

10 Como gelificantes absorventes, podem-se citar os polímeros carboxílicos como o carbômero, os copolímeros acrílicos como os copolímeros acrilatos/acrilatos de alquila, poliacrilamidas e notadamente a mistura poliacrilamida, C13-14-Isoparafina e Laureth-7 vendidos sob o nome de Sepigel 305® pela empresa SEPPIC, os polissacarídeos, assim como os derivados celulósicos como as hidroxialquilceluloses, e em particular a
15 hidroxipropilcelulose e hidroxietilcelulose, as gomas naturais como de guar, alfarroba e xantana e as argilas.

 Como gelificantes lipofílicos, podem-se citar as argilas alteradas como as bentonas, os sais metálicos de ácidos graxos como os estearatos de alumínio e a sílica hidrofóbica, ou ainda a etilcelulose e o
20 polietileno.

 No caso de uma utilização de acordo com a invenção, por via oral, privilegia-se a utilização de um suporte ingerível.

 O suporte ingerível pode ser de diversas naturezas de acordo com o tipo de composição considerada.

25 Convêm assim notadamente, como suportes alimentícios ou farmacêuticos, comprimidos ou tabletes, os suplementos orais sob forma seca e os suplementos orais sob forma líquida.

 Pode tratar-se, por exemplo, de complementos alimentícios, cuja formulação pode ser realizada pelos processos comuns para produzir

notadamente pílulas, cápsulas, géis, emulsões, comprimidos, cápsulas e hidrogéis que permitem uma liberação controlada.

Em particular, o microorganismo de acordo com a invenção pode ser incorporado como tal em formas de complementos alimentícios ou de alimentos enriquecidos, por exemplo barras alimentícias ou pós, compactados ou não. Os pós podem ser diluídos na água, em refrigerantes, produtos lácteos ou derivadas de soja, ou ser incorporados em barras alimentícias.

O microorganismo, de acordo com a invenção, pode ser, além disso, formulado com os excipientes e componentes comuns para tais composições orais ou complementos alimentícios, notadamente componentes graxos e/ou aquosos, agentes umectantes, espessantes, conservantes, agentes de textura, de sabor e/ou de revestimento, antioxidantes, conservantes e colorantes comuns no domínio dos alimentos.

Os agentes de formulação e excipientes para a composição oral, e notadamente para complementos alimentícios, são conhecidos neste domínio e não são aqui objeto de uma descrição detalhada.

Convém notadamente, como suportes alimentícios ou farmacêuticos, o leite, o iogurte, o queijo, os leites fermentados, os produtos fermentados à base de leite, géis, produtos à base de cereais ou produtos à base de cereais fermentados, pós à base de leite, fórmulas para crianças e lactentes, produtos alimentícios de tipo de confeitos, chocolate, cereais, alimentos para animais em particular domésticos, comprimidos, cápsulas de gelatina ou tabletes, suspensões de bactérias líquidas, suplementos orais sob forma seca e suplementos orais sob forma líquida.

Um microorganismo de acordo com a invenção pode ser, além disso, formulado com os excipientes e componentes comuns para tais composições orais ou complementos alimentícios, notadamente componentes graxos e/ou aquosos, agentes umectantes, espessantes, conservantes, agentes

de textura, de sabor e/ou de revestimento, antioxidantes, conservantes e colorantes comuns no domínio alimentício.

Os agentes de formulação e excipientes para composição oral, e notadamente para complementos alimentícios, são conhecidos neste domínio e não são aqui objeto de uma descrição detalhada. Para a ingestão, numerosas formas de realização de composições orais e notadamente de complementos alimentícios são possíveis. A sua formulação é realizada pelos processos comuns para produzir drágeas, cápsulas de gelatina, géis, hidrogéis com liberação controlada, emulsões, comprimidos, cápsulas.

De acordo com um modo de realização específico, os microorganismos adicionais considerados de acordo com a invenção podem ser formulados em composições sob uma forma encapsulada de modo a melhorar significativamente a sua duração de vida útil. Em tal caso, a presença de uma cápsula pode em particular atrasar ou evitar a degradação do microorganismo a nível do trato gastrointestinal.

O processo de tratamento cosmético da invenção pode ser realizado, notadamente administrando por via oral e/ou tópica pelo menos de uma quantidade eficaz de, pelo menos, um microorganismo de acordo com a invenção.

A administração por via tópica consiste na aplicação externa sobre a pele de composições cosméticas e/ou dermatológicas de acordo com a técnica de utilização comum destas composições.

A título ilustrativo, o processo cosmético de acordo com a invenção pode ser realizado por aplicação tópica, diária por exemplo, do microorganismo de acordo com a invenção, que pode, por exemplo, ser formulado sob a forma de cremes, géis, soros, de loções, emulsões, leites demaquilantes ou composições após-sol.

O processo de acordo com a invenção 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 uma duração prolongada de pelo menos 4 dias, ou mesmo 1 a 15 semanas.

5 A administração por via oral consiste em ingerir, em uma ou várias tomadas, uma composição oral tal como foi definida acima.

Na descrição e nos exemplos seguintes, salvo indicação em contrário, as percentagens são percentagens em peso e as faixas de valores formuladas sob a forma “entre... e...” incluem os limites inferiores e superiores precisados. Os ingredientes são misturados antes da sua
10 conformação, na ordem e condições facilmente determinadas pelo versado na técnica.

De acordo com uma variante, o processo cosmético compreende pelo menos uma etapa de administração oral de uma quantidade eficaz de, pelo menos, um microorganismo de acordo com a invenção, de uma
15 de suas frações, e pelo menos uma etapa de administração tópica de uma quantidade eficaz de, pelo menos, um microorganismo de acordo com a invenção ou de uma de suas frações.

O processo de acordo com a invenção pode compreender uma administração única.

20 De acordo com outro modo de realização, a administração é repetida por exemplo 2 a 3 vezes diariamente durante um dia ou mais e geralmente por uma duração prolongada de pelo menos 4 dias, ou mesmo 1 a 15 semanas, conforme o caso com um ou vários períodos de interrupção.

Além disso, podem ser visadas associações de tratamento
25 eventualmente formas orais ou tópicas a fim de completar ou reforçar a atividade do microorganismo tal como foi definido pela invenção.

Assim, seria possível imaginar um tratamento por via tópica com composição contendo um microorganismo de acordo com a invenção, associado a uma composição por via oral ou tópica contendo, eventualmente,

outro microorganismo, notadamente probiótico ou de outros probióticos sob forma morta, viva ou semi-ativa.

Os ingredientes são misturados, antes da sua conformação, na ordem e condições facilmente determinadas pelo versado na técnica.

5 Os exemplos seguintes são apresentados a título ilustrativo e não limitativo do domínio da invenção.

Nestes exemplos, o termo “ufc” designa “unidade formando uma colônia”. É a unidade de medida utilizada para quantificar as bactérias vivas.

10 O *Lactobacillus paracasei* empregado nas composições dos exemplos abaixo é o *Lactobacillus paracasei* ST11 NCC 2461 (CNCM I-2116).

FIGURA

15 2 nos sobrenadantes submetendo-se o sistema de co-cultura ao meio único (Medium) ou adicionado com *Lactobacillus paracasei* ST 11 (ST 11).

EXEMPLO 1

Exemplos de composições para via oral

Exemplo 1a: Pó em tablete

Princípio ativo	
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	10 ¹⁰ ufc
Excipientes	
Goma de xantana	0,8 mg
Benzoato de sódio	0,2 mg
Maltodextrina	qsp 30g

20 Pode -se tomar um tablete por dia.

Exemplo 1b: Pó em tablete

Princípio ativo	
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	10^{10} ufc
Excipiente	
Goma de xantana	0,8 mg
Benzoato de sódio	0,2 mg
Maltodextrina	qsp 30g

Pode -se tomar um tablete por dia.

Exemplo 1c: Cápsulas

Princípio ativo	mg/cápsula
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	10^8 ufc
Vitamina C	60
Estearato de magnésio	0,02

Pode -se tomar uma a três destas cápsulas por dia.

5

Exemplo 1d: Formulação de tipo drágea

Matérias ativa	mg/drágea
<i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	$5,10^8$ ufc
<i>Bifidobacterium</i> longum	$5,10^8$ ufc
Excipiente do núcleo da drágea	
Celulose micro-cristalina	70
Encompress TM	60
Estearato de magnésio	3
Sílica coloidal anidra	1
Agente de revestimento	
Goma laca	5
Talco	61
Sacarose	250
Polividone	6
Dióxido de titânio	0,3
Agente de coloração	5

Este tipo de pílula pode ser tomado 1 a 3 vezes por dia..

Exemplo 1e: Formulação de tipo drágea

Matérias ativa	mg/drágea
<i>Lactobacillus paracasei ST11</i>	10 ⁹ ufc
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	10 ⁹ ufc
Excipiente do núcleo da drágea	
Celulose micro-cristalina	70
Encompress TM	60
Estearato de magnésio	3
Sílica coloidal anidra	1
Agente de revestimento	
Goma laca	5
Talco	61
Sacarose	250
Polivinilidona	6
Dióxido de titânio	0,3
Agente de coloração	5

Este tipo de drágea pode ser tomado 1 a3 vezes por dia..

Exemplos de composição para via tópica

Exemplo 1f: Loção para o rosto

5

(% em peso)

Pó de *Lactobacillus paracasei ST11* 5,00

Pó de *Lactobacillus johnsonii* 5,00

Antioxidante 0,05

Isopropanol 40,0

10

Conservante 0,30

Água qsp 100%

Exemplo 1g: Gel para o cuidado do rosto

(% em peso)

Pó de *Lactobacillus paracasei ST11* 5,00

15

Hidroxipropilcelulose (Klucel H® vendido

pela empresa HERCULES 5,00

) 1,00

Vitamina E 2,50

Isopropanol 40,00

20

Conservante 0,30

Água qsp 100%

Exemplo 1h: Leite para o cuidado do rosto

(% em peso)

	Pó de <i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	5,00
5	Estearato de glicerol	1,00
	Álcool cetil estearílico/álcool cetil estearílico oxietilenado	
	3 moles OE (Sinnovax AO® vendido pela empresa HENKEL)	
		3,00
	Álcool cetílico	1,00
10	Dimeticona (CD 200 Fluid® vendido pela empresa Dow Corning)	1,00
	Óleo de vaselina	6,00
	Miristato isopropílico (Estol IPM 1514® vendido pela empresa Unichema)	3,00
15	Glicerina	20,00
	Conservante	0,30
	Água	qsp 100%

Exemplo 1i: Creme para o cuidado do rosto

(% em peso)

20	Pó de <i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	5,00
	Glicerina	2,0%
	Extrato de <i>Vitreoscilla filiformis</i>	3,0%
	BHT	0,05%
	POB metila	0,1%
25	POB propila	0,05%
	Água	qsp 100%

Exemplo 1j: Gel para o cuidado do rosto

(% em peso)

	Pó de <i>Lactobacillus paracasei</i> ST11	5,00
--	---	------

	Extrato de <i>Vitreoscilla filiformis</i>	3,00
	Antioxidante	0,05
	Vitamina C	2,50
	Antioxidante	0,05
5	Isopropanol	40,00
	Conservante	0,30
	Água	qsp 100,00%

EXEMPLO 2

Uma linhagem de células intestinais CaCO-2 é colocada em
 10 cultura sobre insertos de 10,5 mm (Becton Dickinson) à razão de 2 x 10⁵
 células/cavidades. Estes insertos são colocados em seguida em cultura em
 uma placa de 12 cavidades (Nunc). As células então são cultivadas durante 21
 dias a 37°C em 10% CO₂ e o DMEM completado com 10% FCS e 0,1% de
 penicilina/estreptomicina (10 000 UI/mL, Gibco BRL).

15 As células mononucleares de sangue periférico (leucócitos)
 humano purificadas partir de reservatórios de sangue tipo “buffy coats” por
 centrifugação através de uma coluna Ficoll-Hipaque 1077 (Pharmacia) são em
 seguida recolocadas em suspensão em um meio RPMI completo, completado
 com soro humano AB (Gibco BRL). Os leucócitos (2 x 10⁶ células/mL) então
 20 são acrescentados ao compartimentos basolaterais das culturas “trans-well”
 quando estas apresentam uma camada confluenta de células CaCO-2 que
 foram anteriormente lavadas do seu meio.

As co-culturas assim estabelecidas são estimuladas
 acrescentando-se 1 x 10⁷ CFU/mL de probióticos a nível da superfície apical
 25 mono-camada de células epiteliais (CaCO-2). O sistema é incubado em
 seguida durante 16h a 37°C/5% CO₂.

A fim de evitar o crescimento das bactérias, 150 µg/mL de
 Gentamicina são acrescentados ao meio após 4h de incubação (Figura 1).

No final da incubação (16h) o meio que se encontra no

compartimento basolateral é retirado para ser testado.

Uma primeira série de análises consiste em analisar a presença de indicadores de inflamação ou de imunorregulação (ELE, TGF- β).

5 A figura 1 ilustra a medida do indicador pro-inflamatório ELE produz nos meios de co-culturas estimuladas com o probiótico *Lactobacillus paracasei*.

Não se observa um aumento significativo ELE no meio estimulado por *Lactobacillus paracasei* WS 11 em relação ao controle, meio não estimulado por probióticos.

10 Estes resultados confirmam o caráter não- pro-inflamatório do probiótico selecionado. Elevados níveis de expressão de TGF- β , foram detectados neste sistema.

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização cosmética de pelo menos um microorganismo probiótico do gênero *Lactobacillus* sp., ou de uma de suas frações, caracterizada pelo fato de ser para prevenir e/ou tratar dermatite irritante de contato não alérgica, em que o dito microorganismo probiótico é *Lactobacillus paracasei*.

2. Utilização cosmética de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dermatite irritante de contato não alérgica é induzida por, pelo menos, uma condição escolhida dentre ação de produtos químicos, compostos susceptíveis de provocar uma irritação da pele, temperatura, clima, poluição atmosférica ou atritos.

3. Utilização cosmética de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o referido microorganismo probiótico é destinado a prevenir e/ou diminuir o efeito irritante de uma composição cosmética ou dermatológica contendo um ou vários compostos susceptíveis de provocar uma irritação da pele.

4. Utilização cosmética de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o microorganismo probiótico é o *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116.

5. Utilização cosmética de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o dito microorganismo é empregado em uma quantidade de 0,0001 a 20% em peso, com relação ao peso total da composição.

6. Utilização cosmética de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o referido microorganismo é empregado por via tópica ou oral.

7. Processo de tratamento cosmético para prevenir e/ou tratar dermatite irritante de contato não alérgica, caracterizado pelo fato de compreender a administração de pelo menos um microorganismo pertencendo

à *Lactobacillus paracasei* ou uma das suas frações.

FIGURA 1