

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA RENOVACIÓN DE LA PIEL

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de la
5 Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/640,440
presentada el 8 de marzo de 2018, intitulada "Compositions
and Methods for Skin Renewal", (Composiciones y Métodos para
Renovación de la Piel). En la medida en que la presente
divulgación entre en conflicto con cualquier solicitud
10 referenciada, sin embargo, se debe dar prioridad a la
presente divulgación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La piel es el órgano más grande del cuerpo
15 humano y la barrera física al entorno. La superficie cutánea
de la piel es colonizada por una población ecológicamente
diversa de microorganismos denominados como el microbioma.
Las comunidades microbianas que colonizan la superficie
cutánea están relacionadas con la salud y las enfermedades
20 humanas.

[0003] El microbioma de la piel puede comprender
generalmente microbios residentes que persisten en la
superficie cutánea, recolonizando después de que se altera la
superficie cutánea, y microbios transitorios que no se
25 establecen permanentemente en la superficie cutánea. Los

microbios residentes y transitorios generalmente no son patogénicos en la piel de un individuo que mantiene una higiene apropiada teniendo una barrera cutánea intacta con función inmune normal.

5 [0004] La enfermedad puede desarrollarse cuando se ve comprometida la barrera física de la piel, el individuo se ve comprometido en su inmunidad, y/o se altera la microbiota. Bajo tales condiciones, los microbios comensales en la superficie cutánea pueden convertirse en patógenos
10 oportunistas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

 [0005] Diferentes modalidades proporcionan composiciones tópicas y métodos para tratar la piel para
15 modular el microbioma de la piel. La aplicación de diferentes modalidades de la composición tópica puede modular el crecimiento de diferentes bacterias comensales en el microbioma de la piel cuando se aplica a la piel, lo cual puede mejorar la función inmune de la piel y/o reducir el
20 envejecimiento prematuro de la piel.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

 [0006] Se puede derivar un entendimiento más completo de la presente tecnología haciendo referencia a la
25 descripción detallada cuando se considera en relación con las

siguientes figuras ilustrativas. En las siguientes figuras, los números de referencia similares se refieren a elementos similares y pasos a lo largo de las figuras.

[0007] Los elementos y pasos en las figuras se
5 ilustran por simplicidad y claridad y no se han representado necesariamente de acuerdo con ninguna secuencia o escala particular. Por ejemplo, los pasos que se pueden llevar a cabo simultáneamente o en diferente orden se ilustran en las Figuras para ayudar a mejorar el entendimiento de las
10 modalidades de la presente tecnología.

[0008] Las figuras descritas son para fines de ilustración solamente y no se pretenden para limitar de ninguna manera el alcance de la presente divulgación. Diferentes aspectos de la presente tecnología se pueden
15 entender de manera más completa a partir de la descripción detallada y las figuras de los dibujos de acompañamiento, en donde:

[0009] La **Figura 1** es un gráfico que ilustra la cinética de la curva de crecimiento de 10^3 CFU/mL de una cepa
20 ejemplar de *S. epidermidis* con concentraciones variables de Caldo de Soja Trypticaseína.

[0010] La **Figura 2** es un gráfico que ilustra la cinética de la curva de crecimiento de 10^5 CFU/mL de una cepa
ejemplar de *S. epidermidis* con concentraciones variables de
25 Caldo de Soja Trypticaseína.

[0011] La **Figura 3** es un gráfico que ilustra la cinética de la curva de crecimiento de una cepa ejemplar de *S. epidermidis* con concentraciones variables de FOS.

[0012] La **Figura 4** es un gráfico que ilustra la
5 cinética de la curva de crecimiento de una cepa ejemplar de *S. epidermidis* con concentraciones variables de ácido protocatecuico.

[0013] La **Figura 5** es un gráfico que ilustra la cinética de la curva de crecimiento de una cepa ejemplar de
10 *S. epidermidis* con concentraciones variables de extracto de arándano.

[0014] La **Figura 6** es un gráfico que ilustra la cinética de la curva de crecimiento con base en la densidad óptica de una cepa ejemplar de *S. epidermidis* con diferentes
15 modalidades de una composición tópica.

[0015] La **Figura 7** es un gráfico que ilustra la cinética de la curva de crecimiento basada en Log CFU/mL de una cepa ejemplar de *S. epidermidis* con diferentes modalidades de una composición tópica.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0016] La presente tecnología se puede describir en este documento en términos de componentes de bloque funcional y diferentes pasos de procesamiento. Tales bloques
25 funcionales se pueden realizar por medio de cualquier número

de componentes configurados para llevar a cabo las funciones especificadas y lograr los diferentes resultados. Por ejemplo, la presente tecnología puede emplear diferentes tipos de composiciones tópicas para su uso en la piel. 5 Adicionalmente, la presente tecnología se puede practicar conjuntamente con cualquier método para formular composiciones tópicas y/o cualquier sistema o dispositivo para aplicar composiciones tópicas a la piel y el sistema descrito es simplemente una aplicación ejemplar para la 10 tecnología.

[0017] Las formulaciones y métodos para producir una composición tópica de acuerdo con diferentes aspectos de la presente tecnología pueden comprender una composición moduladora del microbioma de la piel. La composición 15 moduladora del microbioma de la piel puede ser una composición tópica para aplicación a una superficie cutánea de la piel que puede modificar el crecimiento de bacterias comensales del microbioma de la piel. En diferentes modalidades, la composición moduladora del microbioma de la 20 piel puede comprender ingredientes activos que pueden mantener y/o estimular el crecimiento de bacterias benéficas en el microbioma de la piel. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición moduladora del microbioma de la piel puede promover el crecimiento de las bacterias 25 comensales *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*).

[0018] La colonización de *S. epidermidis* en el microbioma de la piel puede afectar la función inmune de la piel y/o reducir el envejecimiento prematuro de la piel. *S. epidermidis* promueve la restauración de una piel saludable, en parte, al prevenir la colonización del microbioma de la piel con microbios patogénicos. *S. epidermidis* también ha demostrado que influye en la inmunidad del huésped al aumentar la inmunidad del huésped contra *S. aureus*, activando la inmunidad mediada por mastocitos, sufriendo las reacciones inflamatorias descontroladas durante la curación de las heridas, induciendo la producción de monofosfato de adenosina (AMP, Adenosine Monophosphate) de la piel, y estimulando la maduración cutánea de las células T. En consecuencia, *S. epidermidis* puede trabajar en cooperación con el sistema de defensa del huésped y AMPs endógenos para proteger la piel. Por otra parte, el microbioma puede representar un tipo de filtro para el entorno ya que la mayoría de agentes en contacto con y/o que penetran a través de la piel también están en contacto con la microbiota.

[0019] Diferentes modalidades de la composición moduladora del microbioma de la piel aplicada a la piel pueden aumentar la colonización de *S. epidermidis* en la piel, que resulta en proteger la piel del envejecimiento prematuro y reduce los signos del envejecimiento tales como la reducción de la hiperpigmentación, arrugas, e inflamación y

mejora la capacidad de adaptación de la piel. La composición moduladora del microbioma de la piel también puede proteger la piel del daño oxidativo del entorno. El daño oxidativo de la irradiación ultravioleta del sol y la contaminación del
5 aire pueden provocar efectos perjudiciales en la piel humana, incluyendo quemaduras de sol, inmunosupresión, y envejecimiento prematuro, tal como fotoenvejecimiento, que puede caracterizarse en parte por arrugas, pigmentación alterada, y pérdida del tono de la piel.

10 [0020] Diferentes modalidades de la composición tópica pueden comprender una combinación adecuada de polifenoles vegetales, antioxidantes, ácidos fenólicos y/o metabolitos, y/o pro bióticos. En una modalidad ejemplar, la composición moduladora del microbioma de la piel puede
15 comprender oligofructosa, un extracto de arándano, y/o un ácido fenólico. En algunas modalidades, se puede mezclar una variedad de aditivos con la composición moduladora del microbioma de la piel. Se pueden agregar aditivos para proporcionar cualquier propiedad física deseada a la
20 composición tópica que comprende la composición moduladora del microbioma de la piel, tal como modificar la viscosidad, el pH, la untabilidad, la resistencia al agua. Por ejemplo, los aditivos pueden comprender cualquier hidratante, protector solar, emoliente, emulsionante, colorante,
25 fragancia adecuados.

[0021] Diferentes modalidades ejemplares de la composición moduladora del microbioma de la piel pueden comprender un prebiótico. El prebiótico puede comprender cualquier prebiótico o combinación de prebióticos adecuados para aplicación tópica a la piel que favorezca el crecimiento de *S. epidermidis*. En diferentes modalidades, el prebiótico puede comprender fructooligosacáridos (FOS, Fructooligosaccharides), oligofructosa, oligosacáridos, galactooligosacáridos (GOS, Galacto-Oligosaccharides), inulina, xilooligosacáridos (XOS, Xylo-Oligosacchrides), arabinoxilano-oligosacáridos (AXOS, Arabinoxylan-Oligosacchrides), isomaltooligosacáridos (IMOS, Isomalto-Oligosacchrides), gluco-oligosacáridos, oligosacáridos de la soja, pirodextrina, lactosacarosa, polidextrosa, lactulosa, rafinos, lactitol, xilano, gentiobiosa, y/o pululano.

[0022] En algunas modalidades, el prebiótico de la composición moduladora del microbioma de la piel puede comprender una oligofructosa. La oligofructosa (también llamada fructooligosacárido o FOS) es un carbohidrato que consiste en oligosacáridos compuestos de unidades de fructosa enlazados conjuntamente por medio de enlaces β -(2,1). Parte de las cadenas de fructosa están terminadas por una unidad de glucosa. Por ejemplo, el grado de polimerización puede oscilar entre dos y ocho unidades de fructosa y glucosa. En una modalidad ejemplar, el FOS se puede producir por medio de

la hidrólisis enzimática parcial de la inulina de achicoria. Además de aumentar el crecimiento de *S. epidermidis*, FOS también puede actuar como un humectante y/o hidratante en la piel.

5 [0023] En un estudio de selección, se investigó el efecto de xilooligosacáridos (XOS), xilano, galactooligosacáridos (GOS), fructooligosacáridos (FOS), polidextrosa (PDX), lactitol, gentiobiose, y pullulano en el crecimiento de *S. epidermidis* en cultivos puros *in vitro*. FOS
10 fue el único prebiótico en la selección que estimuló el crecimiento de *S. epidermidis*, demostrando que no todos los prebióticos promueven el crecimiento de *S. epidermidis*.

 [0024] Diferentes modalidades ejemplares de la composición moduladora del microbioma de la piel pueden
15 comprender polifenoles tales como proantocianidinas (también conocidos como procianidinas). Por ejemplo, las proantocianidinas pueden comprender catequina, epicatequina, procianidina A1, procianidina 2, procianidina B, procianidina C1, procianidina 2, proantocianidina tipo A, proantocianidina
20 tipo B, proantocianidinas oligoméricas (OPC, Oligomeric Proanthocyanidins), y/u otros flavonoides oligoméricos. Diferentes modalidades de las proantocianidinas se pueden encontrar en plantas tales como corteza de pino marítimo y la mayoría de las demás especies de pino, canela, arándano, cáscaras de cacahuate, manzana, arándano, aronia, granos de
25

cacao, semilla de uva, piel de uva (procianidinas y prodelfinidinas) y vinos tintos, arándano, grosella negra, espino, rosa mosqueta, espino marino, té verde, té negro y otras plantas y frutas.

5 [0025] En algunas modalidades, las proantocianidinas en la composición moduladora del microbioma de la piel pueden comprender un extracto de arándano. El extracto de arándano puede comprender un extracto de fruto de arándano utilizando cualquier solvente adecuado tal como el agua. En algunas
10 modalidades, el extracto de arándano puede comprender además cualquier regulador de acidez adecuado, tal como hidróxido de magnesio para absorber la humedad, y/o cualquier agente antiaglomerante, tal como un portador de fosfato tricálcico. En una modalidad, el extracto de arándano puede ser
15 aproximadamente un 15% en peso proantocianidinas.

 [0026] Diferentes modalidades ejemplares de la composición moduladora del microbioma de la piel pueden comprender un ácido fenólico. El ácido fenólico puede exhibir actividad antibacteriana, antiinflamatoria, antiviral, y/o
20 antienvejecimiento. En diferentes modalidades, el ácido fenólico puede comprender ácido protocatecuico (PCA, Protocatechuic Acid), ácido 3,4-dihidroxi benzoico, ácido *p*-hidroxibenzoico, ácido gálico, ácido vainíllico, ácido sirínico, ácido *o*-cumárico, ácido *m*-cumárico, ácido *p*-cumárico,
25 cumárico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido sinapínico,

ácido clorogénico y/o ácido elágico.

[0027] En algunas modalidades, el ácido fenólico puede comprender PCA. El PCA es ácido 3,4-dihidroxi-benzoico encontrado en muchas plantas comestibles y medicinales. En
5 una modalidad, el PCA y el extracto de arándano pueden exhibir actividad anti-película biológica contra *S. aureus* pero no *S. epidermidis*.

[0028] Se estudió el efecto de diferentes modalidades de la composición moduladora del microbioma de la piel en una
10 cepa de *S. epidermidis*. Haciendo referencia a las **Figuras 1** y **2**, se aisló una cepa de *S. epidermidis* de la piel facial de un sujeto humano. Se evaluó el efecto de diferentes concentraciones de medio de crecimiento de Caldo de Soja Tripticaseína (medio de TSB) para optimizar las condiciones
15 de crecimiento de la cepa aislada de *S. epidermidis*. La **Figura 1** ilustra la cinética de la curva de crecimiento de un inóculo inicial de 1×10^3 unidades formadoras de colonia por mililitro (CFU/mL) de *S. epidermidis* en medio de TSB. La **Figura 2** ilustra la cinética de la curva de crecimiento de un
20 inóculo inicial de 1×10^5 CFU/mL de *S. epidermidis* en medio de TSB. En ambas concentraciones de inóculo inicial, un tercio de concentración de medio de TSB soporto mínimamente el crecimiento de *S. epidermidis*. En consecuencia, se utilizó un tercio de concentración de medio de TSB en los estudios
25 mostrados en las **Figuras 3 a 7**.

[0029] Haciendo referencia a las **Figuras 3 a 5**, se evaluó el efecto del extracto de arándano, FOS, y PCA por separado en cuanto a su efecto en el crecimiento de cultivos de suspensión de *S. epidermidis*. Se midió la densidad óptica de los cultivos de *S. epidermidis* cada hora por 24 horas. Específicamente, se evaluaron los efectos de los siguientes ingredientes:

1. Extracto de arándano: Arándano CE15 PE 15% de proantocianidinas BL-DMAC, Naturex
2. FOS: Orafti®P95, Oligofructosa, Beneo
3. PCA: Ácido protocatecuico, Cayman Chemicals

[0030] Haciendo referencia a la **Figura 3**, las concentraciones de FOS en miligramo por mililitro (mg/mL) de un tercio de concentración de medio de TSB que se evaluaron en cuanto al crecimiento de *S. epidermidis* fueron: 20, 10, 5, 2.5, 1.2, 0.6, 0.3, 0.15, 0.07, 0.03 y 0.01 mg/mL. Las concentraciones de 10 a 20 mg/mL de FOS resultaron en un crecimiento significativamente mayor de *S. epidermidis*.

[0031] Haciendo referencia a la **Figura 4**, las concentraciones de PCA en mg/mL de un tercio de concentración de medio de TSB que se evaluaron en cuanto al crecimiento de *S. epidermidis* fueron: 5, 2.5, 1.2, 0.6, 0.3, 0.15, 0.07, 0.03, 0.01, 0.005 y 0.002 mg/mL. El PCA de 0.6 mg/mL mostró un crecimiento similar de *S. epidermidis* al medio de TSB de control

[0032] Haciendo referencia a la **Figura 5**, las concentraciones de extracto de arándano en mg/mL de un tercio de concentración de medio de TSB que se evaluaron en cuanto al crecimiento de *S. epidermidis* fueron: 0.25, 0.12, 0.06, 0.015, 0.007, 0.003, 0.001, 0.0005, 0.0002 y 0.0001 mg/mL. En comparación con el medio de TSB de control, hubo inhibición dependiente de la dosis de crecimiento de *S. epidermidis* en la presencia del extracto de arándano.

[0033] Haciendo referencia a las **Figuras 6 y 7**, se evaluaron diferentes modalidades de la composición moduladora del microbioma de la piel que comprenden diferentes concentraciones de PCA, FOS, y extracto de arándano. Las diferentes modalidades de la composición moduladora del microbioma de la piel se presentan en la Tabla 1 como formulaciones 1 a 8:

[0034] Tabla 1:

Formulación No.	PCA (mg/mL)	Extracto de arándano	FOS (mg/mL)	CFU/mL Log 10 a las 24 Hr	% de aumento de crecimiento a las 24 horas cuando se compara con el medio de TSB de control
1	0.3	0.0001	10	410000000	Sin aumento significativo
2	0.6	0.0001	10	1240000000	148%
3	0.3	0.0001	25	720000000	44%
4	0.3	0	25	140000000	Sin aumento significativo
5	0.3	0	0	690000000	38%
6	0	0	25	610000000	22%
7	0	0	10	870000000	74%
8	0.6	0	0	830000000	66%
9				500000000	
10				550000000	

Haciendo referencia a la **Figura 6**, con base en la densidad óptica de los cultivos a las 16 horas después de la inoculación, las formulaciones 2, 6, 7, y 8 aumentaron significativamente el crecimiento de *S. epidermidis* en un 86%, 87%, 84%, 89%, respectivamente, en comparación con el medio de TSB de control. Se midió el cambio en CFU/mL de crecimiento de *S. epidermidis* en la presencia de cada una de las formulaciones 1 a 8 después de las 24 horas de incubación, como se muestra en la Tabla 2. En comparación con el medio de TSB de control, el aumento en CFU/mL fue el más alto con la formulación 2 con un aumento del 148% en el crecimiento después de 24 horas de incubación. En comparación con el medio de TSB de control, el aumento del porcentaje de crecimiento a las 24 horas con las formulaciones 6, 7, y 8 fue del 22%, 74%, y 66%, respectivamente.

[0035] Tabla 2:

Formulación No.	CFU/mL	LOG10
1	4.1×10^8	8.6
2	1.24×10^9	9.1
3	7.2×10^8	8.9
4	1.4×10^8	8.1
5	6.9×10^8	8.8
6	6.1×10^8	8.8
7	8.7×10^8	8.9
8	8.3×10^8	8.3
PBS	0	0.0
PBS + Glucosa	0	0.0
TSB	5.0×10^8	8.7
TSB + Glucosa	5.0×10^9	8.7

[0036] Como lo soportan los resultados de las Figuras 6 y 7 y la Tabla 2, una modalidad de la composición moduladora del microbioma de la piel que puede promover el crecimiento *in vitro* del microbio benéfico *S. epidermidis* puede comprender aproximadamente 0.0001 mg/mL de extracto de arándano, 10 mg/mL de FOS, y 0.6 mg/mL de PCA. Esta modalidad mostró un aumento de crecimiento *in vitro* de *S. epidermidis* en CFU/mL en un 177%, 148%, y 55.5% a las 16, 24, y 48 horas después del tratamiento, respectivamente, en comparación con el control de TSB. Adicionalmente, diferentes modalidades de la composición moduladora del microbioma de la piel pueden comprender aproximadamente 0.3-0.6 mg/mL de PCA, 0.0001 mg/mL de extracto de arándano, y 10-25 mg/mL de FOS.

[0037] Diferentes modalidades de la composición tópica que comprende la composición moduladora del microbioma de la piel pueden comprender diferentes aditivos. Por ejemplo, los aditivos pueden comprender fragancia, antioxidantes, emolientes, protectores solares, aclaradores de la piel, reductores de poros, exfoliantes, ácidos para reducir la hiperpigmentación, y/o emulsionantes para reducir la pegajosidad. En una modalidad, la composición tópica puede comprender la composición moduladora del microbioma de la piel y comprender además un ingrediente tal como β -glucano para inhibir el crecimiento de bacterias patogénicos incluyendo *Staphylococcus aureus*.

[0038] En algunas modalidades, la composición tópica puede comprender la composición moduladora del microbioma de la piel junto con diferentes aditivos que promueven la reafirmación de la piel. Algunas modalidades de la
5 composición reafirmante de la piel pueden comprender la composición moduladora del microbioma de la piel y aditivos tales como argerlina, ceramidas para hidratar, ácido hialurónico, niacinamida B3 para aclarar la piel, y/o extracto de flor de trébol rojo para reducir el tamaño de los
10 poros.

[0039] En otra modalidad, la composición tópica puede comprender la composición moduladora del microbioma de la piel junto con diferentes aditivos que promueven la exfoliación de la piel. Algunas modalidades de la composición
15 de exfoliación de la piel pueden comprender la composición moduladora del microbioma de la piel y aditivos tales como retinol, ácido azelaico para reducir la hiperpigmentación, ácido láctico, Matrixyl, y/o hibisco nigeriano.

[0040] Antioxidantes adecuados pueden incluir, pero
20 no están limitados a, ácido ascórbico y sus sales, palmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, anoxómero, N-acetilcisteína, isotiocianato de bencilo, ácido m-aminobenzoico, ácido o-aminobenzoico, ácido p-aminobenzoico (PABA, P-Aminobenzoic Acid), hidroxianisol butilado (BHA,
25 Butylated Hydroxyanisole), hidroxitolueno butilado (BHT,

Butylated Hydroxytoluene), ácido cafeico, cantaxantina, alfa-caroteno, beta-caroteno, ácido beta-apo-carotenoico, carnosol, carvacrol, catequinas, galato de cetilo, ácido clorogénico, ácido cítrico y sus sales, extracto de clavo,

5 extracto de granos de café, ácido p-cumárico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, N,N'-difenil-p-fenilendiamina (DPPD, Diphenyl-P-Phenylenediamine), tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de diestearilo, 2,6-di-terc-butilfenol, galato de dodecilo, ácido edético, ácido elágico, ácido

10 eritórbico, eritorbato de sodio, esculetina, esculina, 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina, galato de etilo, etil maltol, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, Ethylenediaminetetraacetic Acid), extracto de eucalipto, eugenol, ácido ferúlico, flavonoides (por ejemplo, catequina,

15 epicatequina, galato de epicatequina, epigalocatequina (EGC, Epigallocatechin), galato de epigalocatequina (EGCG, Epigallocatechin Gallate), polifenol epigalocatequina-3-galato), flavonas (por ejemplo, apigenina, crisina, luteolina), flavonoles (por ejemplo, datiscetina, miricetina,

20 daemfero), flavanonas, fraxetina, ácido fumárico, ácido gálico, extracto de genciana, ácido glucónico, glicina, goma de guayaco, hesperetina, ácido alfa-hidroxibencilfosfínico, ácido hidroxicinámico, ácido hidroxiglutárico, hidroquinona, ácido N-hidroxisuccínico, hidroxitrirosol, hidroxiiurea,

25 extracto de salvado de arroz, ácido láctico y sus sales,

lecitina, citrato de lecitina; ácido R-alfa-lipoico, luteína,
 licopeno, ácido málico, maltol, 5-metoxitriptamina, galato de
 metilo, citrato de monoglicérido; citrato de monoisopropilo;
 morina, beta-naftoflavona, ácido nordihidroguaiarético (NDGA,
 5 Nordihydroguaiaretic Acid), galato de octilo, ácido oxálico,
 citrato de palmitilo, fenotiazina, fosfatidilcolina, ácido
 fosfórico, fosfatos, ácido fítico, fitilubicromel, extracto
 de pimienta, galato de propilo, polifosfatos, quercetina,
 trans-resveratrol, extracto de romero, ácido rosmarínico,
 10 extracto de salvia, sesamol, silimarina, ácido sinápico,
 ácido succínico, citrato de estearilo, ácido siríngico, ácido
 tartárico, timol, tocoferoles (es decir, alfa-, beta-, gamma-
 y delta-tocoferol), tocotrienoles (es decir, alfa-, beta-,
 gamma- y delta-tocotrienoles), tirosol, ácido vanílico, 2,6-
 15 di-terc-butil-4-hidroximetilfenol (es decir, Ionox 100), 2,4-
 (tris-3',5'-bi-terc-butil-4'-hidroxibenzil)-mesitileno (es
 decir, Ionox 330), 2,4,5-trihidroxibutirofenona, ubiquinona,
 terbutil hidroquinona (TBHQ, Tertiary Butyl Hydroquinone),
 ácido tioldipropiónico, trihidroxibutirofenona, triptamina,
 20 tiramina, ácido úrico, vitamina K y derivados, vitamina Q10,
 aceite de germen de trigo, zeaxantina, o combinaciones de los
 mismos. Alguien experimentado en la materia apreciará que los
 antioxidantes incorporados en la composición (incluyendo
 aquellos enlistados en este documento) abarcan todas las
 25 formas potenciales de sal y éster de los antioxidantes además

de las formas puras del compuesto. En algunas modalidades, el antioxidante puede comprender un compuesto de vitamina E tal como acetato de tocoferol, linoleato de tocoferol, nicotinato de tocoferol, succinato de tocoferol, ascorbil fosfato de tocoferol, dioleil tocoferol metilsilanol, tocofersolano, y linoleato/oleato de tocoferol. En una modalidad, en el aceite de vitamina E se incluyen trazas de aceite de cártamo y otros aceites. En otra modalidad, la fórmula de vitamina E comprende además la mayor cantidad de aceite de semilla de girasol seguido por aceite de semilla de cártamo, acetato de tocoferilo, aceite de salvado de arroz, aceite de almendras, aceite de albaricoque, aceite de germen de trigo y lecitina.

[0041] Diferentes modalidades ejemplares de una composición tópica que comprende la composición moduladora del microbioma de la piel pueden comprender agua, glicerina, estearato de glicerilo se, dimeticona, dicaprilato de isosorbida, escualano, niacinamida, agua de flor de magnolia glauca, isopentildiol, acetil hexapéptido-8, ácido hialurónico, silanotriol, dimeticonol, extracto de flor de Trifolium Pratense (trébol), ascorbato de tetrahexildecilo, alcohol behenílico, lisolecitina, goma de esclerocio, goma xantana, pululano, sílice, etoxidiglicol, butilenglicol, acetil tetrapéptido-5, fenoxietanol, etilhexilglicerina, ácido poliláctico, oligosacáridos de la raíz del Cichorium Intybus (Chicory), oxicloruro de bismuto, hidroxiestearato de

etilhexilo, pantenol, glicosfingolípidos, glicolípidos, hialuronato de sodio, aceite de semilla de *Ricinus Communis* (ricino), aceite de ricino hidrogenado, acetato de tocoferilo, ácido cítrico, triglicérido caprílico/cáprico, 5 aceite de flor de *Anthemis Nobilis*, aceite de *Jasminum Officinale* (jazmín), aceite de *Lavandula Angustifolia* (lavanda), aceite de hoja de *Origanum Majorana*, aceite de *Santalum Album* (sándalo), extracto de fruto de *Vanilla Planifolia*, aceite de flor de *Cananga Odorata*, Bisabolol, 10 fitato de sodio, aceite de semilla de *Rubus Fruticosus* (mora), ácido 3,4-dihidroxibenzoico, carboximetil beta-glucano de magnesio, extracto de *Haematococcus Pluvialis*, y extracto de fruto de *Vaccinium Macrocarpon* (arándano).

[0042] Diferentes modalidades ejemplares de una 15 composición tópica que comprende la composición moduladora del microbioma de la piel pueden comprender azeloil diglicinato de potasio, dicaprilil éter, triglicérido caprílico/cáprico, glicerina, dicaprilato de isosorbida, monoestearato de glicerilo, *Butyrospermum Parkii* (manteca de 20 karité), ácido fítico, agua de flor de *Rosa Damascena*, alcohol cetílico, diestearato de glicerilo, Steareth 21, isosorbida de dimetilo, retinoato de hidroxipinacolona, extracto de fruto de *Vaccinium Macrocarpon* (arándano), oligosacáridos de raíz de *Cichorium Intybus* (achicoria), 25 lisolecitina, goma de esclerocio, goma xantana, pululano,

sílice, hidroxipropil ciclodextrina, palmitoil tripéptido-38, ácido láctico, etoxidiglicol, escualano, fenoxietanol, etilhexilglicerina, dimeticona, oxicloruro de bismuto, hidroxiestearato de etilhexilo, bakuchiol, extracto de flor
5 de Hibiscus Sabdariffa, hialuronato de sodio, aceite de semilla de Ricinus Communis (ricino), aceite de ricino hidrogenado, hidróxido de sodio, aceite de semilla de Rosa Rubiginosa, aceite de flor de Rosa Damascena, alantoína, tocotrienoles (Tocomina), tocoferol, aceite de Elaeis
10 Guineensis (palma), fitato de sodio, aceite de semilla de Brassica Oleracea Italica (brócoli), extracto de fruto de Myrciaria Dubia, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, y carboximetil beta-glucano de magnesio.

[0043] Diferentes modalidades de la composición
15 moduladora del microbioma de la piel o la composición tópica que comprende la composición moduladora del microbioma de la piel se pueden implementar en cualquier medio tópico de administración formulado para administración a la piel. En algunas modalidades, el medio tópico de administración puede
20 facilitar la administración transdérmica de la composición tópica. En diferentes modalidades, el medio tópico de administración puede comprender uno o más de un gel, exfoliante, jabón, aceite, suero, protector solar, ungüento, crema, loción, solución, aerosol, espuma, tónico,
25 acondicionador, champú, y similares.

[0044] Diferentes modalidades de la composición moduladora del microbioma de la piel se pueden implementar en un método para modular el crecimiento de al menos una bacteria comensal en la piel de un animal, el método
5 comprende aplicar una cantidad efectiva de una composición tópica a la piel del animal, en donde la composición tópica comprende: un prebiótico; un polifenol; y un ácido fenólico; en donde la composición tópica se implementa en el medio tópico de administración formulado para provocar la
10 administración transdérmica de la composición tópica a la piel del animal.

[0045] En la descripción anterior, se ha descrito tecnología con referencia a modalidades ejemplares específicas. Sin embargo, se pueden hacer diferentes
15 modificaciones y cambios, sin apartarse del alcance de la presente tecnología como se establece. La descripción se debe considerar de una manera ilustrativa, en lugar de una restrictiva, y se pretende que todas de tales modificaciones se incluyan dentro del alcance de la presente tecnología. En
20 consecuencia, el alcance de la tecnología se debe determinar por medio de modalidades genéricas descritas y sus equivalentes legales en lugar de simplemente por medio de los ejemplos específicos descritos anteriormente. Por ejemplo, los pasos mencionados en cualquier modalidad de método o
25 proceso se pueden ejecutar en cualquier orden apropiado y no

se limitan al orden explícito presentado en los ejemplos
específicos. Adicionalmente, los componentes y/o elementos
mencionados en cualquier modalidad de sistema se pueden
combinar en una variedad de permutaciones para producir
5 sustancialmente el mismo resultado que la presente tecnología
y en consecuencia no se limitan a la configuración específica
mencionada en los ejemplos específicos.

[0046] Anteriormente se han descrito beneficios,
otras ventajas y soluciones a problemas con respecto a
10 modalidades particulares. Cualquier beneficio, ventaja,
solución a problemas o cualquier elemento que pueda provocar
que ocurra cualquier beneficio, ventaja o solución particular
o que se vuelva más marcado, sin embargo, no se debe
interpretar como una característica o componente crítico,
15 requerido o esencial.

[0047] Los términos "comprende", "que comprende", o
cualquier variación de los mismos, se pretenden para hacer
referencia a una inclusión no exclusiva, tal que un proceso,
método, artículo, composición o aparato que comprende una
20 lista de elementos no incluya solamente esos elementos
mencionados, sino que también pueda incluir otros elementos
no enlistados expresamente o inherentes a tal proceso,
método, artículo, composición o aparato. Otras combinaciones
y/o modificaciones de las estructuras, acomodos,
25 aplicaciones, proporciones, elementos, materiales o

componentes descritos anteriormente utilizados en la práctica de la presente tecnología, además de aquellos no mencionados específicamente, se pueden variar o adaptar particularmente de otra manera a entornos, especificaciones de fabricación, 5 parámetros de diseño u otros requisitos operativos específicos sin apartarse de los principios generales de los mismos.

[0048] La presente tecnología se ha descrito anteriormente con referencia a una modalidad ejemplar. Sin 10 embargo, se pueden hacer cambios y modificaciones a la modalidad ejemplar sin apartarse del alcance de la presente tecnología. Se pretende que estos y otros cambios o modificaciones se incluyan dentro del alcance de la presente tecnología.

FIG. 1

Cinética de la curva de crecimiento de 10^3 CFU/mL de *S. epidermidis* NIHLM040

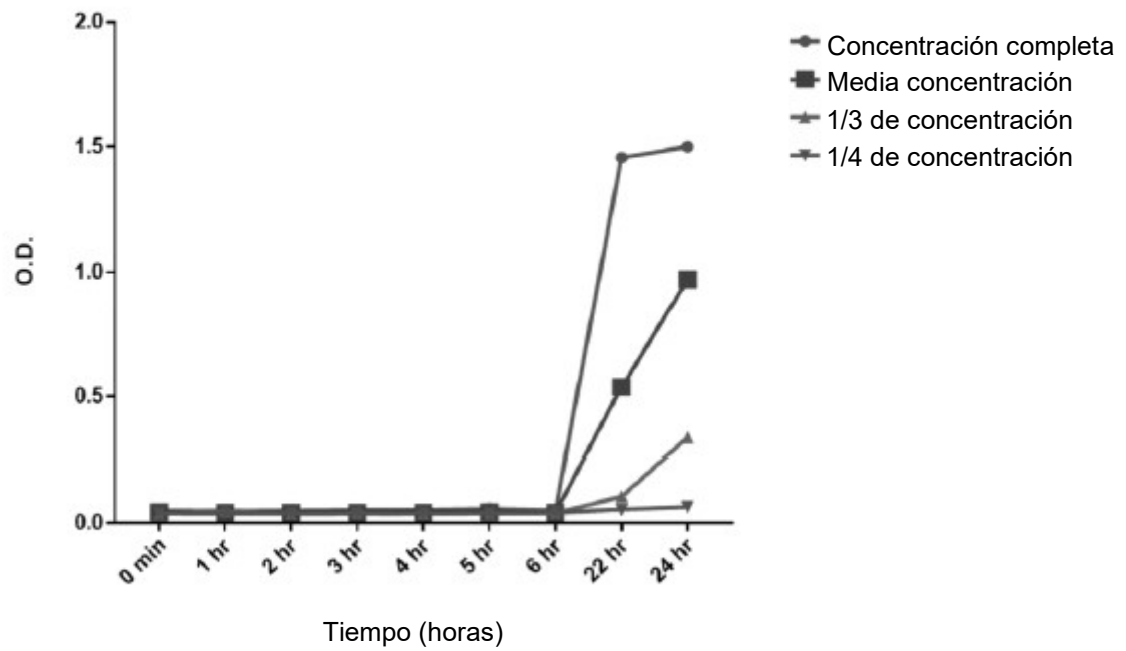


FIG. 2

Cinética de la curva de crecimiento de 10^5 CFU/mL de *S. epidermidis* NIHLM040

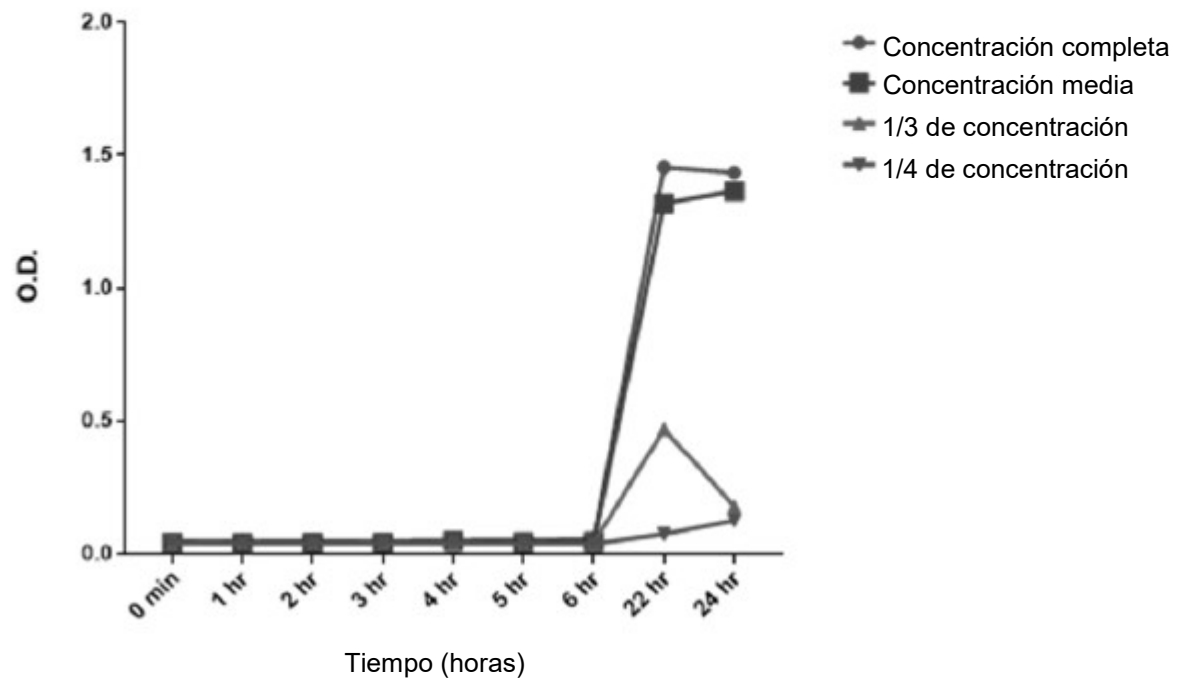


FIG. 3

Cinética de la curva de crecimiento de *S. epidermidis* NIHLM040 con diferentes concentraciones de FOS (1/3 de concentración de TSB)

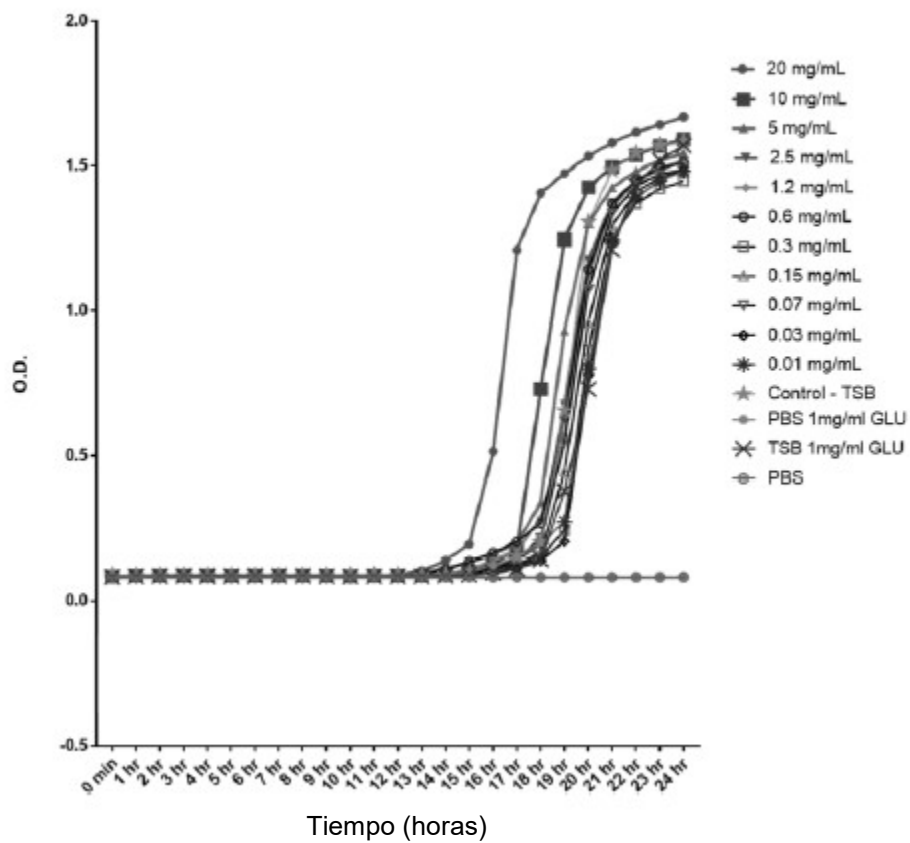


FIG. 4

Cinética de la curva de crecimiento de *S. epidermidis* NIHLM040 con diferentes concentraciones de ácido protocatecuico (1/3 de concentración de TSB)

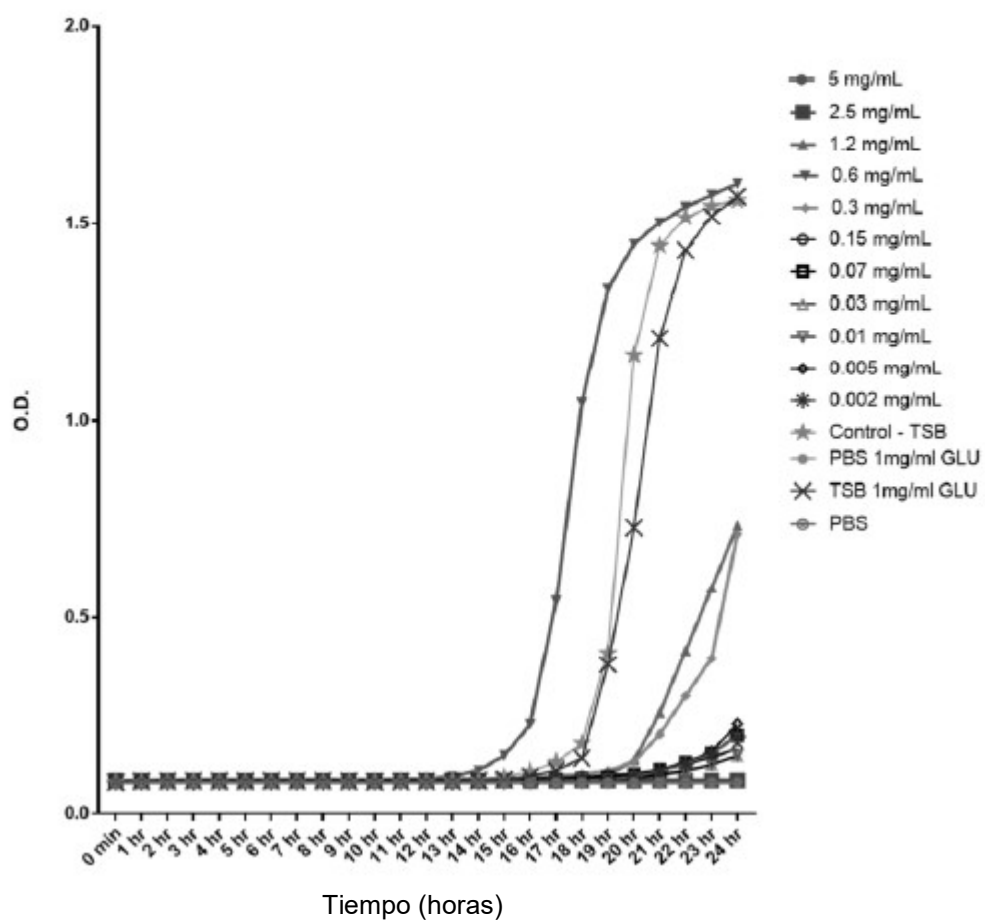


FIG. 5

Cinética de la curva de crecimiento de *S. epidermidis* NIHLM040 con diferentes concentraciones de arándano (1/3 de concentración de TSB)

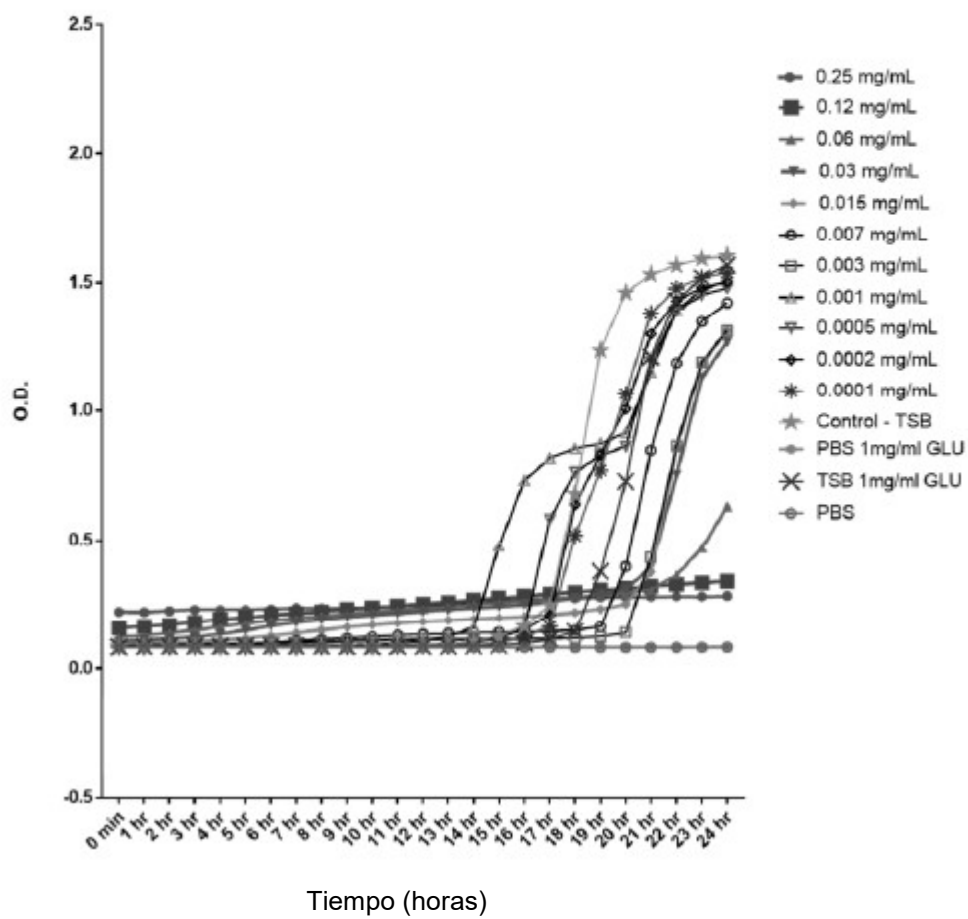


FIG. 6

Fase III: Cinética de la curva de crecimiento de *S. epidermidis* NIHLM040
con diferentes formulaciones (1/3 de concentración de TSB)
T = 48 hr

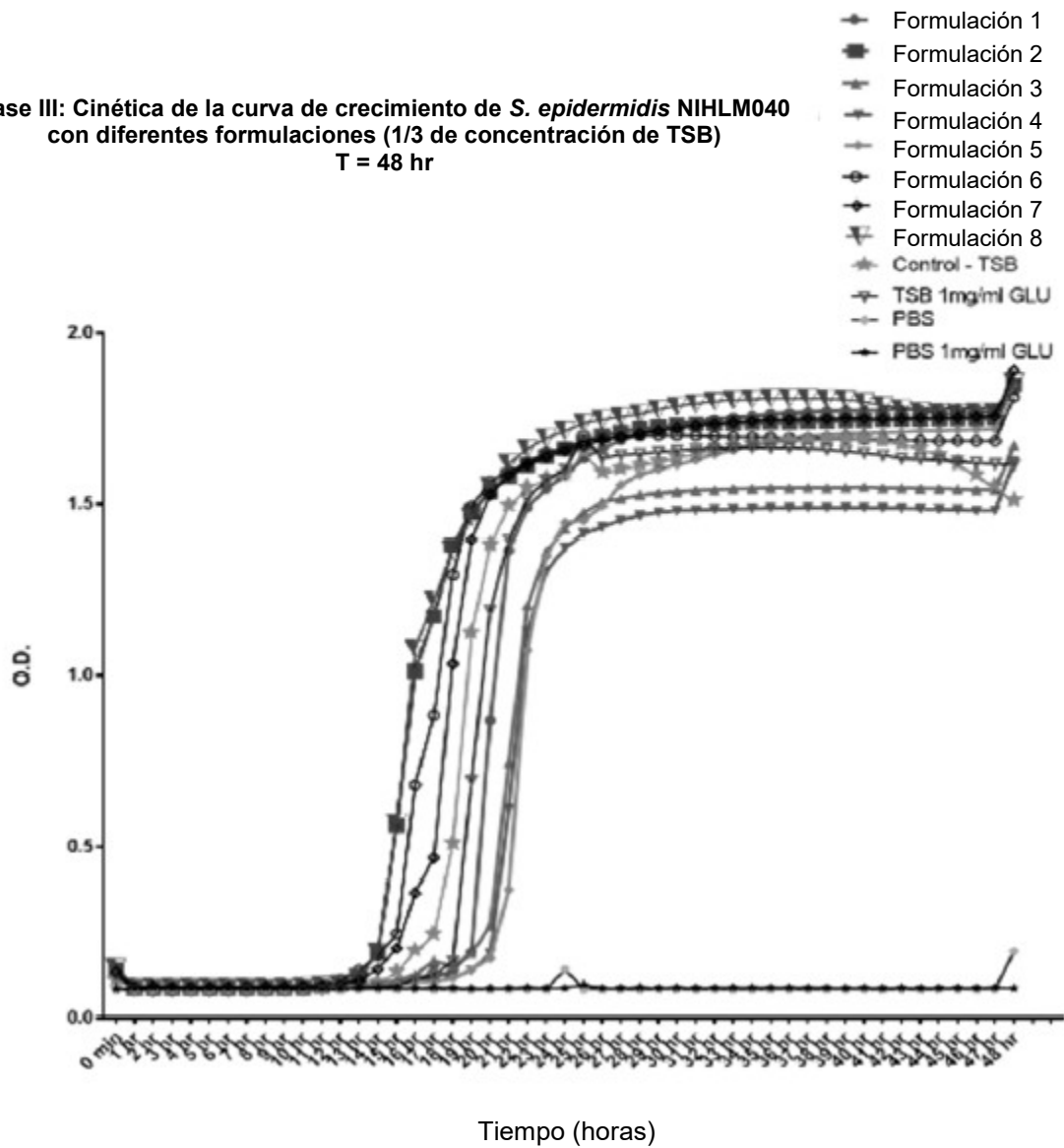


FIG. 7

