(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COURBEVOIE

(11) **N° de publication :** ***3 094 233***

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **19 03470**

(51) Int Cl[8] : ***A 61 K 8/99*** *(2019.01), A 61 K 8/64, A 61 Q 19/08*

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 01.04.19.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 02.10.20 Bulletin 20/40.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire :** *Se reporter à la fin du présent fascicule*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

( ) **Demande(s) d'extension :**

(71) **Demandeur(s) :** *I.D. BIO Société par actions simplifiée (SAS)* — FR et *Michael Kiril Ltd. Société étrangère* — BG.

(72) **Inventeur(s) :** COUTAZ Bethsabée, QUEIROZ Aïna, Laure, QUENEL Carine, Christiane, PETKOV Kiril, PETKOV Petko, TROPCHEVA Rositsa, LUKACH Emanuela et DRAGOULEV Martin.

(73) **Titulaire(s) :** I.D. BIO Société par actions simplifiée (SAS), Michael Kiril Ltd. Société étrangère.

(74) **Mandataire(s) :** Lavoix.

(54) Composition cosmétique comprenant la souche Lactobacillus bulgaricus GLB 44 et ses utilisations.

(57) Composition cosmétique comprenant la souche Lactobacillus bulgaricus GLB 44 et ses utilisations

L'invention concerne une composition cosmétique comprenant la souche Lactobacillus bulgaricus GLB 44, souche déposée selon le Traité de Budapest, le 17 avril 2014, auprès de la National Bank for Industrial Microorganisms and Cells Cultures ((NBIMCC), Sofia, Bulgarie) sous le numéro NBIMCC 8814, ainsi que ses utilisations, en particulier pour réguler le microbiome de la peau et pour réduire l'apparence et/ou la visibilité des pores de la peau.

Figure pour l'abrégé : néant

FR 3 094 233 - A1

Description

Titre de l'invention : Composition cosmétique comprenant la souche Lactobacillus bulgaricus GLB 44 et ses utilisations

[0001] L'invention concerne une composition cosmétique comprenant la souche *Lactobacillus bulgaricus* GLB 44, souche déposée selon le Traité de Budapest, le 17 avril 2014, auprès de la National Bank for Industrial Microorganisms and Cells Cultures ((NBIMCC), Sofia, Bulgarie) sous le numéro NBIMCC 8814, ainsi que ses utilisations, en particulier pour réguler le microbiome cutané et pour réduire l'apparence et/ou la visibilité des pores de la peau.

[0002] Les hommes et les femmes, quel que soit leur âge, sont concernés par l'apparence de leur peau, et en particulier celle du visage. La peau du visage peut être marquée par la présence de rides et ridules, de taches, d'hyperpigmentations, de cernes, de poches, de perte d'élasticité, mais aussi par la présence de pores dilatés et visibles.

[0003] Les pores sont des orifices visibles à la surface de la peau. Leur rôle physiologique est de permettre l'excrétion de sueur et de sébum.

[0004] L'apparence et/ou la visibilité des pores est une réelle problématique que l'on cherche à traiter, en particulier chez les personnes présentant des pores dilatés quelle qu'en soit l'origine : ethnique (ex : population asiatique, populations caucasiennes), excès de sébum, vieillissement, perte de fermeté, relâchement, stress, fatigue, hygiène inadaptée, facteurs climatiques.... les facteurs à l'origine des pores visibles à la surface de la peau sont variés. Il y a une composante principalement hormonale, qui régule de manière directe le flux de sébum, lequel génère un agrandissement du pore, une composante génétique qui conditionne la sensibilité des glandes sébacées aux hormones, et une composante bactérienne. En effet, un déséquilibre du microbiome cutané peut favoriser la prolifération de bactéries telles que *Propionibacterium acnes,* à l'origine des infections, et des lésions rétentionnelles et inflammatoires. Avec l'âge, l'affaissement du derme génère un agrandissement des pores en surface, qui se montrent alors sous une forme allongée.

[0005] Alors que l'activité des glandes sébacées diminue avec l'âge, le nombre de pores visibles a tendance, lui, à augmenter après 40 ans.

[0006] Cette imperfection est souvent perçue de manière négative, ne véhiculant pas une image de peau jeune et saine.

[0007] Diminuer cette apparence des pores permet d'affiner le grain de peau et d'apporter une uniformité du teint qui contribue à donner un aspect de peau jeune, saine et lumineuse, recherchée par les hommes et les femmes.

[0008] Il existe donc un besoin de disposer d'actifs non irritants et particulièrement bien

tolérés par la peau, ayant une efficacité sur l'apparence et/ou la visibilité des pores, en particulier sur le resserrement des pores dilatés, donc sur la réduction de la taille des pores dilatés, les rendant ainsi moins visibles.

[0009] Le microbiome cutané constitue un écosystème abritant une communauté de plus d'un million de micro-organismes (bactéries, virus, champignons) par cm^2 de peau. La composition bactérienne de la peau (microbiote cutané) est majoritairement dominée par les genres *Propionibactéries* (23%), *Corynebactéries* (22,8%) et *Staphylocoques* (16,8%).

[0010] La plupart des bactéries présentes sur l'épiderme sont dites « commensales » et vivent de manière symbiotique avec l'hôte qu'elles colonisent. Un déséquilibre au niveau de la composition du microbiote peut ainsi être à l'origine de nombreuses problématiques cutanées, déshydratation, perte d'éclat, apparition de boutons…

[0011] Il existe donc un besoin de réguler le microbiome cutané.

[0012] La souche *Lactobacillus bulgaricus GLB44* est un microorganisme capable de réguler la croissance de certains microorganismes. Il est utilisé dans l'industrie alimentaire sous une forme vivante, afin de participer à la conservation des aliments, ainsi qu'en tant que complément alimentaire sous forme revivifiable, comme activateur global de la santé. GLB44 a démontré une action significative *in vitro* (Boyanova L, Stephanova-Kondratenko M, Mitov I. Anti-Helicobacter pylori activity of *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* strains: preliminary report. Lett Appl Microbiol. 2009 May;48(5):579-84. doi: 10.1111/j.1472-765X.2009.02571.x. Epub 2009 Mar 9) et clinique (Antone R. Opekun, Savannah A. Gonzales, Mahmoud A. Al-Saadi, David Y. Graham Brief report*: Lactobacillus bulgaricus GLB44* (Proviotic™) plus esomeprazole for Helicobacter pylori eradication: A pilot study Helicobacter Vol. 23 Issue 2, April 2018, e12476)) sur *Helicobacter pylori*. Des recherches prouvant l'implication *d'Helicobacter pylori* dans le cancer de l'estomac ont été récompensées par le prix Nobel de médecine en 2005 (Barry J. Marshall and J. Robin Warren The bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005 ; Barry J. Marshall et J. Robin Warren, Prix Nobel 2005 de médecine. Deux chercheurs australiens viennent d'être distingués par l'Institut Karolinska de Suède pour leurs travaux sur les origines bactériennes des ulcères digestifs. LE MONDE, Jean-Yves Nau Publié le 04 octobre 2005).

[0013] Dans le cadre de la présente invention, les inventeurs ont démontré que la souche *Lactobacillus bulgaricus GLB44* permet de réguler le microbiome cutané. Des tests cliniques ont de plus prouvé sa forte efficacité sur la réduction de l'apparence et/ou de la visibilité des pores de la peau sur une population présentant une peau grasse, associée à une augmentation significative du *Staphylococcus epidermis*.

[0014] L'invention concerne donc une composition cosmétique comprenant la souche *Lac-*

tobacillus bulgaricus GLB 44, souche déposée selon le Traité de Budapest, le 17 avril 2014, auprès de la National Bank for Industrial Microorganisms and Cells Cultures ((NBIMCC), Sofia, Bulgarie) sous le numéro NBIMCC 8814.

[0015] Les termes de « souche *Lactobacillus bulgaricus GLB 44* » ou « GLB44 » ou « *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus GLB44* » seront utilisés indifféremment tout au long de la description.

[0016] Tel que susmentionné, le dépôt de la souche a été réalisé auprès de la National Bank for Industrial Microorganisms and Cells Cultures ((NBIMCC), 1756 Sofia, 49 St Kliment Ohridski blvd., bild. 3, Bulgarie) sous le numéro NBIMCC 8814 par le Laboratoire Genesis LTD, 1574 Sofia, 19 Sputnik str.

[0017] On entend par « composition cosmétique » le sens couramment utilisé par un homme du métier. En particulier, on entend une substance ou une préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les embellir, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.

[0018] En particulier, la composition cosmétique selon l'invention comprend en outre un milieu d'origine végétale.

[0019] En particulier, ce milieu peut être un jus végétal, tel un jus de plantes, par exemple un jus de fruits, de légumes, de graines, ou de noix. On peut par exemple citer le jus d'açaï, d'agave, d'amande, d'aloès, de pomme, d'abricot, de roquette, d'avocat, de betterave, de poivron, de mûre, d'algues bleu-vert, de myrtille, de carotte, de poivre de Cayenne, de céleri, de chia, de coriandre, de girofle, de noix de coco, de concombre, de pissenlit, de datte, de fenouil, d'ail, de gingembre, de ginkgo, de pamplemousse, de guayusa, de chanvre, de piment, de chou frisé, de kiwi, de citron, de citronnelle, de citron vert, de maca, de mandarine, d'oignon, d'orange, de persil, de pêche, de poire, d'ananas, de framboise, de menthe verte, d'épinard, de spiruline, de fraise, de patate douce, de tomate, de racine de curcuma, de pastèque ou d'agropyre ou le milieu de culture est du lait de soja, du lait de riz, du lait d'amande, du café, de l'huile de lin, du thé aux herbes ou du sirop d'érable.

[0020] Plus particulièrement, le milieu de culture d'origine végétale est du jus de carottes.

[0021] En particulier, la composition cosmétique comprenant le milieu d'origine végétale et le GLB44 peut être obtenue en pulvérisant le milieu d'origine végétale avec le GLB44 ou en lavant le milieu d'origine végétale dans une solution contenant du GLB44. Alternativement, le GLB44 est ajouté pendant la culture du milieu d'origine végétale.

[0022] Selon un mode de réalisation de la présente invention, la température du milieu

d'origine végétale est au-dessus de 0°C et/ou en dessous de 45°C lorsque le GLB 44 est ajouté au milieu d'origine végétale. En particulier, la température du milieu d'origine végétale est d'environ 37°C.

[0023] Selon un mode de réalisation de la présente invention, l'acidité du milieu d'origine végétale est inférieure à 8, et plus particulièrement comprise entre un pH de 3,5 et 4.

[0024] En particulier, la composition cosmétique selon l'invention, comprend en outre des peptides antibactériens produits par la souche *Lactobacillus bulgaricus GLB44*.

[0025] Plus particulièrement, ces peptides sont produits par la souche *Lactobacillus bulgaricus GLB44* en présence du milieu d'origine végétale, préférentiellement du jus de carottes, dans des conditions qui sont adaptées par l'Homme du métier qui sait déterminer les conditions de culture, notamment la température de culture, idéales pour la production desdits peptides.

[0026] En particulier, une fois l'optimum de développement obtenu, un stress thermique (par exemple baisse de température) est appliqué, ce qui génère une production massive de peptides antibactériens.

[0027] En particulier, dans le cadre de la présente invention, la souche *Lactobacillus bulgaricus GLB 44* de la composition cosmétique selon l'invention est inactivée.

[0028] Par « inactivée » on entend le sens communément employée par l'homme du métier i.e. la suppression de l'activité du GLB44 sous l'effet de causes diverses (chaleur, substances chimiques). En particulier, le GLB44 est inactivée par la chaleur, plus particulièrement par autoclavage.

[0029] La composition cosmétique selon l'invention est destinée à être administrée de façon topique.

[0030] Elle est typiquement administrée dans des quantités variant entre 1 et 10%, de préférence entre 1 et 5% et plus préférentiellement entre 1 et 3%.

[0031] La composition cosmétique peut également comprendre en outre un véhicule cosmétiquement acceptable.

[0032] Par « véhicule cosmétiquement acceptable», on entend un véhicule inerte qui est compatible avec la peau, téguments et/ou muqueuses, qui n'induit pas de démangeaison, picotement, tension ou rougeur, ou plus généralement de désordre susceptible de conduire l'utilisateur à suspendre ou arrêter l'administration de la composition cosmétique.

[0033] Le milieu cosmétiquement acceptable peut comprendre de l'eau, des solvants organiques tels qu'un alcool en C_1-C_8, notamment l'éthanol, l'isopropanol, le tert-butanol, le n-butanol ; un polyol tel que la glycérine ; un glycol comme le butylène glycol, l'isoprène glycol, le propylène glycol, les polyéthylènes glycols tels que le PEG-8 ; les éthers de polyol, l'acétone, l'acétate d'éthyle.

[0034] La composition peut avoir la forme notamment de solutions aqueuses ou huileuses ou

de dispersions du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique ou de mousses. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

[0035] Avantageusement, la composition selon l'invention est une émulsion, en particulier une crème.

[0036] La quantité de GLB44 dans la composition cosmétique varie par exemple de 0,1 à 5% (en poids par rapport au poids total de la composition), de préférence 0,1 à 3% ou encore 0,5 à 3%, ou encore 1 à 3%.

[0037] La quantité de milieu de culture d'origine végétale dans la composition cosmétique varie par exemple de 95 à 99,9% (en poids par rapport au poids total de la composition), de préférence 97 à 99,9% ou encore 97 à 99.5%, ou encore 97 à 99%.

[0038] Si la composition cosmétique selon l'invention est sous forme liquide, la quantité de GLB44 définie en Unité Formant Colonies par millilitre (UFC/mL), est par exemple comprise entre 0,5 million et 1 milliard d'UFC/mL, 0,5 et 500 millions d'UFC/mL, 0,5 millions et 400 millions d'UFC/mL. 0,5 million et 300 millions d'UFC/mL, 0,5 million et 200 millions d'UFC/mL, 0,5 million et 150 millions d'UF /mL, 0,5 et 125 millions d'UFC/mL, 0,5 et 100 millions d'UFC/mL, 0,5 million et 75 millions d'UFC/mL, 0,5 million et 50 millions d'UFC/mL, 0,5 million à 10 millions d'UFC / mL, 0,5 à 5 millions d'UFC / mL, 0,5 million et 1 million d'UFC/mL, 1 million et 1 milliard d'UFC/mL, 1 million et 500 millions d'UFC/mL, 1 million et 400 millions d'UFC/mL, 1 million et 300 millions d'UFC/mL, 1 millions et 200 millions d'UFC/mL, 1 million et 150 millions d'UFC/mL, 1 million et 125 millions d'UFC/mL, 1 million et 100 millions d'UFC/mL, 1 million et 75 millions d'UFC/mL, 1 million et 50 millions d'UFC/mL, 1 million et 10 millions d'UFC/mL, 1 millions et 5 millions d'UFC/mL, 5 millions et 1 milliard d'UFC/mL, 5 millions et 500 millions d'UFC/mL, 5 millions et 400 millions d'UFC/mL, 5 millions et 300 millions d'UFC/mL, 5 millions et 200 millions d'UFC/mL, 5 millions et 150 millions d'UFC/mL, 5 millions et 125 millions d'UFC/mL, 5 millions et 100 millions d'UFC/mL, 5 millions et 75 millions d'UFC/mL, 5 millions et 50 millions d'UFC/mL, 5 et 10 millions d'UFC/mL, 10 millions et 1 milliard d'UFC/mL, 10 millions et 500 millions d'UFC/mL, 10 millions et 400 millions d'UFC/mL, 10 millions et 300 millions d'UFC/mL, 10 millions et 200 millions d'UFC/mL, 10 millions et 150 millions d'UFC/mL, 10 millions et 125 millions d'UFC/mL, 10 millions et 100 millions d'UFC/mL, 10 millions et 75 millions d'UFC/mL, 10 millions et 50 millions d'UFC/mL, 50 millions et 1 milliard d'UFC/mL, 50 millions et 500 millions d'UFC/mL, 50 millions et 400 millions

d'UFC/mL, 50 millions et 300 millions d'UFC/mL, 50 millions et 200 millions d'UFC/mL, 50 millions et 150 millions d'UFC/mL, 50 millions et 125 millions d'UFC/mL, 50 millions et 100 millions d'UFC/mL, 50 millions et 75 millions d'UFC/mL, 100 millions et 1 milliard d'UFC/mL, 100 millions et 500 millions d'UFC/mL, 100 millions et 400 millions d'UFC/mL, 100 millions et 300 millions d'UFC/mL, 100 millions et 200 millions d'UFC/mL, 100 millions et 150 millions d'UFC/mL, 100 millions et 125 millions d'UFC/mL, 125 millions et 1 milliard d'UFC/mL, 125 millions et 500 millions d'UFC/mL, 125 millions et 400 millions d'UFC/mL, 125 millions et 300 millions d'UFC/mL, 125 millions et 200 millions d'UFC/mL, 125 millions et 150 millions d'UFC/mL, 150 millions et 1 milliard d'UFC/mL, 150 millions et 500 millions d'UFC/mL, 150 millions et 400 millions d'UFC/mL, 150 millions et 300 millions d'UFC/mL, 150 millions et 200 millions d'UFC/mL, 200 millions et 1 milliard d'UFC/mL, 200 millions et 500 millions d'UFC/mL, 200 millions et 400 millions d'UFC/mL, 200 et 300 millions d'UFC/mL, 300 millions et 1 milliard d'UFC/mL, 300 millions et 500 millions d'UFC/mL, 300 et 400 millions d'UFC/mL, 400 millions et 1 milliard d'UFC/mL, 400 millions et 500 millions d'UFC/mL, ou 500 millions et 1 milliard d'UFC/mL.

[0039] Si la composition cosmétique selon l'invention est sous forme solide, la quantité de GLB44 définie en Unité Formant Colonies par gramme (UFC/g), est par exemple comprise entre 0,5 million et 1 milliard d'UFC/g, 0,5 million et 500 millions d'UFC/g, 0,5 million et 400 millions d'UFC/g, 0,5 million et 300 millions d'UFC/g, 0.5 million et 200 millions d'UFC/g, 0,5 million et 150 millions d'UFC/g, 0,5 million et 125 millions d'UFC/g, 0,5 million et 100 millions d'UFC/g, 0,5 million et 75 millions d'UFC/g, 0,5 million et 50 millions d'UFC/g, 0,5 million et 10 millions d'UFC/g, 0.5 millions et 5 millions d'UFC/g, 0,5 million et 1 million d'UFC/g, 1 million et 1 milliard d'UFC/g, 1 million et 500 millions d'UFC/g, 1 million et 400 millions d'UFC/g, 1 million et 300 millions d'UFC/g, 1 million et 200 millions d'UFC/g, 1 million et 150 millions d'UFC/g, 1 million et 125 millions d'UFC/g,. 1 million et 100 millions d'UFC/g, 1 million et 75 millions d'UFC/g, 1 million et 50 millions d'UFC/g, 1 million et 10 millions d'UFC/g, 1 millions et 5 millions d'UFC/g, 5 millions et 1 milliard d'UFC/g, 5 millions et 500 millions d'UFC/g, 5 millions et 400 millions d'UFC/g, 5 millions à 300 millions d'UFC/g, 5 millions et 200 millions d'UFC/g, 5 millions et 150 millions d'UFC/g, 5 millions et 125 millions d'UFC/g, 5 millions et 100 millions d'UFC/g, 5 millions et 75 millions d'UFC/g, 5 millions et 50 millions d'UFC/g, 5 millions et 10 millions d'UFC/g, 10 millions et 1 milliard d'UFC/g, 10 millions et 500 millions d'UFC/g, 10 millions et 400 millions d'UFC/g, 10 millions et 300 millions d'UFC/g, 10 millions et 200 millions d'UFC/g, 10 millions et 150 millions d'UFC/g, 10 millions et 125 millions d'UFC/g, 10 millions et 100 millions

d'UFC/g, 10 millions et 75 millions d'UFC/g, 10 millions et 50 millions d'UFC/g, 50 millions et 1 milliard d'UFC/g, 50 millions et 500 millions d'UFC/g, 50 millions et 400 millions d'UFC/g, 50 millions et 300 millions d'UFC/g, 50 millions et 200 millions d'UFC/g, 50 millions et 150 millions d'UFC/g, 50 millions et 125 millions d'UFC/g, 50 millions et 100 millions d'UFC/g, 50 millions et 75 millions d'UFC/g, 100 millions et 1 milliard de CFU/g, 100 millions et 500 millions d'UFC/g, 100 millions et 400 millions d'UFC/g, 100 millions et 300 millions d'UFC/g, 100 millions et 200 millions d'UFC/g, 100 millions et 150 millions d'UFC/g, 100 millions et 125 millions d'UFC/g, 125 millions et 1 milliard d'UFC/g, 125 millions et 500 millions d'UFC/g, 125 millions et 400 millions d'UFC/g, 125 millions et 300 millions d'UFC/g, 125 millions et 200 millions d'UFC/g, 125 millions et 150 millions d'UFC/g, 150 millions et 1 milliard d'UFC/g, 150 millions et 500 millions d'UFC/g, 150 millions et 400 millions d'UFC/g, 150 millions et 300 millions d'UFC/g, 150 millions et 200 millions d'UFC/g, 200 millions et 1 milliard d'UFC/g, 200 millions et 500 millions d'UFC/g, 200 millions et 400 millions d'UFC/g, 200 millions et 300 millions d'UFC/g, 300 millions et 1 milliard d'UFC/g, 300 millions et 500 millions d'UFC/g, 300 millions et 400 millions d'UFC/g, 400 millions et 1 milliard d'UFC/g, 400 millions et 500 millions d'UFC/g, ou 500 millions et 1 milliard d'UFC/g.

[0040] Une composition cosmétique selon l'invention peut ainsi être formulée comme suit :

[Tableaux1]

Ingrédients	%
Jus de *Daucus carota subsp.sativus*	97
souche *Lactobacillus bulgaricus GLB 44* : 1 milliard de CFU/mL	3

[0041] Ces compositions cosmétiques peuvent par exemple constituer des crèmes de nettoyage/démaquillage, de maquillage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes de démaquillage, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes comprenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage.

[0042] La composition selon l'invention peut également consister en une préparation solide constituant des savons ou des pains de nettoyage.

[0043] La composition peut aussi être conditionnée sous forme de composition pour aérosol

comprenant également un agent propulseur sous pression.

[0044] La composition cosmétique selon l'invention peut classiquement contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les anti-oxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeurs et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple varient d'environ 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

[0045] En particulier, la composition cosmétique selon l'invention comprend en outre un conservateur, en particulier, le pentylène glycol, et plus particulièrement 3% de pentylène glycol (% en poids par rapport au poids total de la composition).

[0046] Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol, huile d'abricot), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras (alcool cétylique) et des acides gras (acide stéarique).

[0047] Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol, les esters d'acide gras et de polyol tels que stéarate de glycérol et le tristéarate de sorbitane, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose 63 par la société Gattefosse.

[0048] Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs notamment l'éthanol, l'isopropanol, et le *tert*-butanol.

[0049] Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium, la silice hydrophobe, l'éthylcellulose et le polyéthylène.

[0050] Tel que susmentionné, les inventeurs de la présente invention ont mis en évidence que la composition cosmétique selon l'invention agit sur le microbiome cutané.

[0051] Ainsi, la présente invention concerne également l'utilisation d'une composition cosmétique selon l'invention pour réguler le microbiome cutané.

[0052] Par « réguler », on entend faire varier les quantités de microorganismes à la surface de la peau de manière positive ou négative versus un état basal.

[0053] Par « microbiome cutané », on entend le sens couramment utilisé par un homme du métier i.e. les micro-organismes comme les bactéries, ou les champignons qui vivent à l'intérieur de l'épiderme et à sa surface. On peut citer en particulier *Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas Aeruginosa, Staphylococcus Aureus, Propionibacterium acnes* .

[0054] Les inventeurs de la présente invention ont également mis en évidente que la composition cosmétique selon l'invention permet de réduire l'apparence et/ou la visibilité des pores de la peau.

[0055] Ainsi, la présente invention concerne également l'utilisation d'une composition cosmétique l'invention pour réduire l'apparence et/ou la visibilité des pores de la peau.

[0056] En particulier, la composition cosmétique selon l'invention permet de resserrer les pores et/ou diminuer la taille des pores, et/ou diminuer le nombre de pores visibles.

[0057] Ainsi, la composition cosmétique selon l'invention est utile pour hydrater la peau, améliorer l'éclat du teint de la peau et/ou améliorer la pureté de la peau.

[0058] La présente invention concerne également une méthode cosmétique pour réguler le microbiome cutané, caractérisée en ce que l'on applique sur la peau une composition cosmétique selon l'invention.

[0059] Elle concerne également une méthode cosmétique pour réduire l'apparence et/ou la visibilité des pores de la peau, caractérisée en ce que l'on applique sur la peau une composition cosmétique selon l'invention.

[0060] Les traitements thérapeutiques du corps humain ou animal sont exclus de la portée de l'invention.

[0061] Les figures et exemples suivants illustrent la présente invention sans en limiter la portée.

Figures

[0062] [fig.1]

La Figure 1 présente les résultats du protocole clinique sur le profil des pores mesuré par AEVA-HE. Dans cette figure, l'indication « CCSl » signifie « composition cosmétique selon l'invention ».

[0063] [fig.2]

La Figure 2 présente les résultats du protocole clinique sur la luminosité de la peau mesurée par la méthode CLBT. Dans cette figure, l'indication « CCSL» signifie « composition cosmétique selon l'invention ».

[0064] [fig.3]

La Figure 3 présente les résultats du protocole clinique sur la quantification sur

l'épiderme de Staphylococcus epidermis par qPCR. Dans cette figure, l'indication « CCSl » signifie « composition cosmétique selon l'invention ».

Exemples

[0065] **Exemple 1 : Préparation d'une composition cosmétique selon l'invention**

[0066] Un jus de carottes biologiques fraîches est utilisé (Jus de Daucus carota subsp. Sativus). Le jus est autoclavé.

[0067] Un inoculum de la souche *Lactobacillus bulgaricus GLB 44* est préparé par ensemencement dans le jus de carotte. Les bactéries se développent jusqu'à ce que les conditions de milieu de culture soient modifiées dans une direction stressante : variations dynamique de température, afin que les peptides antimicrobiens soient relargués dans le jus de carotte.

[0068] Les étapes suivantes sont ensuite conduites :

- Activation de l'inoculum maximisé dans le bioréacteur principal ;
- Fermentation de la culture en utilisant à nouveau les variations de température dans des synchronisations spécifiques pour une libération optimale des peptides antimicrobiens ;
- Numération d'un échantillon dans le bioréacteur ;
- Inactivation de la culture bactérienne dans le bioréacteur à haute température ;
- Remplissage de bouteilles stériles à haute température et fermeture des bouteilles.

[0069] Le produit obtenu est filtré sur un filtre de 4-5 microns pour retirer les fibres de carotte.

[0070] 3% de pentylène glycol sont ajoutés à la composition.

[0071] **Exemple 2 : Effet d'une composition cosmétique selon l'invention sur la modulation *in vitro* du microbiome cutané**

[0072] Protocole

[0073] Un test de micro-challenge est réalisé selon la méthode de challenge-test réglementaire (NF EN ISO11930).

[0074] Les échantillons sont préparés en conditions stériles.

[0075] Un contrôle positive est préparée comprenant 0,5% de phenonip ® dans 0,85% de NaCl.

[0076] Le contrôle négatif comprend 0,85% de sérum physiologique (NaCl seul).

[0077] La composition cosmétique selon l'invention préparée selon l'exemple 1 est testée à 1%.

[0078] La composition cosmétique selon l'invention et les contrôles sont répartis dans des plaques à 96 puits (d'une capacité de 2 ml/puits) d'une capacité inférieure à 1,6 ml/puits avec une plaque par souche microbienne.

[0079] La composition cosmétique selon l'invention et les contrôles sont contaminés par les

microorganismes mentionnées dans le tableau 2 ci-dessous, par 1.10^5 à 1.10^6 CFU/mL pour les bactéries, et 1.10^4 à $1.0.10^5$ CFU/mL pour les champignons. Après la contamination, chaque puits d'échantillon est soigneusement mélangé pour assurer une distribution homogène du micro-organisme. Ensuite, chaque plaque est incubée à 22 °C.

[Tableaux2]

Souche microbienne	**Reference ATCC**	**Type**
Escherichia coli	8739	bactérie
Staphylococcus aureus	6538	bactérie
Pseudomonas aeruginosa	9027	bactérie
Candida albicans	10231	levure
Aspergillus brasiliensis	16404	champignon
Staphylococcus epidermidis	12228	bactérie
Staphylococcus hominis	27844	bactérie
Propionobacterium acnes	11827	bactérie
Malassezia furfur	14521	levure
Corynebacterium xerosis	373	bactérie

[0080] Pour toutes les souches, une partie aliquote de chaque échantillon contaminé est collectée et distribuée sous forme de dilutions en série dans des plaques de microtitration en présence du milieu de culture correspondant avec ou sans réactif triphényltétrazolium.

[0081] Les comptages sont effectués après 24 heures et 7 jours, en CFU/mL.

[0082] Résultats

[Tableaux3]

	Inoculum (CFU/mL)	Contrôle négatif(Serum physiologique 0.85%)24H	Contrôle négatif (Serum physiologique 0.85%)7 jours
Candida albicans	1.87E+04	1.00E+04	7.00E+03
Escherichia coli	6.25E+05	1.00E+06	1.00E+04
Staphylococcus aureus	4.12E+05	1.00E+05	1.00E+05
Pseudomonas aeruginosa	3.10E+05	7.00E+05	3.33E+04
Aspergillus brasiliensis	3.75E+04	4.00E+04	6.70E+05
Staphylococcus epidermidis	2.50E+05	1.00E+06	4.00E+05
Staphylococcus hominis	1.87E+05	1.00E+06	7.00E+05
Propionibacterium acnes	1.87E+05	4.00E+04	4.00E+03
Malassezia furfur	1.87E+05	7.00E+04	4.00E+03
Corynebacterium xerosis	1.25E+05	7.00E+04	4.00E+05

[Tableaux4]

	Inoculum (CFU/ml)	Composition cosmétique selon l'invention 1%24H	Composition cosmétique selon l'invention 1%7 jours
Candida albicans	1.87E+04	4.00E+03	6.67E+04
Escherichia coli	6.25E+05	4.00E+05	1.00E+02
Staphylococcus aureus	**4.12E+05**	**6.70E+04**	**3.70E+02**
Pseudomonas aeruginosa	**3.10E+05**	**1.00E+04**	**0.00E+00**
Aspergillus brasiliensis	3.75E+04	4.00E+03	3.70E+03
Staphylococcus epidermidis	**2.50E+05**	**3.40E+03**	**6.70E+01**
Staphylococcus hominis	1.87E+05	1.00E+06	3.34E+04
Propionibacterium acnes	**1.87E+05**	**4.00E+02**	**4.00E+00**
Malassezia furfur	**1.87E+05**	**6.70E+01**	**3.70E+01**
Corynebacterium xerosis	1.25E+05	4.00E+03	3.37E+03

[0083] Tel qu'indiqué dans les tableaux ci-dessus, la composition cosmétique selon l'invention démontre *in vitro* la modulation du microbiome cutané et des souches *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* et *Propionibacterium acnes*.

[0084] La comparaison est faite entre bactéries vivantes et inactivées. Il est démontré que le produit inactivé a tendance à avoir le même niveau de modulation sur les souches ciblées que les bactéries vivantes, démontrant ainsi le rôle clé de la composition selon l'invention dans la modulation du microbiome cutané.

[0085] **Exemple 3 : Effet d'une composition cosmétique selon l'invention sur la réduction de l'apparence et/ou de la visibilité des pores de la peau, associée à une amélioration du *S taphyloco ccus épidermidis***

[0086] Protocole

[0087] Etude en double aveugle.

[0088] 20 volontaires caucasiens âgés de 30 à 35 ans sont inclus dans l'étude. Ces volontaires présentent des pores visibles sur les joues (objectif), une peau terne et un teint inhomogène (déclaratif).

[0089] Le groupe de 20 volontaires se voit appliquer sur la moitié du visage pendant 28 jours, 2 fois par jour, soit un placebo, soit la composition cosmétique selon l'invention à 1% préparée selon l'exemple 1.

[0090] Différents paramètres sont pris en compte.

[0091] *Mesures « MoistureMap » sur les joues (à JO et J28)*

[0092] Le MoistureMap MM 100 est un appareil qui fournit des informations graphiques sur la répartition de l'humidité sur la surface de la peau considérée ainsi comme la microtopographie du tissu.

[0093] Les acquisitions sont effectuées dans une salle à éclairage suspendu à une température contrôlée (température: 21 ± 1,5 °C).

[0094] Le sujet doit respecter une période d'acclimatation de 20 minutes dans une salle climatisée aux mesures basales (température: 21 ± 1,5 ° C).

[0095] Le sujet est à l'arrière, le visage à plat sur le côté.

[0096] Toutes les données sont enregistrées automatiquement sur l'appareil.

[0097] *Luminosité de la peau*

[0098] La luminosité de la peau est mesurée par la méthode CLBT: évaluation par un expert à l'échelle analogique 1 à 10.

[0099] *Profil des pores de la peau*

[0100] Le profil des pores est mesuré par AEVA-HE (numérisation 3D haute résolution, permettant d'évaluer les modifications de relief et les modifications de volume du visage).

[0101] Les mesures sont effectuées à l'aide d'un système de projection (projecteur halogène

2203) couplé à 2 caméras haute résolution (AVT Pike F-505B et AVT Pike F-505C), équipées de 3 objectifs de champ 160 mm (Breuckman, Allemagne - Eotech, France) et associés au logiciel d'acquisition OPTOCAT 2010R2 (Breuckman, Allemagne - Eotech, France).

[0102] Le système AEVA-HE est installé sur un banc motorisé Visio-4D permettant le positionnement et le repositionnement des sujets à différents moments de la mesure et la fiabilité des comparaisons avant/après.

[0103] Les mesures sont effectuées dans une pièce sombre.

[0104] Le sujet doit porter une casquette sur la tête, garder les yeux ouverts et regarder dans un miroir attaché à la structure de la Visio-4D afin de contrôler l'inclinaison de sa tête.

[0105] Une acquisition est effectuée sur chaque joue.

[0106] *Quantification de Staphylococcus epidermis*

[0107] Une quantification sur l'épiderme de *Staphylococcus epidermis* est réalisée par un prélèvement sur un écouvillon par demi-visage (joue), et la quantification est évaluée par qPCR.L'ADN bactérien est extrait et purifié avec une méthode automatisée. Cette méthode permet l'extraction d'ARN et d'ADN bactériens à partir de tampons :

- Equipement: QiaExtrator HT
- Kit: cador® Pathogen 96 Qiacube® HT

[0108] Pour l'amplification de l'ADN bactérien, des amorces et des sondes spécifiques à chaque souche sont utilisées.

[0109] Les échantillons sont stockés à -20 ° C.

[0110] Les résultats sont exprimés en nombre de copies / ml.

[0111] Résultats

[0112] Tel que mentionné en Figure 1, une réduction de la taille des pores de la peau est observée par la technique AEVA-HE. Ces résultats sont confirmés par ceux du MoistureMap (photos non présentées).

[0113] De même, la luminosité de la peau est améliorée (cf. Figure 2).

[0114] Enfin, une augmentation significative de la quantité de *Staphylococcus epidermis* est observée (Figure 3).

[0115] Les tests cliniques démontrent que la composition cosmétique selon l'invention introduite à 1% dans une formulation réduit de manière significative le nombre de pores visibles ainsi que la taille des pores par rapport au placebo après 28 jours. Ces améliorations peuvent être liées à une augmentation significative sur la peau de *Staphylococcus epidermidis*.

Revendications

[Revendication 1] Composition cosmétique comprenant la souche *Lactobacillus bulgaricus GLB 44*, souche déposée selon le Traité de Budapest, le 17 avril 2014, auprès de la National Bank for Industrial Microorganisms and Cells Cultures ((NBIMCC), Sofia, Bulgarie) sous le numéro NBIMCC 8814.

[Revendication 2] Composition cosmétique selon la revendication 1 comprenant en outre un milieu d'origine végétale.

[Revendication 3] Composition cosmétique selon la revendication 1 ou 2, comprenant en outre des peptides antibactériens produits par la souche *Lactobacillus bulgaricus GLB 44*.

[Revendication 4] Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la souche *Lactobacillus bulgaricus GLB 44* est inactivée.

[Revendication 5] Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant entre 95 et 99.9% en poids par rapport au poids total de la composition de milieu d'origine végétale.

[Revendication 6] Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant entre 100 millions et 1 milliard de CFU/g de *Lactobacillus bulgaricus GLB 44*.

[Revendication 7] Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle le milieu d'origine végétale est choisi parmi les jus de fruits, de légumes et de graines, en particulier du jus de carottes.

[Revendication 8] Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes, destinée à être administrée de façon topique.

[Revendication 9] Utilisation d'une composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour réguler le microbiome cutané.

[Revendication 10] Utilisation d'une composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour réduire l'apparence et/ou la visibilité des pores de la peau.

[Revendication 11] Utilisation selon la revendication 10, pour resserrer les pores et/ou diminuer la taille des pores, et/ou diminuer le nombre de pores visibles.

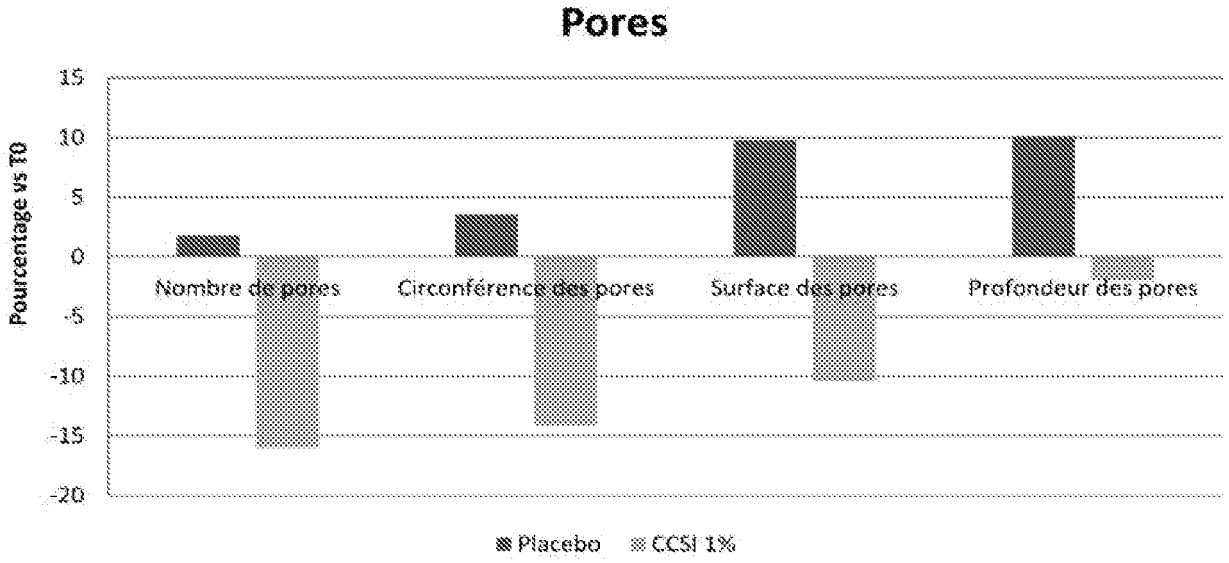
[Revendication 12] Utilisation d'une composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour hydrater la peau, améliorer l'éclat du teint de la peau, et/ou améliorer la pureté de la peau.

[Revendication 13] Méthode cosmétique pour moduler le microbiome cutané, caractérisée en ce que l'on applique sur la peau une composition cosmétique selon

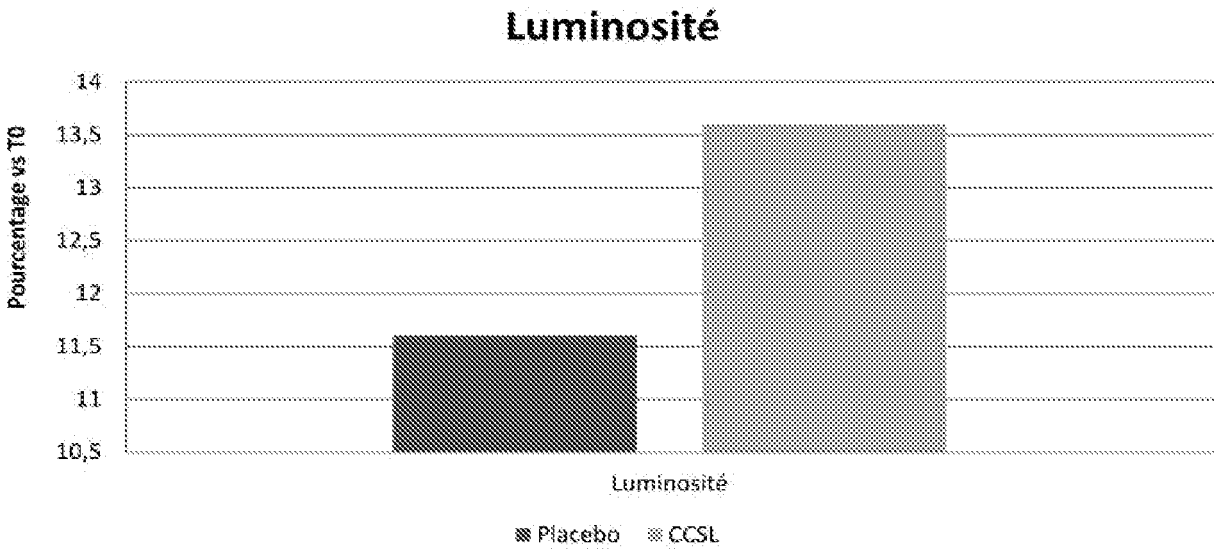
l'une quelconque des revendications 1 à 8.

[Revendication 14] Méthode cosmétique pour réduire l'apparence et/ou la visibilité des pores de la peau, caractérisée en ce que l'on applique sur la peau une composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

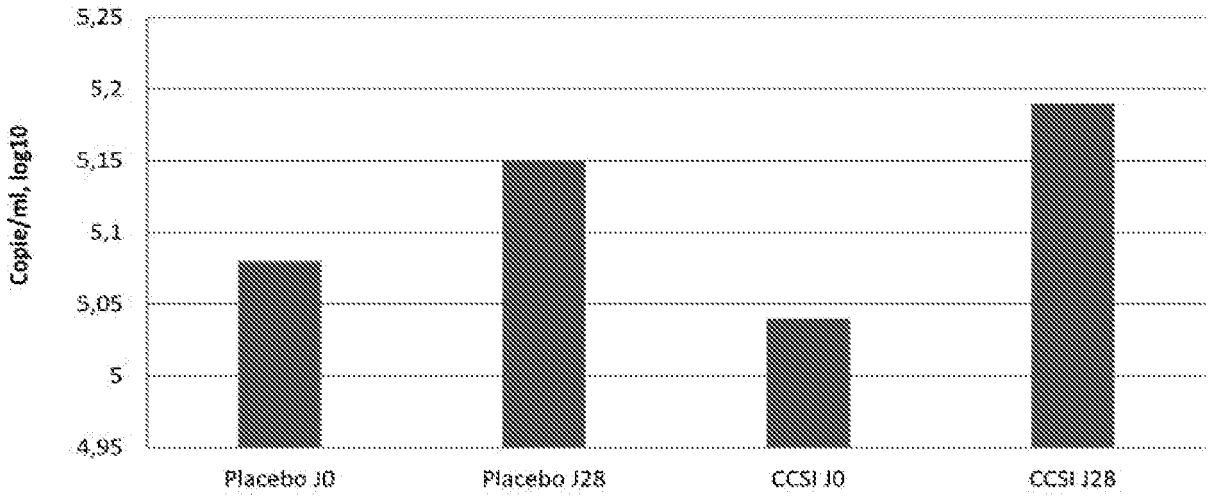
[Fig. 1]


Pores
Pourcentage vs T0
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
Nombre de pores
Circonférence des pores
Surface des pores
Profondeur des pores
Placebo
CCSI 1%

[Fig. 2]


Luminosité
Pourcentage vs T0
14
13,5
13
12,5
12
11,5
11
10,5
Luminosité
Placebo
CCSL

[Fig. 3]


5,25
5,2
5,15
5,1
5,05
5
4,95
Copie/ml, log10
Placebo J0
Placebo J28
CCSI J0
CCSI J28

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national

FA 865168
FR 1903470

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X Y	FR 2 889 057 A1 (OREAL [FR]; NESTEC SA [CH]) 2 février 2007 (2007-02-02) * page 7 - page 15; revendications 1-22 * -----	1-14 1-14	A61K8/99 A61K8/64 A61Q19/08
Y	KR 2016 0129453 A (COLOR PINK R&D [KR]) 9 novembre 2016 (2016-11-09) * alinéa [0013] - alinéa [0020]; revendications 1-4 * -----	1-14	
Y	WO 2018/089368 A1 (ISOTHRIVE LLC [US]) 17 mai 2018 (2018-05-17) * page 17 - page 20; tableau 2 * -----	1-14	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K A61Q

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
6 décembre 2019	Kling, Isabelle

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

.....

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1903470 FA 865168

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 06-12-2019
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2889057 A1	02-02-2007	AU 2006274792 A1	08-02-2007
		BR PI0614478 A2	29-03-2011
		CA 2617255 A1	08-02-2007
		CN 101232867 A	30-07-2008
		EP 1909751 A1	16-04-2008
		FR 2889057 A1	02-02-2007
		JP 2009503042 A	29-01-2009
		US 2009232785 A1	17-09-2009
		US 2012156171 A1	21-06-2012
		WO 2007015027 A1	08-02-2007
KR 20160129453 A	09-11-2016	AUCUN	
WO 2018089368 A1	17-05-2018	EP 3538126 A1	18-09-2019
		WO 2018089368 A1	17-05-2018

EPO FORM P0465