

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 713**

51 Int. Cl.:

A61K 36/896 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11194083 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2465518**

54 Título: **Composiciones que comprenden extractos de *Lilium candidum* y uso de las mismas**

30 Prioridad:

17.12.2010 US 971342
17.12.2010 US 971329

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.06.2016

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER COMPANIES
INC. (100.0%)
Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**LOY, CHONG JIN;
MAHMOOD, KHALID y
SALIOU, CLAUDE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 573 713 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Composiciones que comprenden extractos de *Lilium candidum* y uso de las mismas**Descripción**

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a composiciones que comprenden extractos de plantas para uso en la piel. Más específicamente, se refiere a composiciones que comprenden extractos de *Lilium candidum* para aclarar la piel.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

[0002] *Lilium candidum* (Lirio blanco) es un miembro de la familia de las liliáceas con género *Lilium*, cuyo género contiene alrededor de 110 plantas extendidas por todo el mundo. Muchas de estas plantas de lirio son conocidas por sus flores blancas o de color y se utilizan comúnmente para fines ornamentales.

15 **[0003]** Existen varios tipos de compuestos que se han aislado de lirio blanco y se han identificado, por ejemplo, ácidos orgánicos, flavonoides, glicósidos, compuestos que contienen nitrógeno, saponinas, y componentes esteroideos (Eisenreichova, E. Haladová, M. Mucaji, P. Grancai, D. "EL ESTUDIO DE LOS COMPONENTES DE LILIUM CANDIDUM L."; Acta. Facult. Pharm. Univ. Comenianae (2004), 51, pp. 27-37. Además, las flores del lirio blanco se han identificado como relativamente ricas en carotenoides, antocianinas, propanoides de fenilo, y componentes aromáticos volátiles (Norbaek, R., Kondo, T. "Las antocianinas de flores de *Lilium* (Liliaceae)"; fitoquímica (1999), 50: pp 1181-1184; Grieve A Modern Herbal pingüino 1984 ISBN 0-14-046-440-9.; Usher. G. Un diccionario de las plantas utilizadas por el hombre. Constable 1974 ISBN 0094579202.)

25 **[0004]** Diversos extractos de *Lilium candidum* se han demostrado que exhiben propiedades como antioxidantes, anti-hongos, anti-levadura, y anti-tumor (véase, por ejemplo: Mucaji, P, Haladova, M, Eisenreichova, E, Sersen, F, Ubik, K & Grancai, D; "Constituyentes de *Lilium candidum* L. y su actividad antioxidante", Ceska un Slovenska Farmacie (2007), 56 (1), pp 27-29;. Mucaji, P, Hudecová, D, Haladova, M, Eisenreichova, "actividad anti-levadura de los extractos etanólicos de *Lilium candidum* L." e, Ceska un Farmacie Slovenska (2002), 51 (6), pp.297-300; y Vachalkova, a, Eisenreichova, e, Haladova, M, Mucaji, P, Jozova, B & Novotny, L, "Actividad carcinogénica y inhibitoria potencial de los compuestos aislados de *Lilium candidum*", Neoplasma (2000), 47 (5), pp.313-318. Los extractos de varias partes de *Lilium candidum* se han descrito para su uso en aplicaciones para aclarar la piel, y, en particular, el bulbo de *Lilium candidum* se ha demostrado para mostrar algo de inhibición de la tirosinasa (véase, por ejemplo, la traducción en inglés de la solicitud de patente japonesa número divulgación abierta a inspección pública: Tokkai HEI6-65045 a Kose Corporation, fecha de solicitud de 17 de agosto de 1992, "Las preparaciones externas para la piel," párrafos [0013], [0020] - [0027], y las tablas 1-4). Sin embargo, los solicitantes han reconocido que ciertos extractos de la bombilla *Lilium candidum* y flor tienden a ser menos eficaces, relativamente citotóxicos, y / o menos adecuados para su uso en la piel humana para aclarar la piel.

40 **[0005]** La presente invención está dirigida al descubrimiento de que ciertos extractos de *Lilium candidum* exhiben combinaciones inesperadas de propiedades de inhibición de la melanogénesis, baja citotoxicidad y / o otras propiedades para el consumidor deseable para uso en la piel.

RESUMEN DE LA INVENCION

45 **[0006]** Los solicitantes han descubierto inesperadamente que ciertos extractos de la planta entera, flores, bulbos, tallos, y / o hojas de *Lilium candidum* se pueden usar en las composiciones, preferiblemente composiciones para el cuidado de la piel, y métodos para aclarar la piel.

50 **[0007]** En particular, los solicitantes han realizado pruebas con varios extractos de la presente invención en comparación con otros extractos de la flor *Lilium candidum* y / o el bulbo, y han descubierto que los presentes extractos tienden a exhibir una o más propiedades superiores, las cuales incluyen actividad de inhibición de la melanogénesis inducida por UVB más eficaz, aclaramiento de la piel, y / o relativamente baja citotoxicidad. Más específicamente, como se detalla en los ejemplos de la presente, los solicitantes han medido la actividad de inhibición de melanogenesis de melamina inducida por UVB asociada con los extractos de la presente invención, así como las propiedades de aclaramiento de la piel y la citotoxicidad de los extractos separadas de *Lilium candidum* en materiales equivalentes de la epidermis de la piel 3D. Como se muestra en los ejemplos, los presentes extractos proporcionan beneficios significativos para el aclaramiento de la piel con relativamente baja citotoxicidad en comparación con otros extractos de *Lilium candidum*.

60 **[0008]** Por consiguiente, la presente invención se dirige a composiciones que comprenden un extracto seleccionado entre el grupo que consiste en extractos de la planta entera de *Lilium candidum*, bulbo *Lilium candidum*, flor *Lilium candidum*, tallo *Lilium candidum*, hojas *Lilium candidum*, y combinaciones de dos o más de los mismos, y un vehículo, en el que dicha composición comprende aproximadamente 0,1% en peso o más de al menos un ácido graso poliinsaturado que tiene una estructura de Fórmula I:

65

R-COOH (I)

5 en la que R es - (CH₂)_z- (CH = CH-CH₂)_n- (CH₂)_m-CH₃, n es de 1 a 6, m es de cero a 6, y z es de 2 a 7, en el que dicho extracto tiene 2% o menos en peso basado en el peso total de la composición de flavonoides, saponinas, y glucósidos de flavonoides o saponinas.

10 **[0009]** La presente invención se dirige además a métodos de aclarar la piel que comprenden la aplicación a la piel en necesidad de aclaramiento de la piel tratamiento una composición que comprende un extracto de planta entera Liliium candidum, bulbo Liliium candidum, flor Liliium candidum, tallo Liliium candidum, Hojas de Liliium candidum, o mezclas de dos o más de los mismos, en la que dicha composición comprende una cantidad segura y eficaz de al menos un ácido graso poliinsaturado que tiene una estructura de Fórmula I:

R-COOH (I)

15 en la que R es - (CH₂)_z- (CH = CH-CH₂)_n- (CH₂)_m-CH₃, n es de 1 a 6, m es de cero a 6, y z es de 2 a 7, en el que dicho extracto tiene 2% o menos en peso basado en el peso total de la composición de flavonoides, saponinas, y glucósidos de flavonoides o saponinas.

20 **[0010]** La presente invención se dirige además a métodos cosméticos de aclarar la piel que comprende el aplicamiento de la piel en necesidad de tratamiento de aclaramiento de la piel de una composición que comprende un extracto de planta entera Liliium candidum, bulbo Liliium candidum, flor Liliium candidum, Liliium vástago candidum, Hojas de Liliium candidum, o mezclas de dos o más de los mismos, en la que dicha composición comprende una cantidad segura y eficaz de al menos un ácido graso poliinsaturado que tiene una estructura de Fórmula I:

25 R-COOH (I)

30 en la que R es - (CH₂)_z- (CH = CH-CH₂)_n- (CH₂)_m-CH₃, n es de 1 a 6, m es de cero a 6, y z es de 2 a 7, en el que dicho extracto tiene 2% o menos en peso basado en el peso total de la composición de flavonoides, saponinas, y glucósidos de flavonoides o saponinas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

35 **[0011]** Las características de los diversos aspectos de la invención se describen en más detalle a continuación. Características relacionadas con un aspecto de la invención son también, en su caso, las características de los otros aspectos de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en una realización de la invención se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

40 **[0012]** Tal como se utiliza aquí, el término "aclaramiento de piel" se refiere en general a un rayo, brillo, blanqueamiento, y / o por la noche del tono de piel, color de la piel, y / o tonalidades de la piel, y / o para la reducción de palidez y / o para el alivio y / o decoloración de las marcas hiperpigmentadas y / o lesiones, incluyendo, pero no limitado a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de edad, manchas solares, lentigos seniles, pecas, lentigos simplex, queratosis solar pigmentada, seborreica queratosis, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación post-inflamatoria, lentigos, efélides, combinaciones de dos o más de ellos y similares. El término "aclaramiento de piel" también puede referirse a un aumento de luminosidad de la piel, brillo, translucidez y / o luminiscencia y / o la obtención de una apariencia tono de piel más radiante, brillante, translúcido o luminosa o un tono de piel cetrina o menos amarillo. Preferiblemente, el término "aclaramiento de piel" se refiere a un rayo y por la noche el tono de la piel, aumentando la luminosidad de la piel y / o aclarar manchas de la edad.

50 **[0013]** Tal como se utiliza aquí, el término "piel en necesidad de tratamiento de aclaramiento de piel" se refiere generalmente a la piel que presenta una o más propiedades seleccionadas de entre el grupo que consiste en: piel que tiene un ángulo de tipología de valor medido individual (ITA) por debajo de 41 como se determinó según la directriz de la DIRECTRICES COLIPA: DIRECTRICES PARA LA DETERMINACIÓN COLORIMÉTRICA DEL COLOR DE LA PIEL Y PREDICCIÓN DE LA DOSIS DE ERITEMA MÍNIMA (MED) SIN EXPOSICIÓN UV publicado en 2007, que se incorpora aquí por referencia y además describe a continuación, piel oscurecida y / o pálida, incluyendo oscurecimiento de la piel por la radiación UV, la piel con tono desigual de la piel, o la piel con una o más marcas hiperpigmentadas y / o lesiones, incluyendo, pero no limitado a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de edad, manchas solares, lentigos seniles, pecas, lentigos simplex, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación post-inflamatoria, lentigos, efélides, combinaciones de dos o más de ellos y similares. En las directrices COLIPA, color de la piel es función del valor ITA tal como se define: piel muy clara > 55; piel clara 41-55, intermedio 28-41, y piel bronceada <28. Preferiblemente, el término "piel en necesidad de aclaramiento de piel" se refiere a individuos con una piel que tiene un valor ITA de menos de 41, tal como aproximadamente 40 o menos, aproximadamente 35 o menos, aproximadamente 30 o menos, o más preferiblemente de aproximadamente 28 o menos. Alternativamente, o además, la presente invención se dirige preferiblemente a composiciones y métodos para uso en la piel en necesidad de tratamiento para aclarar la piel seleccionada de piel cetrina y / o oscurecida. Alternativamente, o además, la presente invención se dirige preferiblemente a composiciones y métodos para uso en la piel en la

necesidad de aclaramiento de piel de tratamiento seleccionado del grupo que consiste de manchas de edad, pecas, marcas dejadas después del acné, y combinaciones de dos o más de los mismos.

5 **[0014]** Como se usa en este documento, una composición que es "esencialmente libre" de un ingrediente significa la composición que tiene alrededor de 2% o menos de ese ingrediente en peso basado en el peso total de la composición. Preferiblemente, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente tiene alrededor de 1% o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,5% o menos, más preferiblemente de aproximadamente 0,1% o menos, más preferiblemente de aproximadamente 0,05% o menos, más preferiblemente de aproximadamente 0,01% o menos en peso basado en el peso total de la composición del ingrediente. Más
10 preferiblemente, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente está libre del ingrediente, es decir, no tiene ninguno de ese ingrediente en la composición.

15 **[0015]** Como se usa en este documento, "cosméticamente / dermatológicamente aceptable" significa que los ingredientes que describe el término son adecuados para uso en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel o el pelo) sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares.

20 **[0016]** Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad del extracto o de la composición suficiente para inducir el efecto deseado, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves. La cantidad segura y eficaz del compuesto, extracto o composición variará con, por ejemplo la edad, la salud y la exposición del medio ambiente del usuario final, la duración y la naturaleza del tratamiento, el extracto específico, ingrediente, o composición empleada, el portador farmacéuticamente aceptable particular utilizado, y factores similares.

25 **[0017]** Todos los extractos adecuados de planta entera *Lilium candidum*, flor, tallo, hojas, y / o el bulbo se pueden usar de acuerdo con la presente invención. extractos adecuados de *Lilium candidum* se pueden derivar de las plantas vivas o secas, pequeños esquejes u otras partes de los mismos, y similares.

30 **[0018]** extractos adecuados de Planta entera *Lilium candidum*, flor, tallo, hojas, y / o el bulbo se pueden obtener usando métodos convencionales, incluyendo, pero no limitado a, la extracción directa de material de la biomasa por molienda, maceración, prensado, apretando, maceración, centrifugación, y / o procesos, tales como la filtración en frío, la agitación / destilación, extracción asistida por microondas, supercrítico / subcrítico extracción de gas CO2 comprimido con o sin modificadores polares, extracción con disolventes a presión, acelerado extracción con disolventes, extracción con agua caliente a presión normal o, surfactante asistida presurizado extracción de agua caliente, la extracción de petróleo, la extracción de la membrana, la extracción Soxhlet, el dedo de oro de destilación / extracción y / o procedimientos dados a conocer, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos. Nos. 7442391, 7473435, y 7537791 a Integrated Botanical Technologies, LLC, y similares, o por otros métodos tales como extracción con disolventes, y similares. Cualquiera de una variedad de disolventes que incluyen disolventes polares, disolventes no polares, o combinaciones de dos o más de los mismos pueden ser utilizados en los métodos de extracción con disolvente que comprende. Los disolventes polares adecuados incluyen disolventes polares inorgánicos, tales como agua y disolventes similares, orgánicos polares tales como alcoholes y ácidos orgánicos correspondientes, por ejemplo alcoholes C1-C8, incluyendo metanol, etanol, propanol, butanol, y similares y ácidos orgánicos, incluyendo ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico, y similares, polioles y glicoles, incluyendo polioles C1-C8 / glicoles y similares, y combinaciones de dos o más de los mismos. Los disolventes no polares adecuados incluyen disolventes orgánicos no polares tales como alcanos, incluyendo alcanos C1-C8, cicloalcanos, incluyendo alcanos C1-C8, alquil-éteres, incluyendo los éteres de C1-C8 alquilo, éteres de petróleo, cetonas, incluyendo cetonas C1-C8, cloruro de metileno, acetato de etilo, xileno, tolueno, cloroformo, aceite vegetal, aceite mineral y similares. La extracción puede obtenerse a través de disolventes no polares descritos anteriormente o de extracción de fluido supercrítico con o sin un modificador polar tal como alcoholes C1-C8, agua, polioles C1-C8 / glicoles o ácidos orgánicos C1-C8.
50

55 **[0019]** Preferiblemente, el extracto comprende un extracto no polar preparado por extracción de flores frescas liofilizados usando un disolvente no polar que comprende uno o más alcanos C1-C8, cicloalcanos C1-C8, éteres de alquilo C1-C8, y / o cloroformo, más preferiblemente uno o más alcanos y / o cloroformo C1-C8. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de la flor *Lilium candidum* usando hexanos, cloroformo o una mezcla de los mismos. Incluso más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de la flor *Lilium candidum* usando hexanos. Incluso más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de la flor *Lilium candidum* utilizando cloroformo.

60 **[0020]** Preferiblemente, el extracto de la invención comprende un extracto polar preparado por extracción de flores frescas liofilizadas usando un disolvente polar que comprende agua, alcoholes C1-C8, polioles C1-C8, glicoles C1-C8, y combinaciones de dos o más en esto. Más preferiblemente, el extracto polar es un extracto acuoso extraído de la flor *Lilium candidum* usando agua.

65 **[0021]** Alternativamente, o además, el extracto de la invención comprende preferiblemente una combinación de extractos polares polares y no de flor de *Lilium candidum*.

[0022] Preferiblemente, el extracto comprende un extracto no polar preparado por la extracción de la bombilla *Lilium*

candidum usando un disolvente no polar que comprende uno o más alcanos C1-C8, cicloalcanos C1-C8, éteres de alquilo C1-C8, y / o cloroformo , más preferiblemente uno o más alcanos y / o cloroformo C1-C8. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de bulbo Lilium candidum usando hexanos, cloroformo o una mezcla de los mismos. En formas de realización aún más preferida, el extracto no polar se extrae de bulbo Lilium candidum usando hexanos. Incluso más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de bulbo Lilium candidum utilizando cloroformo.

[0023] Preferiblemente, el extracto de la invención comprende un extracto polar preparado por la extracción de la bombilla Lilium candidum utilizando un disolvente polar que comprende agua, alcoholes C1-C8, polioles C1-C8, glicoles C1-C8, y combinaciones de dos o más de los mismos. Más preferiblemente, el extracto polar es un extracto acuoso extraído de bulbo Lilium candidum usando agua.

[0024] Alternativamente, o además, el extracto de la invención comprende preferiblemente una combinación de extractos polares y no polares de bulbo de Liliium candidum.

[0025] Preferiblemente, el extracto comprende un extracto no polar preparado por la extracción de vástago de Liliium candidum usando un disolvente no polar que comprende uno o más alcanos C1-C8, cicloalcanos C1-C8, éteres de alquilo C1-C8, y / o cloroformo , más preferiblemente uno o más alcanos y / o cloroformo C1-C8. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de Vástago de Liliium candidum usando hexanos, cloroformo o una mezcla de los mismos. Incluso más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de vástago de Liliium candidum usando hexanos. Incluso más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de vástago de Liliium candidum usando cloroformo.

[0026] Preferiblemente, el extracto de la invención comprende un extracto polar preparado por la extracción de vástago de Liliium candidum utilizando un disolvente polar que comprende agua, alcoholes C1-C8, polioles C1-C8, glicoles C1-C8, y combinaciones de dos o más de los mismos . Más preferiblemente, el extracto polar es un extracto acuoso extraído de vástago de Liliium candidum usando agua.

[0027] Alternativamente, o además, el extracto de la invención comprende preferiblemente una combinación de extractos polares y no polares de vástago de Liliium candidum.

[0028] Preferiblemente, el extracto comprende un extracto no polar preparado por la extracción de hojas de Liliium candidum usando un disolvente no polar que comprende uno o más alcanos C1-C8, cicloalcanos C1-C8, éteres de alquilo C1-C8, y / o cloroformo , más preferiblemente uno o más alcanos y / o cloroformo C1-C8. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae a partir de hojas de Liliium candidum utilizando hexanos, cloroformo o una mezcla de los mismos. Incluso más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de hojas de Liliium candidum usando hexanos. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae a partir de hojas de Liliium candidum utilizando cloroformo.

[0029] Preferiblemente, el extracto de la invención comprende un extracto polar preparado por la extracción de hojas de Liliium candidum utilizando un disolvente polar que comprende agua, alcoholes C1-C8, polioles C1-C8, glicoles C1-C8, y combinaciones de dos o más de los mismos . Más preferiblemente, el extracto polar es un extracto acuoso extraído de las hojas de Liliium candidum utilizando agua.

[0030] Alternativamente, o además, el extracto de la invención comprende preferiblemente una combinación de extractos polares polares y no de Liliium candidum de hojas.

[0031] Los extractos de planta entera Liliium candidum, flor, tallo, hojas, y / o el bulbo comprenden aproximadamente 0,1% o más de uno o más ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de fórmula I:



en la que R es - (CH₂)_z - (CH = CH-CH₂)_n - (CH₂)_m - CH₃, en donde n es de 1 a 6, m es de cero a 6, y z es de 2 a 7. Preferiblemente, R se selecciona del grupo que consiste en: - (CH₂)₇ - CH = CH-CH₂ - (CH₂)₆ - CH₃, - (CH₂)₇ - (CH = CH-CH₂)₂ - (CH₂)₃ - CH₃, - (CH₂)₇ - (CH = CH-CH₂)₃ - CH₃, y combinaciones de dos o más de los mismos. Más preferiblemente, los ácidos grasos polyunsaturados son ácidos grasos omega-3, omega-6 u omega-9 o combinaciones de dos o más de los mismos. Ejemplos de ácidos grasos omega-3 incluyen, pero no se limitan a, ácido α-linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido todo-cis-6,9,12,15-octadecatetraenoico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico, ácido clupanodónico, ácido nisínico, y similares. Ejemplos de ácidos omega-6 grasos incluyen, pero no se limitan a, ácido linoleico, ácido γ-linolénico, ácido dihomo-γ-linolénico, ácido araquidónico, ácido docosapentaenoico, ácido eicosadienoico, ácido docosadienoic, ácido adrénico, ácido caléndico, y similares. Ejemplos de ácidos grasos omega-9 incluyen, pero no se limitan a, ácido oleico, ácido erúxico, ácido eicosenoico, ácido eicosatrienoico, y similares.

[0032] Preferiblemente, los extractos de planta entera Liliium candidum, flor, tallo, hojas, y / o el bulbo comprenden al menos aproximadamente 6% en peso de uno o más ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de la

fórmula I anterior. Los extractos pueden comprender de aproximadamente 6 a aproximadamente 100 % en peso de ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de fórmula I, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 95 % en peso de ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de fórmula I, más preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 95 % en peso, y más preferiblemente de

5 aproximadamente 40 a aproximadamente 80 % en peso de ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de fórmula I. Como se describe en este documento y se reivindica, el % en peso de ácidos grasos poliinsaturados en un extracto de *Lilium candidum* se calcula como el peso del contenido total de sólidos de todo el ácido graso poliinsaturado de Fórmula I en el extracto dividido por el peso de contenido total de sólidos del extracto por 100 para obtener un porcentaje.

10 Preferiblemente, los extractos de planta entera *Lilium candidum*, flor, tallo, hojas, y / o el bulbo comprenden uno o más materiales hidrófilos seleccionados del grupo que consiste en polisacáridos, oligosacáridos, disacáridos, y combinaciones de dos o más de los mismos. Ejemplos de polisacáridos incluyen, pero no se limitan a, amilosa, amilopectina, beta-glucanos, glicanos, Xylan, arabinoxilanos, glucomananos, combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. Los ejemplos de oligosacáridos se incluyen, pero no se limitan a, trisacáridos tales como

15 rafinosa, melezitosa, maltotriosa; tetrasacáridos tales como acarbosa, estaquiosa; pentasacáridos, combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. Ejemplos de disacáridos incluyen, pero no se limitan a, maltosa, sacarosa, lactosa, trehalosa, turanosa, celobiosa, combinaciones de dos o más de los mismos, y similares.

20 **[0033]** Preferiblemente, los extractos de planta entera *Lilium candidum*, flor, tallo, hojas, y / o el bulbo comprenden al menos aproximadamente 0,005 % en peso de uno o más polisacáridos, oligosacáridos, disacáridos, y combinaciones de dos o más de los mismos. Los extractos pueden comprender de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de polisacáridos, oligosacáridos, disacáridos, y combinaciones de dos o más de los mismos, más preferiblemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente % en peso, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 % en peso de polisacáridos, oligosacáridos,

25 disacáridos, y combinaciones de dos o más de los mismos

30 **[0034]** La planta entera *Lilium candidum*, flor, tallo, hojas, y / o extracto de bulbo puede comprender uno o más materiales hidrófilos seleccionados del grupo que consiste de aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodioicos y sus ésteres, y combinaciones de dos o más de los mismos. Los ejemplos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, treonina, tirosina, cisteína, metionina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, arginina, lisina, histidina, serina, glicina, valina, leucina, fenilalanina, triptófano, prolina, hidroxiprolina, ácido γ -aminobutírico, lantionina, isoleucina, β -alanina, glicina, ornitina, hidroxilisina, y combinaciones de dos o más de los mismos. Preferiblemente, el extracto de *Lilium candidum* comprende el aminoácido de tirosina. Ejemplos de ácidos

35 itacónico, ácidos hidroxiparacónicos, sus ésteres de alquilo, y combinaciones de dos o más de los mismos. Ejemplos de derivados de pirrolina incluyen, pero no se limitan a etiljatropha, *Jatropha* y sus glucósidos, citraconimida, pirrolina-2-ona y sus derivados incluyendo glucósidos, lialina, 3-metil-1- (2-oxopyrro- Lidin-5-il) -2,5-dihidropirrol-2-ona y sus análogos.

40 **[0035]** Preferiblemente, los extractos de planta entera *Lilium candidum*, flor, tallo, hojas, y / o el bulbo comprenden al menos aproximadamente 0,001 % en peso. De uno o más aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodioicos y sus ésteres, y combinaciones de dos o más de los mismos. Los extractos pueden comprender de aproximadamente 0,0011 a aproximadamente 60 % en peso. De los aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodioicos y sus ésteres, y combinaciones de dos o más de los mismos, más preferiblemente de

45 aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 40 % en peso, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % en peso de los aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodioicos y sus ésteres, y combinaciones de dos o más de los mismos.

50 **[0036]** El extracto *Lilium candidum* comprende preferiblemente una relación en peso de sólidos de materiales lipófilos a materiales hidrófilos de alrededor de 100:0 a aproximadamente 10:90. Como se usa en el presente documento, un "material lipófilo" se refiere generalmente a un material que tiene una constante dieléctrica de aproximadamente 1 a aproximadamente 15, preferiblemente de aproximadamente 2 a 15, a 22 ° C (ejemplos de materiales lipófilos incluyen, pero no se limitan a, (poli) saturado y graso insaturado alcoholes / ácidos / ésteres y similares) y un "material hidrófilo" se refiere generalmente a un material que tiene una constante dieléctrica de más

55 de 15 a aproximadamente 90, preferiblemente mayor que 15 a aproximadamente 80, y más preferiblemente, de aproximadamente 35 a aproximadamente 80, a 22 ° C (ejemplos de materiales hidrófilos incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos, oligosacáridos, disacáridos, aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodioicos y sus ésteres, y similares). Más preferiblemente, el extracto de la presente invención comprende una relación en peso de sólidos de materiales lipófilos a materiales hidrófilos de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 20:80 más preferiblemente de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 40:60. Particularmente preferiblemente, el extracto comprende una relación en peso de sólidos de materiales lipófilos a materiales hidrófilos de aproximadamente

60 80:20.
El extracto *Lilium candidum* y / o la composición de la presente invención se pueden preparar para tener una cantidad relativamente baja de ácidos grasos saturados en la misma. Preferiblemente, el extracto es esencialmente libre, más preferiblemente libre, de uno o más ácidos grasos saturados. Además, preferiblemente, la composición global está esencialmente libre, más preferiblemente libre, de uno o más ácidos grasos saturados.

65

Preferiblemente, el extracto tiene una relación en peso de los ácidos grasos poliinsaturados totales de la Fórmula I a un total de ácidos grasos saturados (en peso de sólidos totales de ácidos grasos poliinsaturados: En peso de sólidos totales de ácidos grasos saturados) de alrededor de 3:1 o mayor. Más preferiblemente, la relación en peso de ácidos grasos poliinsaturados totales de la Fórmula I con el total de ácidos grasos saturados en el extracto es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 9:1 o mayor. Más preferiblemente, la relación en peso de ácidos grasos poliinsaturados totales de la Fórmula I a un total de ácidos grasos saturados es de aproximadamente 99:1 o mayor.

El extracto y / o composiciones de la presente invención pueden ser esencialmente libres de otros materiales. El extracto tiene 2% o menos de uno o más flavonoides, saponinas, y / o glucósidos de flavonoides o saponinas. La composición resultante puede tener 2% o menos de flavonoides, saponinas y sus glucósidos. Por ejemplo, en la presente invención un extracto polar o no polar se extrae adicionalmente con, por ejemplo, metanol para eliminar esencialmente todos los flavonoides, saponinas, y / o glucósidos de flavonoides o saponinas, y / o puede ser sometido a cromatográficos u otros métodos para eliminar dichos materiales. Ejemplos de flavonoides, saponinas, y / o sus glucósidos incluyen, pero no se limitan a: luteolina, apigenina, sapogenina, rutinósidos, tangeritina, quercetina, kaempferol, 8- (3-metilsuccinil) kaempferol, miricetina, fisetina, isorhamnetina, paquipodol, ramnazina, hesperetina, naringenina, eriodictiol, etiolina, homoeriodictiol, taxifolina (o dihidroquercetina), dihidrocampferol, genisteína, daidzeína, gliciteína, epicatequina, palmitato de 2-feniletilo, linalina, proantocianidinas, 3,6'-diferuloilsucrosa, heloniosida A, isorhamnetina-3-rutinosida, kaempferol-3-O- [BD-xilopiranosil-(1 → 2) -bD-glucopiranosido], kaempferol-3-O- [BD-glucopiranosil (1 → 2) -bD- galactopiranosido], y similares.

[0037] Las cantidades adecuadas de extracto de *Lilium candidum* se pueden usar en las composiciones de la presente invención. Preferiblemente, las composiciones comprenden una cantidad segura y eficaz de extracto *Lilium candidum*. Preferiblemente, las composiciones comprenden de aproximadamente 0,1 a Extracto de *Lilium candidum* de aproximadamente el 20%. Alternativamente, o además, las composiciones pueden comprender de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,2 a Extracto de *Lilium candidum* de aproximadamente el 2%. Alternativamente, o además, las composiciones pueden comprender de aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 2 a Extracto de *Lilium candidum* de aproximadamente 5%. Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes de ingredientes en las composiciones son porcentajes en peso de ingrediente activo / sólidos basado en el peso total de la composición.

[0038] Las composiciones de la presente invención comprenden un porcentaje en peso total de alrededor de 0,1 o más (basado en el peso total de ácidos grasos poliinsaturados en el peso total de la composición total) de ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de fórmula I (más arriba). Los ácidos grasos poliinsaturados de la Fórmula I se pueden introducir a la composición como parte del extracto *Lilium candidum* y / o se pueden introducir a la composición independientemente del *Lilium candidum* extraer. La composición puede comprender ácidos grasos poliinsaturados de la Fórmula I que no son parte del extracto. Preferiblemente, el extracto de *Lilium candidum* en la composición comprende al menos una parte de los ácidos grasos poliinsaturados de la Fórmula I en la composición. Más preferiblemente, las composiciones de la presente invención comprenden un porcentaje en peso total de 0,1 a 10 % en peso, más preferiblemente de 0,1 a 20 % en peso, más preferiblemente 0,1 a 5 % en peso, y preferiblemente de 0,1 a 3 % en peso o 0,5 a 5 % en peso de ácidos grasos poliinsaturados de la Fórmula I.

[0039] Cualquier vehículo adecuado se puede usar en las composiciones de la presente invención. Preferiblemente, para una composición de cuidado de la piel, el vehículo es un vehículo cosméticamente aceptable. Como se reconocerá por los expertos en la técnica, portadores cosméticamente aceptables comprenden vehículos que son adecuados para uso en contacto con el cuerpo, en particular la piel para aplicaciones de blanqueo de la piel, sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica indebida, y similares. Una cantidad segura y eficaz de vehículo es de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,999%, preferiblemente de aproximadamente 80% a aproximadamente 99,9%, más preferiblemente de aproximadamente 99,9% a aproximadamente 95%, más preferiblemente de aproximadamente 99,8% a aproximadamente 98% de la composición. El vehículo puede estar en una amplia variedad de formas. Por ejemplo, los portadores de emulsión, incluyendo, pero no limitado a, aceite-en-agua, agua en aceite, agua-en-aceite-en-agua, y aceite-en-agua-en-silicona emulsiones, son útiles en el presente documento. Estas emulsiones pueden cubrir una amplia gama de viscosidades, por ejemplo, de aproximadamente 100 cps a aproximadamente 200.000 cps. Los ejemplos de vehículos cosméticamente aceptables adecuados incluyen disolventes cosméticamente aceptables y materiales para soluciones cosméticas, suspensiones, lociones, cremas, sueros, esencias, geles, tónicos, barras, pulverizadores, ungüentos, lavados líquidos y barras de jabón, champús, acondicionadores para el cabello, pastas, espumas, espumas, polvos, cremas de afeitar, toallitas, parches, tiras, parches de microagujas alimentados, vendas, hidrogeles, productos filmógenos, máscaras faciales y de la piel, maquillaje, las gotas de líquido, y similares. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de vehículos cosméticamente aceptables incluyendo, pero no limitado a soluciones, suspensiones, emulsiones tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos, liposomas, otras tecnologías de encapsulación y similares. Los siguientes son ejemplos no limitativos de tales vehículos. Otros vehículos se pueden formular por los expertos normales en la técnica.

[0040] El vehículo puede contener agua. Alternativamente, o además, el portador también puede contener uno o más disolventes acuosos u orgánicos. Ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a: isosorbida de dimetilo; miristato de isopropilo; agentes tensioactivos de tipo catiónico, aniónico y no iónico naturaleza; aceites

vegetales; aceites minerales; ceras; ceras; agentes gelificantes sintéticos y naturales; alcanos; glicoles; y polioles. Ejemplos de glicoles incluyen, pero no se limitan a, glicerina, propilenglicol, butilenglicol, pentaleno, hexilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, caprílico glicol, glicerol, butanodiol y hexanotriol, y copolímeros o mezclas en esto. Ejemplos de alcanos incluyen, pero no se limitan a, los que tienen de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 12 átomos de carbono (por ejemplo, de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 4 átomos de carbono), tales como isopropanol y etanol. Los ejemplos de polioles incluyen, pero no se limitan a, los que tienen de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 15 átomos de carbono (por ejemplo, de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 10 átomos de carbono), tales como glicol de propileno. Los disolventes orgánicos pueden estar presentes en el vehículo en una cantidad, basada en el peso total del soporte, de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 99,99 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50 por ciento). El agua puede estar presente en el portador (antes de su uso) en una cantidad, basada en el peso total del soporte, de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 95 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 90 por ciento). Las soluciones pueden contener cantidades adecuadas de disolvente, incluyendo de aproximadamente 40 a aproximadamente 99,99%. Preferiblemente, las soluciones contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 99,9% basado en el peso total del soporte, de aproximadamente 60 a aproximadamente 99%, de aproximadamente 70 a aproximadamente 99%, de aproximadamente 80 a aproximadamente 99%, o de aproximadamente 90 a 99%.

[0041] Una loción puede hacerse a partir de una solución de este tipo. Las lociones típicamente contienen al menos un emoliente además de un disolvente. Las lociones pueden comprender de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente (s) y de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% (por ejemplo, de aproximadamente 60% a aproximadamente 80%) de agua.

[0042] Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es una crema. Una crema contiene típicamente de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% (por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%) de un emoliente (s) y de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (por ejemplo, de aproximadamente 50% a aproximadamente 75%) de agua.

[0043] Sin embargo, otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es un ungüento. Un ungüento puede contener una base simple de origen animal, vegetal, o aceites sintéticos o hidrocarburos semi-sólidos. Un ungüento puede contener de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de un emoliente (s) más de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% de un agente (s) espesante.

[0044] Las composiciones útiles en la presente invención también se pueden formular como emulsiones. Si el vehículo es una emulsión, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) del vehículo contiene un emulsionante (s). Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos.

[0045] Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones. Típicamente tales lociones contienen de 0,5% a aproximadamente 5% de un emulsionante (s), mientras que este tipo de cremas contendrían típicamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente (s) ; desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% (por ejemplo, desde 30% a aproximadamente 70%) de agua; y de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) de un emulsionante(s).

[0046] Preparaciones para el cuidado de la piel de emulsión individuales, tales como lociones y cremas, del tipo aceite-en-agua y agua-en-aceite tipo son bien conocidas en la técnica y son útiles en la presente invención. Composiciones de emulsión de multifasa, tales como del tipo agua-en-aceite-en-agua o del tipo aceite-en-agua-en-aceite, también son útiles en la presente invención. En general, tales emulsiones simples o multifasa contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

[0047] Las composiciones de esta invención pueden también formularse como un gel (por ejemplo, una solución acuosa, alcohol, alcohol / agua, o gel de aceite con un agente gelificante adecuado (s)). Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos y / o alcohólicos incluyen, pero no se limitan a, gomas naturales, ácido acrílico y polímeros y copolímeros de acrilato, y derivados de celulosa (por ejemplo, celulosa de hidroximetilo e celulosa de hidroxipropil). Los agentes gelificantes adecuados para aceites (tales como aceite mineral) incluyen, pero no se limitan a, copolímero hidrogenado de butileno / etileno / estireno y copolímero de etileno / propileno / estireno hidrogenado. Tales geles contiene típicamente entre aproximadamente 0,1% y 5%, en peso, de tales agentes gelificantes.

[0048] Las composiciones de la presente invención también se pueden formular en una formulación sólida (por ejemplo, una barra basada en cera, composición de pastilla de jabón, polvo, o limpiar). La composición de la presente invención también se puede combinar con un sustrato sólido, semi-sólido o soluble (por ejemplo, una toallita, máscara, almohadilla, guante o tira).

[0049] Las composiciones de la presente invención pueden comprender además cualquiera de una variedad de agentes cosméticamente activos adicionales. Los ejemplos de agentes activos adicionales adecuados incluyen: agentes adicionales para aclarar la piel, agentes de oscurecimiento, agentes anti-acné, agentes de control de brillo, agentes anti-microbianos, tales como agentes anti-hongos, anti-hongos, y agentes anti-bacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antiparásitos, analgésicos externos, protectores solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes / tensioactivos, hidratantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de energía, agentes de anti-transpiración, astringentes, desodorantes, depilatorios, agentes potenciadores del crecimiento del cabello, agentes de crecimiento del cabello retrasar , agentes reafirmantes, aceleradores de hidratación, aceleradores de eficacia, agentes anti-insensibles, agentes de acondicionamiento de la piel, agentes anti-celulitis, fluoruros, los dientes, agentes anti-placa, y agentes de placa de disolución, agentes de control de olores, tales como el enmascaramiento de olores para blanquear o agentes de pH cambiante, y similares. Ejemplos de diversos activos cosméticamente aceptables adicionales adecuados incluyen hidroxiácidos, peróxido de benzoilo, D-pantenol, filtros UV, tales como, pero no limitado a avobenzona (Parsol 1789), disodio bisdisulizol (Neo Heliopan AP), benzoato de dietilamino hidroxibenzoil hexilo (Uvinul A Plus), ecamsula (Mexoryl SX), antranilato de metilo, ácido 4-aminobenzoico (PABA), cinoxato, etilhexil triazona (Uvinul T 150), homosalato, alcanfor 4-metilbenciliden (Parsol 5000), metoxicinamato de octilo (Octinoxato), salicilato de octilo (Octisalato), padimato O (Escalol 507), ácido sulfónico fenilbencimidazol- (Ensulizole), polisilicona-15 (Parsol SLX), salicilato de trolamina, bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, drometrizol trisiloxano (Mexoryl XL), iscotrizinol (UVA SORB HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, Bisotrizole (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de zinc, carotenoides, eliminadores de radicales libres, trampas de giro, retinoides y precursores de retinoides tales como retinol, ácido retinoico y retinol palmitato, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores de enzimas, minerales, hormonas tales como estrógenos, esteroides tales como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre tales como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre tales como Cu: Gly-His Lys, coenzima Q10, aminoácidos tales como prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetil-coenzima a, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones tales como NADH y FADH2, y otros extractos botánicos tales como avena, aloe vera, matricaria, soja, extractos de hongos Shiitake, y derivados y mezclas de los mismos.

[0050] Preferiblemente, las composiciones de la presente invención son composiciones para el cuidado de la piel que comprenden una planta entera *Lilium candidum*, flor, tallo, hojas, y / o extracto de bulbo y al menos un agente activo de aligeramiento de piel adicional. Ejemplos de agentes activos de aligeramiento de piel adicionales adecuados incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la tirosinasa, agentes de melanina inhibiendo, agentes inhibidores de transferencia de melanosoma de PAR-2 incluyendo antagonistas, exfoliantes, protectores solares, retinoides, antioxidantes, ácido tranexámico, agentes blanqueadores de la piel, alantoina, opacificantes, talcos y sílices, sales de zinc y similares, y otros agentes como se describe en Solano et al. *Pigment Cell Res.* 19 (550-571).

[0051] Los ejemplos de inhibidores de la tirosinasa adecuados incluyen, pero no se limitan a, la vitamina C y sus derivados, la vitamina E y sus derivados, ácido kójico, arbutina, resorcinoles, hidroquinona, flavonas, por ejemplo, flavonoides de regaliz, extracto de raíz de regaliz, extracto de raíz de morera, extracto de raíz de *Dioscorea Coposita*, extracto de *Saxifraga* y similares, ácido elágico, salicilatos y derivados, glucosamina y derivados, fullereno, hinokitiol, ácido dioico, acetil glucosamina, magnolignane, combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. Ejemplos de derivados de la vitamina C incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sales, ácido ascórbico-2-glucósido, fosfato de ascorbilo de sodio, fosfato de magnesio ascorbilo, y extracto natural enriquecido en vitamina C. Los ejemplos de derivados de la vitamina E incluyen, pero son no se limitan a, alfa-tocoferol, beta, tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, delta tocotrienol y mezclas de los mismos, acetato de tocoferol, fosfato de tocoferol y extractos naturales enriquecidos en vitamina derivados e. Ejemplos de derivados de resorcinol incluyen, pero no están limitados a, resorcinol, 4-sustituidos resorcinoles como 4-alquilresorcinoles, tales como 4-butyresorcinol (rucinol), 4-hexilresorcinol, resorcinol feniletilo, 1- (2,4-dihidroxifenil) - 3- (2,4-dimetoxi-3-metilfenil) propano y los extractos como y naturales enriquecidas en resorcinoles. Ejemplos de salicilatos incluyen, pero no se limitan a, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido 4-metoxisalicílico y sus sales. Preferiblemente, los inhibidores de la tirosinasa incluyen un resorcinol 4-sustituido, un derivado de la vitamina C o un derivado de la vitamina E. Más preferiblemente, el inhibidor de la tirosinasa comprende feniletil resorcinol, resorcinol 4-hexilo, o ascorbil-2-glucósido.

[0052] Ejemplos de agentes de melanina de degradación adecuados incluyen, pero no se limitan a, peróxidos y enzimas tales como peroxidasas y ligninasas. Preferiblemente, los agentes de melanina inhibiendo incluyen un peróxido o un ligninasa.

[0053] Ejemplos de agentes de transferencia de melanosomas que inhiben adecuados que incluyen antagonistas de PAR-2, tales como inhibidor de tripsina de soja o de inhibidor Bowman-Birk, la vitamina B3 y derivados tales como niacinamida, la soja esencial, Whole soja, extracto de soja. Preferiblemente, agentes inhibidores de transferencia de melanosomas incluye un extracto de soja o niacinamida.

[0054] Ejemplos de exfoliantes incluyen, pero no se limitan a, ácidos alfa-hidroxi, tal como ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores, los ácidos beta-hidroxi tales como el ácido salicílico, ácidos polihidroxi tales como el ácido lactobiónico y ácido glucónico, y exfoliación mecánica tal como la microdermoabrasión. Preferiblemente, el exfoliante incluyen ácido

glicólico o ácido salicílico.

5 **[0055]** Ejemplos de protectores solares incluyen, pero no se limitan a, avobenzona (Parsol 1789), disodio de bisdisulizol (Neo Heliopan AP), dietilamino benzoato hidroxibenzoil hexilo (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), antranilato de metilo, 4-aminobenzoico ácido (PABA), cinoxato, etilhexil triazona (Uvinul T 150), homosalato, alcanfor 4-metilbenciliden (Parsol 5000), metoxicinamato de octilo (Octinoxato), salicilato de octilo (Octisalato), padimato O (Escalol 507), phenylben- ácido sulfónico zimidazole (Ensulizole), polisilicona-15 (Parsol SLX), salicilato de trolamina, bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, drometrizol trisiloxano (Mexoryl XL), iscotrizinol (UVASORB HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctrizole (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de zinc, y similares.

[0056] Los ejemplos de retinoides incluyen, pero no se limitan a, retinol, retinaldehído, ácido retinoico, palmitato de retinilo, la isotretinoína, el tazaroteno, bexaroteno y adapaleno. Preferiblemente, el retinoide es retinol.

15 **[0057]** Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína, glutatión), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, estilbenoides como el resveratrol y derivados de ácido derivados, lactoferrina, y ácido ascórbico y ácido ascórbico (por ejemplo, ascobil-2-glucósido, palmitato de ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Antioxidantes solubles en aceite adecuados para uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles, y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para uso en las composiciones de esta invención, incluyen, pero no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Los ejemplos de dichos extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, corteza de pino, matricaria, matricaria libre de partenolide, extractos de avena, extracto de pomelo, extracto de germen de trigo, hisperedina, extracto de uva, extracto de portulaca, licocalcón, chalcona, 2,2'-dihidroxi chalcona, extracto de primula, porpolis, y similares.

30 **[0058]** El agente activo cosméticamente adicional puede estar presente en una composición en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 20% en peso de la composición, por ejemplo, aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, tal como aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%. Preferiblemente, en una cantidad de 0,1% a 5%, preferiblemente de 1% a 2%.

35 **[0059]** Una variedad de otros materiales también puede estar presente en las composiciones de la presente invención. Estos incluyen, por ejemplo, agentes quelantes, humectantes, opacificantes, acondicionadores, conservantes, fragancias y similares. Las composiciones pueden incluir tensioactivos, por ejemplo, los seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, no iónicos, anfotéricos, catiónicos, o una combinación de dos o más de los mismos.

40 **[0060]** Preferiblemente, la presente invención está en la forma de un sustrato que comprende una composición de la presente invención. Cualquier sustrato adecuado puede ser usado en la presente invención. Ejemplos de sustratos y materiales de sustrato adecuados se describen, por ejemplo, en Solicitud de EE.UU Publicada N°s. 2005/0226834 y 2009/0241242.

45 **[0061]** Preferiblemente, el sustrato es una toallita o una máscara facial. Preferiblemente, dichas formas de realización comprenden un sustrato insoluble en agua tal como éste se define en las referencias citadas anteriormente. El sustrato insoluble en agua puede tener un tamaño y forma tal que cubre la cara de un usuario humano para facilitar la colocación del sustrato insoluble en agua sobre la cara del usuario como un sustrato de máscara. Por ejemplo, el sustrato de máscara insoluble en agua puede tener aberturas para la boca, la nariz, y / o los ojos del usuario. Alternativamente, el sustrato insoluble en agua puede no tener tales aberturas. Tal configuración sin aberturas puede ser útil para formas de realización de la invención en la que está destinado el sustrato insoluble en agua para ser cubierto sobre una extensión no facial de la piel o si el sustrato insoluble en agua está destinado a ser utilizado como toallita. El sustrato insoluble en agua puede tener varias formas, tales como una forma angular (por ejemplo, rectangular) o una forma arqueada como la circular o la ovalada.

55 **[0062]** El producto puede incluir una pluralidad de sustratos insolubles en agua de diferentes formas. El producto puede incluir un primer sustrato insoluble en agua y un segundo sustrato insoluble en agua. El primer sustrato insoluble en agua tiene la forma para su aplicación sobre la frente y el segundo sustrato insoluble en agua tiene la forma de aplicación en la proximidad de la boca, tales como las áreas por encima y / o debajo de los labios, de la barbilla, y / o las mejillas. El primero sustrato insoluble en agua también se puede aplicar a la región de la nariz de la cara. El primer sustrato insoluble en agua puede tener un área de superficie de aproximadamente 100 cm² a aproximadamente 200 cm², tal como de aproximadamente 120 cm² a aproximadamente 160 cm² y el segundo sustrato insoluble en agua tiene un área de superficie de aproximadamente 100 cm² a aproximadamente 300 cm², tal como de aproximadamente 150 cm² a aproximadamente 250 cm². El sustrato insoluble en agua puede tener una baja rigidez de tal manera que puede, por ejemplo, fácilmente colgar sobre o ajustarse a la cara o otras partes del cuerpo del usuario.

[0063] La presente invención comprende además métodos de aclarar la piel aplicando a la piel en necesidad de tratamiento de aclaramiento de piel de un extracto de planta entera *Lilium candidum*, flor, tallo, hojas, y / o el bulbo, y tales extractos y realizaciones de la misma se describen arriba. El método puede comprender la aplicación de una composición de la presente invención que comprende un extracto de planta entera *Lilium candidum*, flor, tallo, hojas, y / o el bulbo, ya que tales composiciones se han descrito anteriormente en diversas realizaciones, a la piel en la necesidad de tratamiento de aclaramiento de piel.

[0064] La presente invención puede comprender aplicación a cualquier piel en necesidad de tratamiento en el cuerpo. Por ejemplo, la aplicación puede hacerse con una cualquiera o más de la piel de la cara, cuello, pecho, espalda, brazos, axilas, manos y / o las piernas.

[0065] Preferiblemente, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación de una cantidad segura y efectiva para aclarar la piel de extracto de *Lilium candidum* a la piel. Los métodos pueden comprender la aplicación de Extracto de *Lilium candidum* mayor que cero a aproximadamente el 20% a la piel necesitada. Preferiblemente, los métodos comprenden la aplicación de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% de extracto de *Lilium candidum* a la piel que lo necesita. Preferiblemente, los métodos comprenden desde mayor que cero a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% extracto de *Lilium candidum* a la piel. Preferiblemente, los métodos comprenden la aplicación de extracto de *Lilium candidum* de aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 2 a de aproximadamente 5% a la piel.

[0066] Cualquier método adecuado de aplicar el extracto a la piel en necesidad puede ser utilizado de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el extracto puede ser aplicado directamente a partir de un paquete a la piel en necesidad, a mano sobre la piel en necesidad, o puede ser transferido de un sustrato tal como una máscara o toallita, o una combinación de dos o más de los mismos. El extracto se puede aplicar a través de un cuentagotas, tubo, rodillo, rociado, parche o añadido a un baño o de otra manera al agua que debe aplicarse a la piel, y similares.

[0067] Los métodos de la presente invención pueden comprender además la etapa de dejar el extracto *Lilium candidum* en contacto con la piel durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, preferiblemente después de la aplicación, el extracto se deja en contacto con la piel durante un período de aproximadamente 15 minutos o más. Más preferiblemente, el extracto se deja en contacto con la piel durante aproximadamente 20 minutos o más, más preferiblemente de aproximadamente 1 hora o más.

[0068] El método de la presente invención puede comprender un régimen que comprende aplicar el extracto *Lilium candidum* a la piel varias veces durante un período de tiempo seleccionado. Por ejemplo, la presente invención puede proporcionar un método de aclarado de la piel que comprende aplicar a la piel en la necesidad de aclarar la piel una composición que comprende un extracto de *Lilium candidum* una vez o dos veces al día durante al menos 12 semanas, preferiblemente al menos 8 semanas y más preferiblemente durante al menos 2 semanas.

[0069] Preferiblemente, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación de al menos dos composiciones o productos diferentes que comprenden extracto de *Lilium candidum* a la piel. Por ejemplo, los procedimientos pueden comprender la aplicación de una primera composición que comprende extracto de *Lilium candidum* a la piel en necesidad de aclaramiento la piel, seguido de la aplicación de una segunda composición que comprende extracto de *Lilium candidum*, pero que es de otra manera diferente de la primera composición, a la piel en necesidad de aclaramiento de piel. Preferiblemente, la primera y segunda composición pueden ser seleccionadas independientemente entre el grupo que consiste en lociones, productos de limpieza, máscaras, toallitas, cremas, sueros, geles, y similares. Preferiblemente, al menos una de las composiciones primera y segunda es un producto de limpieza, loción, crema, esencia, o suero, y la otra es una máscara facial o toallita. Preferiblemente, por lo menos una de las composiciones primera y segunda es un producto de limpieza y la otra es una loción o crema.

[0070] Preferiblemente, el método comprende la aplicación de al menos tres productos que comprenden extracto de *Lilium candidum* a la piel en necesidad de aclaramiento de piel. Preferiblemente, tales tres productos se seleccionan del grupo que consiste en productos de limpieza, lociones, cremas, esencias, y máscaras faciales.

EJEMPLOS

[0071] Los siguientes métodos de ensayo se usaron en los Ejemplos:

Ensayo de inhibición de síntesis de melanina

[0072] Las muestras de control de B16 (F10) células de melanoma murino se prepararon y se recogieron tal como se indica a continuación, pero sin la adición de cualquier muestra de ensayo y sin la exposición a UVB (control no tratado). Otras muestras de control se prepararon y se recogieron tal como se indica a continuación, sin adición de muestra de prueba y se expusieron a UVB como se describe a continuación (control tratado). Una o más muestras

de células B16 (F10) se prepararon y fueron pre-tratadas con una muestra de ensayo (por ejemplo, E1), seguido por la exposición a UVB como se describe a continuación. Tras el tratamiento, UVB estimula la melanogénesis en las células y se evaluaron los compuestos de ensayo sobre la base de su capacidad para inhibir o ralentizar la velocidad de la melanogénesis. Se lisaron las células para la medición de proteína con un contenido de 595 nm y 470 nm en melanina. La potencia de los compuestos de ensayo se determina comparando el % de inhibición conseguido por los compuestos de ensayo contra el control tratado.

Procedimiento de prueba:

[0073] En un primer día, las células de melanoma B16 murino (F10) se sembraron en placas de 60 mm con una densidad de ~ 1 millón de células por placa y se incubaron durante 48 horas a 37 ° C, 5% CO2. En el día 2, las células con una tasa de confluencia de 90 a 100% se trataron con compuesto de ensayo a una concentración predeterminada (por ejemplo, 25 mg / ml) durante dos horas (sólo para las muestras de compuesto de ensayo), seguido por la exposición a UVB 20 MJ / cm2 (para las muestras de ensayo y de control tratado). Las células se recogieron en el día 3 (24 h de irradiación de post UVB para las muestras de prueba y de control tratados) y se lisaron en tampón de lisis de proteína (50 mM de Tris, pH 8, EDTA 2 mM, NaCl 150 mM, y 1% de Triton X 100 - un tensioactivo no iónico comprado de BioRad Cat #: 161-0407), y centrifugado. El sobrenadante resultante se mezcló bien con un ensayo de tinte de proteína (reactivo de ensayo de proteínas Bio-Rad) y un espectrofotómetro (Molecular Devices VERSAmax) se utilizó para determinar la densidad óptica (proteína de ensayo OD) de la muestra a 595 nm. El sedimento de células que queda después de la eliminación del sobrenadante se disolvió en tampón de DMSO alcalina, y la solución resultante se usa para el ensayo de la melanina de la absorbancia a 470 nm para determinar el ensayo de melanina OD.

[0074] Tres muestras de cada uno de los controles no tratados, tratados de control, y cada muestra de ensayo se hicieron y la melanina y Proteína OD se midieron. La melanina normalizada para cada control sin tratar (3 muestras), control tratado (3 muestras) y de la muestra de prueba (3 muestras para cada compuesto de ensayo) se calculó mediante la siguiente ecuación:

Melanina normalizada = ensayo de melanina OD/ensayo de proteína OD.

[0075] La melanina normalizada media de los controles no tratados se calculó (suma de los tres valores calculados / 3), y la melanina normalizada media de los controles tratados se calculó de manera similar.

[0076] El valor de la inducción de control se calculó mediante la ecuación:

Valor de inducción de control = melanina media normalizada de control tratado - melanina media normalizada de control no tratado

[0077] El valor de inducción con cada muestra de ensayo se calcula a continuación, a través de la ecuación:

Valor de inducción con muestra de prueba = melanina normalizada de la muestra de prueba - melanina media normalizada de control no tratado.

[0078] El % de inhibición para cada muestra de ensayo se calcula a continuación, a través de la ecuación:

100 x [(Valor de inducción de control - valor de inducción con muestra de prueba)/Valor de inducción de control]. La inhibición media % se calcula como la suma de los tres valores de % de inhibición resultantes para cada muestra de prueba dividida por tres.

[0079] La secuencia de cálculo de % de inhibición se explica mediante un ejemplo teórico, véase la siguiente tabla.

Control sin tratar de melanina media normalizada	0,98
Control tratado de Melanina de UVB normalizada	2,56
Valor de inducción de control	2,56 - 0,98 = 1,58
Muestra de ensayo de melanina media normalizada	1,04
Valor de la inducción con muestra de prueba	1,04-0,98 = 0,06
% de inhibición para muestra de prueba	[(1,58-0,06)/1.58] x 100 = 96,20%

Modelo equivalentes epidérmicos de piel como una prueba de aclaramiento de la piel (ΔL)

[0080] Tejidos equivalentes epidérmicos de la piel están disponibles comercialmente de MatTek's MelanoDerm™ System y se utilizaron para las siguientes pruebas. MatTek's MelanoDerm™ System consiste en queratinocitos epidérmicos normales, obtenidos de humanos (NHEK) y melanocitos (NHM) que se han cultivado para formar un modelo de múltiples capas, altamente diferenciado de la epidermis humana. Específicamente, tejidos MEL-300-B, cada uno de 9 mm de diámetro se utilizaron en los siguientes ensayos.

[0081] Los materiales de ensayo preparados en un vehículo apropiado y concentraciones ensayadas se aplicaron tópicamente en el modelo de piel a diario y el experimento se prolongó durante 8 días. La medición se realizó en el día 9.

[0082] Los puntos finales del oscurecimiento del tejido visual macroscópico y microscópico se midieron mediante la toma de fotografías con una cámara digital. El grado de luminosidad para cada tejido (L- Value) se midió utilizando un espectrofotómetro (Konica Minolta CM-2600d). El ΔL (grado de luminosidad en comparación con el control) para cada muestra de ensayo se calcula en la fórmula siguiente:

$\Delta L = L\text{-valor de la muestra tratada} - L\text{-valor de la muestra de control}$

[0083] Preferiblemente, las composiciones de la presente invención son eficaces para lograr un ΔL de acuerdo con este ensayo mayor que cero. Más preferiblemente, las composiciones de la presente invención son eficaces para lograr un ΔL de aproximadamente 0,5 o mayor, más preferiblemente aproximadamente 1 o mayor, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 o mayor, y más preferiblemente aproximadamente 2 o mayor.

Prueba de viabilidad celular

[0084] La viabilidad de la célula del tejido durante el experimento se evaluó usando el ensayo de MTT que se describe como sigue. El Ensayo de Viabilidad del Tejido MTT es un sistema de ensayo colorimétrico que mide la reducción de un bromuro de metiltiazolildifenil-tetrazolio (MTT) amarillo en un producto púrpura insoluble por las mitocondrias de las células viables.

[0085] Los tejidos epidérmicos de la piel previamente utilizados para determinar el grado de ligereza para cada material de ensayo y de los tejidos no tratados se utilizaron para determinar las células viables por ciento restante al final del experimento. Los tejidos epidérmicos de la piel después de la prueba de grado de lightnes se incubaron con el reactivo MTT durante 3 h. Después se añade tampón de extracción de incubación para lisar las células y se dejó continuar durante la noche. Las muestras se leen utilizando un lector de placas a una longitud de onda de 570 nm y se comparan con el control sin tratar y se expresan en% de viabilidad celular como de control. Una reducción de la viabilidad celular $\geq 30\%$ a partir del control de considerar como una indicación significativa de la citotoxicidad celular causada por los materiales de prueba. La cantidad de color púrpura producido es directamente proporcional al número de células viables.

Ejemplo 1: Preparación de Extracto de Liliun candidum de flor no polar (E1)

[0086] extracto (E1): 50,9 g de flores Liliun candidum congelado fresco secado (obtenido de Prisma, Países Bajos) se extrajeron con 500 ml de hexano en una proporción de 01:10 (materia prima al disolvente) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas a una velocidad de 1000 rpm. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El extracto se secó adicionalmente a alto vacío y 2.17gm extracto de hexano de la flor Liliun candidum (E1) se obtuvo en un rendimiento de 4,26%.

[0087] El extracto (E1), así obtenido, se analizó utilizando técnicas de HPLC estándar. El análisis por HPLC reveló que el extracto se compone de lípidos, ácidos grasos saturados y específicamente ácidos grasos omega insaturados y sus ésteres, por ejemplo fenetilo El ácido linoleico, linoléico, triglicéridos y ácido palmítico. Aproximadamente el 60-80 % en peso de extracto seco total constan de materiales representados por la Fórmula I.

Ejemplo 2: Preparación de extracto de Liliun candidum de flor polar (E2)

[0088] extracto (E2): 26,6 g de congelación fresca seca Liliun candidum flores (obtenido de Prisma, Países Bajos) se suspendieron en 400 ml de agua destilada en una proporción de 1:15 (materia prima al disolvente) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas a una velocidad de 1000 rpm. La suspensión se centrifugó a 5000 rpm durante 5 minutos y el sobrenadante se filtró utilizando el sistema de filtro de 0,22 mm (Corning Incorporated, Nueva York, EE.UU.). Después, el filtrado se concentró y se liofilizó (MODULYOD, Freeze secadora, Thermo Electron Corporation). se obtuvo 7.87gm de extracto (E2) con un rendimiento del 29,6%. [0089] El extracto polar E2, así obtenido, se analizó mediante técnicas de HPLC estándar y se encontró que esencialmente libre de componentes representados por la Fórmula I.

Ejemplos 3-4: Preparación extracto de *Lilium candidum* de flor de metanol (E3) y polar medio (E4)

[0090] El extracto de metanol (E3): 25,5 g de polvo de *Lilium candidum* flor (obtenido a partir de residuos de ejemplo 1) se extrajo adicionalmente con 200 ml de metanol con agitación a una velocidad de 1.000 rpm durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró usando papel de filtro (# 3, Whatman) y el filtrado se evaporó a sequedad. El extracto de metanol se secó adicionalmente a alto vacío y el extracto de 6.788g (E3) se obtuvo en un rendimiento de 26,6%.

[0091] El extracto de metanol se analizaron mediante técnicas de HPLC estándar. El análisis muestra que la fracción de metanol de flor *Lilium candidum* está compuesto principalmente por componentes hidrófilos.

[0092] El extracto polar medio (E4): 245 mg de extracto de metanol (E3) se cargó en 5 g de gel de sílice RP C18 y sucesivamente se eluyó con agua y con mezclas de agua / metanol. Las fracciones de elución de la mezcla de agua / MeOH se combinaron para obtener el extracto de mediados de polar que era esencialmente libre de componentes polares (extracto E4 con un rendimiento de 12,8% a partir de extracto de E3 que corresponde al 3,4% a partir de materias primas de la flor *Lilium candidum*). El análisis de HPLC muestra mayoritariamente que flavonoides estaban presentes y la mayoría de los componentes principales se identificaron y se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Identidades químicas de composición polar medio del extracto de flor *Lilium candidum*

Número de serie	Nombres Químicos
1	Kaempferol-3-O- [BD-xilopiranosil- (1 → 2) -bd-glucopiranosido]
2	Kaempferol-3-O- [BD-glucopiranosil (1 → 2) -bd-galactopiranosido]
3	Heloniosida A
4	3,6 'diferuloilsucrosa
5	Glucósido de flavonoide con Mol. en peso. 772,2
6	Glucósido de flavonoide con Mol. en peso. 626,2
7	Fenil glucósido propanoid con Mol. en peso. 416,2
8	Saponina con fórmula mol C49H76O20
9	Saponina con fórmula mol C50H78O20
10	3 saponinas identificadas como una clase con peso molecular en el intervalo de 1000

Example 5: Preparación de extracto de flor *Lilium candidum* polar / no polar combinado (E5)

[0093] Un extracto no polar hecho de acuerdo con E1 y un extracto polar hecho de acuerdo con E2 se combinaron juntos para dar un extracto de flor de *Lilium candidum* (E5) que está esencialmente libre de los componentes mediados polares enumerados en la Tabla 1. La Tabla 2 enumera los componentes identificados a estar presentes en Extracto de flor *Lilium candidum* E5. La parte hidrofílica y lipofílica de extracto representa razones naturales como lo fueron en materia prima de flor *Lilium candidum*.

Tabla 2: Extracto de identidades químicas de E5

Número de serie	Indicación de polaridad	Componentes de extracto
1	Hidrofílico	Polisacáridos
2	Hidrofílico	Pentasacáridos, por ejemplo, tiempos de retención = 3,86 y 4,5 min; Mol Fórmula: C30H50O25
3	Hidrofílico	Disacáridos
4	Hidrofílico	Aminoácidos, por ejemplo tirosina
5	Hidrofílico	Ácidoltatartaric: Número CAS 09/07/2957
6	Hidrofílico	Ácido β-Hidroxiparacónico: CASRN 19014-10-9
7	Hidrofílico	Alcaloides, por ejemplo Jatropham: CASRN 50656-76-3
8	Lipofílico	Linoleicoácido
9	Lipofílico	Ácidolinolénico
10	Lipofílico	Omegaéster de ácido graso: CASRN: 117210-64-7
11	Lipofílico	Ácidos grasos Omegaéster: CASRN: 117210-65-8
12	Lipofílico	Omega éster de ácido graso: CASRN: 3943-52-0
13	Lipofílico	Ácido palmítico

Ejemplo 6: Preparación de extracto flor de *Lilium candidum* combinada polar / no polar / midpolar (E6)

[0094] Los extractos hechos de acuerdo con E1, E2 y E4 se combinaron para obtener un extracto de flor *Lilium candidum* total (E6) que representa la composición natural.

Ejemplo 7: Preparación de extractos *Lilium candidum* de un paso (E7 y E8) con composición activa

[0095] En dos recipientes separados cada uno de 10g de materia prima en polvo de flor y bulbo *Lilium candidum* (Prisna, Bajos Países) se suspendieron en 100 ml de cloroformo y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La suspensión se filtró y el filtrado se secó a baja presión y baja temperatura para obtener el material seco (extracto). El material seco de la flor fue de 548 mg (E7) y de la bombilla 59 mg (E8) con rendimientos respectivos de 5,4% y 0,66%. El análisis por HPLC se realizó para ambos extractos y se encontró libre de componentes polares medios. Componentes de extracto E8 comprendido de lipófilo vs. hidrofílico comprendidos en una relación de aproximadamente 80:20 y la relación de extracto E7 estaba más cerca de 95: 5 resp. La relación de ácidos insaturados grasos Omega vs. ácidos grasos saturados fue favorecida hacia ácidos grasos Omega para E8 (3,5:1). Extracto E7 tiene casi las mismas cantidades de ácidos grasos insaturados y saturados.

Ejemplo 8: UVB inducida melanogénesis inhibición de la actividad en las células B16F10 y citotoxicidad

[0096] Los extractos en acuerdo con E1-E3 se ensayaron para determinar la inhibición de melanogénesis y la citotoxicidad de acuerdo con la inhibición de la síntesis de melanina y las pruebas de viabilidad de la célula, respectivamente, como se describe anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3 - Inhibición de la melanogénesis de extractos de flor *Lilium candidum*

Extracto	E1	E2	E3
Valores IC50 (%)	0,09	0,1	0,1*

* Inactivo a <0.1% y citotóxico a >0,1%

Ejemplo 9: actividad de inhibición de melanogénesis inducida por UVB en las células B16F10 y citotoxicidad

[0097] Los extractos en acuerdo con E4-E6 se ensayaron para determinar la inhibición de melanogénesis de acuerdo con la inhibición de la síntesis de melanina y las pruebas de viabilidad de la célula, respectivamente, como se describe anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4- Inhibición de melanogénesis de extractos

Extracto	E4	E5	E6
Valores IC50 (%)	*	0,065	0,17

* Inactivo a <0.1% y citotóxico a >0,1%

Ejemplo 10: Aclaramiento de la piel y citotoxicidad

[0098] El siguiente ejemplo ilustra las propiedades de aclaramiento de piel de extractos E1-E8. Todos los extractos se ensayaron a las concentraciones indicadas en la Tabla 5 a través del Modelo de Equivalentes Epidérmicos de Piel como una Prueba de Aclaramiento de Piel (ΔL) como se describe anteriormente. El potencial de citotoxicidad se determinó mediante el ensayo de MTT para todos los extractos y se calcula como % de reducción de la viabilidad celular en comparación con el control, en la que >30% de reducción de la viabilidad celular constituyen problemas significativos de citotoxicidad. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5- Aclaramiento de la piel (ΔL) de extractos

Extracto (concentración (%))	ΔL	Desviación estándar (p-valor)
E1 (0,01%)	1,7	0,11
E1 (5%)	1,53	0,04
E2 (0,1%)	2,28	0,06
E2 (5%)	2,96	0,06
E3 (0,01%)	*	-
E3 (0,05%)	*	-
E4 (0,05%)	*	-
E5 (0,1%)	2,14	0,07
E6 (0,1%)	*	-

Extracto (concentración (%))	ΔL	Desviación estándar (p-valor)
E7 (5%)	0,75	0,185
E8 (2%)	4,93	0,003
*Citotoxicidad significativa observada		

Ejemplo 11 (comparativo): Análisis química y bio-actividad de cuatro extractos comerciales de lirio blanco (C1-C4)

[0099] Tres extractos de lirio blanco disponibles en el comercio de flores y un extracto de bulbo de lirio blanco se obtuvieron (C1-C4) tal como se describe en la Tabla 6 a continuación. Los extractos se analizaron bajo HPLC a través del mismo método que para los extractos de E1-E8 de arriba y ningunos compuestos de Fórmula I se detectaron. Los compuestos se ensayaron también para aclarar la piel a través del Modelo de equivalentes epidérmicos de piel como prueba para el aclaramiento de la piel (ΔL). Los resultados se muestran en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 6: Extractos comerciales de lirio blanco (C1-C4)

Extractos	Nombre comercial	Nombre de la planta	Parte de la planta utilizada	Proveedor
C1	Lirio Phytofleure NP	Lilium candidum	Flores	Croda
C2	Lirio Blanco SA	Lilium candidum	Flores	Alban Muller
C3	Lys EG 162 fiteleno	Lilium candidum	Flores	Greentech
C4	Extracto de Lirio blanco BG	Lilium candidum	Bulbos	Farmacéuticos Maruzen

Tabla 7: Resultados químicos y de aclaramiento de piel para C1-C4

Extracto	Materiales con poca o ninguna retención en RP C18 (%)	Bioactivos por la Fórmula I (%)	ΔL para hasta 20% del extracto probado
C1	99	No detectado	0
C2	99	No detectado	0
C3	99	No detectado	0
C4	99	No detectado	0

Ejemplo 12 (comparativo): Preparación de extracto de bulbo Lilium candidum con sistema de disolvente polar (C5)

[0100] En un recipiente de vidrio apropiado 10g de bulbo de polvo seco Lilium candidum (obtenido de Prisma, Países Bajos) se suspendió en 100 ml de un sistema disolvente que comprende metanol y diclorometano (1:1). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se filtró. El filtrado se secó para obtener un material residual (extracto de C5). El análisis por HPLC muestra C5 se compone principalmente de componentes químicos polares y mediados polares, con hasta 3% del extracto que comprende composiciones de Fórmula I. Una composición que comprende 2% del extracto (es decir, hasta 0,06% de los compuestos de Fórmula I en la composición general) se puso a prueba para aclarar la piel a través de la piel Modelo de Equivalentes Epidérmicos de Piel como prueba de aclaramiento de piel (ΔL). La composición exhibió a ΔL de 0,26 + 0,26.

Ejemplo 13 Preparación de la Composición

[0101] Una fórmula de producto en crema con un extracto de acuerdo con la presente invención se da en la siguiente Tabla-12:

Nº #	Ingrediente/ Función	Comercio/Nombre INCI	% Peso	
5	1	Agua purificada	Agua	Balance
	2	EDTA BD	EDTA disódico	0,10
	3	Emulsionantes	Pemulen TR-1, Brij72, Brij 721, Lanette 22, Amphisol K, Simulgel EG	4,90
	4	espesantes	Carbopol Ultrez 20, goma xantana 180	0,20
10	5	Humectantes	butileno glicol, glicerina	9,00
	6	Agente acondicionador de piel	Prodeew 300, Cetiol SB-45, Edenor ST 1 MI, Miglyol 812N, Finsolve TN, DC 200 50 cps, DC 345 Fluid, DC 1403, SP-500	15,75
	7	Hidrolito-5	pentilenglicol	1,00
15	8	Digluconato de Clorhexidina 20%	clorhexidina digluconato	0,25
	9	Extracto de flor <i>Lilium candidum</i>	Extracto de flor <i>Lilium candidum</i>	5,00
20	10	Conservantes	parabenos metil parabeno, etil, propil paraben	0,60
	11	Base neutralizante	hidróxido de sodio	según necesidad

[0102] Se mezclan los ingredientes de acuerdo con procedimientos estándar. Un procedimiento general breve se describe aquí para la orientación.

Premezcla A: Disolver extracto de flor de *Lilium candidum* de butilenglicol y agua

Premezcla B: Mezclar glicerina y xantana 180 hasta obtener una mezcla uniforme se logre

Premezcla C: Dispersar SP 500 en butilenglicol

FASE DE AGUA:

[0103]

- Añadir agua en el vertiente, comenzar la agitación, añadir EDTA BD y mezclar hasta que esté uniforme
- Espolvorear en Pemulen TR-1 y Carbopol Ultrez 20 y mezclar hasta que se obtenga una mezcla translúcida
- Añadir Prodeew 300, butilenglicol, y Xantural Premix B hasta que esté uniforme
- Iniciar el calentamiento a 80-83 ° C
- A 70-75 ° C, añadir metilparabeno y mezclar hasta que esté uniforme
- A 80 ° C, añadir hidróxido de sodio para neutralizar la fase acuosa, Mantener la temperatura hasta la eliminación

FASE DE ACEITE:

[0104] Mix Miglyol 815, Finsolve TN, Lanette 22, Edenor ST1 MY, Brij 721, Cetiol SB45, parabeno de etil, parabeno de propil, y calentar a 80 ° C, compruebe que una masa fundida transparente se consigue antes de mezclar durante 20 minutos. A 80 ° C, añadir Amphisol K y mezclar hasta que esté uniformemente dispersada. Mantenga la temperatura a 80-83 ° C hasta su eliminación.

AJUSTE DE FASE:

[0105]

- Añadir la fase de aceite a la fase de agua bajo homogeneización
- Añadir Simulgel EG y mezclar hasta que esté uniforme. No continuar hasta que se observe un efecto espesante.
- Salida de refrigeración a 60-65 ° C
- A 60-65 ° C, añadir lentamente Premezcla A.
- A 55-60 ° C, añadir DC 200 50 cst, DC 345 y DC 1403 y mezclar hasta que esté uniforme
- A los 45 ° C, añadir Premezcla C
- Por debajo de 35 ° C, añadir hidrolito 5, digluconato de clorhexidina, y mezclar hasta que esté uniforme y homogeneizar el lote durante 5 minutos.

65

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición que comprende un extracto seleccionado entre el grupo que consiste en extractos de planta entera *Lilium candidum*, bulbo *Lilium candidum*, flor *Lilium candidum*, vástago de *Lilium candidum*, hojas de *Lilium candidum* o mezclas de dos o más de los mismos, y un vehículo, donde dicha composición comprende aproximadamente 0,1% en peso o más de al menos un ácido graso poliinsaturado - que tiene una estructura de Fórmula I:
- 10
$$R-COOH \quad (I)$$
- donde R es - (CH₂)^z- (CH = CH-CH₂)ⁿ- (CH₂)^m-CH₃, n es de 1 a 6, m es de cero a 6, y z es de 2 a 7, y en el que dichos extracto tiene 2% o menos en peso basado en el peso total de la composición de flavonoides, saponinas, y glucósidos de flavonoides o saponinas.
- 15 2. La composición de la reclamación 1 en la que dicho extracto comprende al menos una parte de al menos un ácido graso poliinsaturado de la Fórmula I.
- 20 3. La composición de la reclamación 1 o la reclamación 2 en la que dicha composición comprende ácidos grasos poliinsaturados de la Fórmula I que no son parte del extracto.
- 25 4. La composición de cualquier reclamación precedente en la que al menos dicho ácido graso poliinsaturado tiene una estructura de fórmula I en la que R se selecciona del grupo que consiste en: - (CH₂)⁷-CH = CH-CH₂- (CH₂)⁶-CH₃, - (CH₂)⁷- (CH = CH-CH₂)²- (CH₂)³-CH₃, - (CH₂)⁷- (CH = CH-CH₂)³-CH₃, y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 30 5. La composición de cualquier reclamación precedente en el que al menos dicho ácido graso poliinsaturado de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos omega-3, omega-6, omega-9 y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 35 6. La composición de cualquier reclamación precedente en la que al menos dicho ácido graso poliinsaturado de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en ácido α-linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido linoleico, ácido γ-linolénico, ácido di-homo-γ-linolénico, ácido araquidónico, ácido oleico, y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 40 7. La composición de cualquier reclamación precedente en la que dicho extracto comprende al menos un ácido graso poliinsaturado de fórmula I seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido linoleico, ácidos linolénicos, y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 45 8. La composición de cualquier reclamación precedente en la que dicho extracto comprende de aproximadamente 40 a aproximadamente 95% en peso de ácidos grasos poliinsaturados - de Fórmula I.
- 50 9. La composición de cualquier reclamación precedente en la que dicha composición comprende de 0,1 a alrededor de 5% en peso de ácidos grasos poliinsaturados de Fórmula I.
- 55 10. La composición de cualquier reclamación precedente en la que dicho extracto comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en polisacáridos, oligosacáridos, disacáridos, y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 60 11. La composición de cualquier reclamación precedente que comprende además al menos un agente activo adicional de aclaramiento de piel.
- 65 12. La composición de cualquier reclamación precedente en la que dicho extracto se selecciona del grupo que consiste en planta entera *Lilium candidum*, bulbo *Lilium candidum*, flor *Lilium candidum* y combinaciones de dos o más de los mismos.
13. La composición de cualquier reclamación precedente en la que dicho extracto consiste en extracto de flor *Lilium candidum* o extracto de bulbo *Lilium candidum*.
14. La composición de cualquier reclamación precedente en la que dicho extracto es un extracto no polar.
15. La composición de cualquier reclamación precedente que comprende además un material seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, agentes quelantes, emolientes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificantes, fragancias y combinaciones de dos o más de los mismos, donde dicha composición es una composición de cuidado de la piel en una forma seleccionada del grupo que consiste de lociones, cremas, sueros, geles, barras, pulverizaciones, ungüentos, lavados líquidos, barras de jabón, champús, acondicionadores para el cabello, pastas, espumas, polvos, espumas, cremas de afeitado,

hidrogeles, productos formadores de lámina, fluido en toallitas, líquido en máscaras faciales, y combinaciones de dos o más de los mismos.

5 **16.** Una máscara facial que comprende un sustrato y una composición de máscara de cualquier reclamación precedente.

10 **17.** Un método de aclaramiento de la piel que comprende la aplicación a la piel necesitada de tratamiento de aclaramiento de piel de una composición según cualquiera de las reclamaciones 1 a 15, en la que dicha composición es eficaz para lograr un ΔL mayor que cero.

15 **18.** El método de la reclamación 17 en la que dicha composición es eficaz para lograr un ΔL de alrededor de 0,5 o mayor.

20 **19.** El método de cualquiera de reclamación 17 o reclamación 18, en la que dicha piel necesitada de tratamiento se selecciona del grupo que consiste en piel oscurecida, piel cetrina, piel con tono desigual de la piel, piel con una o más marcas hiperpigmentadas, o combinaciones de dos o más de los mismas.

25

30

35

40

45

50

55

60

65