

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 928**

51 Int. Cl.:

A61K 8/97 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2012 PCT/US2012/025910**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2012 WO2012115947**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2012 E 12707206 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2677997**

54 Título: **Composición cosmética que comprende fracciones de suero de baniano, de loto y de trébol**

30 Prioridad:

22.02.2011 US 201161445374 P

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

14.06.2017

73 Titular/es:

**ISP INVESTMENTS INC. (100.0%)
1011 Centre Road
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

**KOGANOV, MICHAEL y
DUEVA-KOGANOV, OLGA**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 616 928 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).

DESCRIPCIÓN

Composición cosmética que comprende fracciones de suero de baniano, de loto y de trébol

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden fracciones de suero de baniano, de loto y de trébol. La presente invención también se refiere a métodos para mejorar el aspecto de la piel envejecida de mamíferos mediante el uso de una composición que comprende fracciones de suero de baniano, de loto y de trébol.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La epidermis, la capa más exterior de la piel, comprende una estructura celular continua formada por cuatro capas: el estrato córneo, la capa granular, la capa espinosa y la capa basal. Cada capa celular de la epidermis representa diversas etapas a lo largo de un proceso en el que los queratinocitos epidérmicos basales experimentan un ciclo continuo de proliferación, diferenciación y apoptosis, moviéndose hacia arriba desde la capa basal para finalmente producir corneocitos. Estos corneocitos forman la capa cornificada conocida como estrato córneo.

- 15 Los queratinocitos basales residen en la parte inferior de la epidermis. Estas células mitóticamente activas experimentan un ciclo proliferativo para generar células hijas que se desplazan físicamente hacia arriba a las capas espinosa y granular y experimentan el proceso de diferenciación en corneocitos. Al pasar a través de las capas espinosa y granular, las células experimentan cambios morfológicos que aplanan su estructura a medida que pierden su viabilidad celular, experimentan perfiles de expresión de queratina alternos y se transforman en remanentes celulares. Por término medio, una epidermis joven se renueva en aproximadamente un mes, despojándose de las células más viejas y sustituyéndolas por nuevas, pero este proceso puede aumentar a más de cuarenta días en una piel de más edad.

- 20 Los corneocitos del estrato córneo permanecen conectados entre sí a través de proteínas y lípidos, creando una barrera protectora entre el organismo y su entorno exterior. Esta barrera de permeabilidad epidérmica estrictamente regulada actúa como barrera física y selectiva contra ataques químicos y biológicos. Entra las funciones importantes de esta barrera se incluyen la atenuación de la penetración de radicales libres y la prevención de la penetración de radiación nociva, incluyendo radiación UV, en capas más profundas. El estrato córneo también actúa como una barrera de permeabilidad y previene la pérdida de humedad corporal al entorno exterior. Una disfunción de esta barrera puede conducir a afecciones crónicas de la piel, enfermedades y en casos extremos pueden incluso amenazar la viabilidad del organismo.

- 25 El envejecimiento de la piel es un proceso multifactorial impulsado tanto por factores intrínsecos (envejecimiento cronológico) como por factores extrínsecos (medioambientales), incluyendo la exposición a la luz ultravioleta (UV), las toxinas ambientales, los contaminantes y el hecho de fumar. En la técnica es conocido que la capacidad del estrato córneo para generar ciclicamente nuevas capas de piel disminuye con la edad, de modo que la tasa de renovación del estrato córneo se reduce sustancialmente en la piel envejecida, volviéndose la capa cornificada cada vez más delgada. Esto conduce a una reducción de la capacidad funcional de la barrera, de modo que los estímulos nocivos penetran más fácilmente en el estrato córneo, conduciendo a daños por UV, por ejemplo, en las capas dérmicas subyacentes, degradación de colágeno y elastina, y finalmente se manifiesta en el aspecto como formación de arrugas y atrofia cutánea. El adelgazamiento del estrato córneo por la suma de factores de envejecimiento intrínsecos y extrínsecos aumenta la aparición visible de líneas finas y arrugas. Además, la barrera experimenta un aumento de la permeabilidad a los radicales libres y una reducción en la cantidad del lípido en la matriz intracelular relacionados con la edad, que disminuyen la capacidad de la barrera para difundir toxinas desde las capas más profundas. La capacidad de recuperación de la barrera frente a ataques ambientales también se reduce sustancialmente con la edad.

- 40 Por tanto, la función barrera de la piel es clave para su capacidad de regenerarse y protegerse del aspecto de piel envejecida. Por consiguiente, sería deseable proporcionar composiciones y métodos de tratamiento que puedan mejorar la función barrera de la piel y también mejorar el aspecto de piel envejecida.

SUMARIO DE LA INVENCION

- 50 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden fracciones de suero de baniano, de loto y de trébol y mezclas y/o combinaciones de las mismas. En una realización, la composición de la invención comprende fracciones de suero de baniano, de loto y de trébol.

5 Un método para mejorar el aspecto de piel envejecida comprende el paso de aplicar una primera composición que incluye una cantidad eficaz de una combinación de fracciones de suero de baniano, fracción de suero de loto y fracción de suero de trébol a una zona de piel envejecida, aplicándose la composición durante un período de tiempo suficiente para mejorar el aspecto de dicha piel envejecida. En determinadas realizaciones, la composición también comprende un vehículo dermatológicamente aceptable.

10 En algunas realizaciones, la zona de piel envejecida es piel facial envejecida. En realizaciones particulares, la mejora del aspecto de la piel envejecida comprende la mejora del aspecto de arrugas, líneas finas, líneas profundas gruesas, grietas, hinchazones, poros abiertos; el engrosamiento del tejido queratinoso (por ejemplo construcción de la epidermis y/o dermis y/o capas subdérmicas de la piel); el aumento de la circunvolución del límite dérmico-epidérmico (también conocido como crestas interpapilares); dar luminosidad a la piel; la prevención de la pérdida de elasticidad de la piel, por ejemplo, debido a pérdida, deterioro y/o inactivación de la elastina funcional de la piel, que conduce a estados tales como elastosis, flacidez, pérdida de retroceso de la piel después de una deformación; cambio de coloración de la piel, por ejemplo ojerías, manchas (por ejemplo una coloración roja irregular debido, por ejemplo, a rosácea), aspecto cetrino, descoloración causada por hiperpigmentación, etc.; y combinaciones de los mismos.

15 En respuesta a los problemas identificados en los antecedentes, la presente invención puede adoptar otras formas. En la siguiente descripción detallada se apreciarán otras formas de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20 Se considera que la presente invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción junto con las figuras adjuntas. Las figuras a los que se hace referencia no deben ser interpretadas como limitativas del alcance de la presente invención.

La Figura 1 es un gráfico de barras que muestra el aumento de acuaporina-3 (AQP3) y claudina-1 al evaluar fracciones de suero de baniano, trébol y loto por separado y en combinación en un ensayo de queratinocitos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 Todos los porcentajes y proporciones utilizados aquí son porcentajes y proporciones en peso de la composición total y todas las mediciones se realizan a 25°C, a no ser que se indique otra cosa. Todos los intervalos numéricos incluyen intervalos más estrechos; los límites de intervalo superiores e inferiores definidos son intercambiables para crear otros intervalos no definidos explícitamente.

30 Las composiciones de la presente invención pueden comprender, consistir esencialmente o consistir en los componentes esenciales así como ingredientes opcionales aquí descritos. Tal como se utiliza aquí, "consistente esencialmente en" significa que la composición o el componente pueden incluir ingredientes adicionales, pero solo si los ingredientes adicionales no alteran sustancialmente las características básicas y nuevas de las composiciones o métodos reivindicados.

35 Los términos "aplicar" o "aplicación", tal como se utilizan con referencia a una composición, significan aplicar o extender la composición de la presente invención sobre una superficie de piel humana tal como la epidermis.

El concepto "dermatológicamente aceptable", tal como se utiliza aquí, significa que las composiciones o componentes descritos son adecuados para ser utilizados en contacto con tejido de piel humana sin una excesiva toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica y similares.

40 El concepto "cantidad eficaz", tal como se utiliza aquí, significa una cantidad de un compuesto o composición suficiente para inducir de forma significativa un aspecto positivo y/o sentir un beneficio, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (es decir, para proporcionar una relación riesgo/beneficio razonable, dentro del alcance del buen juicio del experto). Tal como se utiliza aquí, "cantidad eficaz" en relación con la combinación de baniano, loto y trébol significa una cantidad de los tres materiales combinados
45 suficiente para inducir de forma significativa un aspecto positivo y/o sentir un beneficio, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (es decir, para proporcionar una relación riesgo/beneficio razonable, dentro del alcance del buen juicio del experto).

50 El concepto "hiperpigmentación postinflamatoria", tal como se utiliza aquí, se refiere a un aumento de agudo a crónico de la pigmentación en respuesta a un proceso inflamatorio transitorio. La hiperpigmentación postinflamatoria es particularmente prevalente en sujetos de piel oscura, aunque no está limitada a éstos. La hiperpigmentación postinflamatoria normalmente disminuye una vez que se disipa el proceso inflamatorio transitorio. Ejemplos de procesos inflamatorios transitorios incluyen, de forma no exclusiva, lesiones por acné,

pelos encarnados, arañazos, picaduras de insectos, daños por agentes tensioactivos y exposición a UV de corta duración.

5 El concepto "mancha hiperpigmentada", tal como se utiliza aquí, se refiere a un área de piel definida en la que la pigmentación es mayor que la de un área de piel adyacente debido a una sobreproducción de melanina localizada y crónica o sistémica. Las manchas hiperpigmentadas tienen normalmente un diámetro entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 10 mm, pero también son posibles manchas más pequeñas o más grandes. Las manchas hiperpigmentadas pueden incluir uno o más de los tipos de manchas consistentes en manchas de envejecimiento, manchas causadas por el sol, lentigos solares, lesiones hipomelanóticas, pecas y manchas por melasma.

10 El concepto "manchas de envejecimiento", tal como se utiliza aquí, se refiere a una mancha por envejecimiento en el que la pigmentación se debe a una sobreproducción localizada y crónica de melanina provocada por factores de envejecimiento intrínsecos o extrínsecos.

15 El concepto "agente de tono de piel", tal como se utiliza aquí, se refiere a un agente que regula las señales de producción de melanina, la síntesis de melanina, la transferencia sistémica de melanina entre el melanocito y el queratinocito y/o la degradación de melanina. Los agentes de tono de piel pueden mejorar el aspecto de un tono de piel irregular actuado como un agente cosmético que otorga luminosidad o reduce la pigmentación.

20 El concepto "tono de piel", tal como se utiliza aquí, se refiere al aspecto general de la melanina en la piel causado por la síntesis sistémica, más que transitoria, de melanina. El tono de piel se caracteriza normalmente en un área grande de la piel. El área puede ser idealmente de 100 mm², pero también están previstas áreas más grandes tales como la totalidad de la piel facial o cualquiera de las superficies de la piel facial. El tono de piel se puede medir mediante análisis de imágenes. Por ejemplo, la luminosidad general se puede medir mediante la coordenada L* en un espacio de color L*a*b* (Comisión Internacional de Iluminación). El mapeo de cromóforos, como el mapeo de melanina y la concentración de melanina, puede ser utilizado como un indicador del tono de piel general. La melanina media se puede calcular a partir de los datos del mapa de cromóforos. Adicionalmente, la uniformidad del tono de piel se puede determinar mediante la uniformidad de melanina, que también se puede calcular a partir de los datos del mapa de cromóforos. En el siguiente ejemplo se exponen técnicas de mapeo de cromóforos adecuadas.

El concepto "superficie de la piel facial", tal como se utiliza aquí, se refiere a una o más de las superficies de piel de la frente, periorbitales, de las mejillas, periorales, de la barbilla y de la nariz.

30 Los conceptos "principios activos para el cuidado de la piel" o "principios activos", tal como se utilizan aquí, significan compuestos que, cuando se aplican sobre la piel, proporcionan un beneficio o una mejora de la piel.

35 "Mejorar el aspecto de la piel envejecida" significa efectuar un cambio positivo, o beneficio, perceptible de forma visual y/o táctil, en el aspecto y/o la sensación de la piel. Tal como se utiliza aquí, "mejorar el aspecto de la piel envejecida" también incluye prevenir o retrasar el aspecto de piel envejecida. Los beneficios que se pueden proporcionar incluyen, de forma no exclusiva, uno o más de los siguientes: reducción del aspecto de arrugas y líneas profundas gruesas, líneas finas, grietas, hinchazones y poros abiertos; engrosamiento del tejido queratinoso (por ejemplo construcción de la epidermis y/o dermis y/o capas subdérmicas de la piel); aumento de la circunvolución del límite dérmico-epidérmico (también conocido como crestas interpapilares); otorgamiento de luminosidad a la piel; prevención de la pérdida de elasticidad de la piel, por ejemplo, debido a pérdida, deterioro y/o inactivación de la elastina funcional de la piel, que conduce a estados tales como elastosis, flacidez, pérdida de retroceso de la piel después de una deformación; cambio de coloración de la piel, por ejemplo ojeras, manchas (por ejemplo una coloración roja irregular debido, por ejemplo, a rosácea), aspecto cetrino, descoloración causada por hiperpigmentación, etc.

45 Tal como se utiliza aquí, el concepto "signos de envejecimiento de la piel" incluye, de forma no exclusiva, todas las manifestaciones perceptibles exteriormente de forma visible o táctil, así como eventuales macroefectos o microefectos, debidos al envejecimiento de la piel. Estos signos pueden resultar de procesos que incluyen, de forma no exclusiva, el desarrollo de discontinuidades de textura tales como arrugas y arrugas profundas gruesas, líneas finas, líneas en la piel, grietas, hinchazones, poros abiertos, irregularidades o rugosidad; falta de elasticidad de la piel; descoloración (incluyendo ojeras); manchas, flacidez, regiones de piel hiperpigmentada tales como manchas de envejecimiento y pecas; queratosis; diferenciación anómala; hiperqueratinización; elastosis, ruptura de colágeno, y otros cambios histológicos en el estrato córneo, la dermis, la epidermis, el sistema vascular (por ejemplo telangiectasia o arañas vasculares) y tejidos subyacentes (por ejemplo grasa y/o músculo), en especial los próximos a la piel.

Tal como se utiliza aquí, "hiperpigmentación" se refiere a un área de la piel en la que la pigmentación es mayor que la de un área de la piel adyacente (por ejemplo, una mancha pigmentaria, una mancha de envejecimiento y similares).

5 Los términos "descamación, exfoliación y/o renovación", tal como se utilizan aquí, significan la eliminación de las capas superiores del estrato córneo (que comprenden las capas córneas).

10 El concepto "aspecto cetrino", tal como se utiliza aquí, significa el color pálido, color amarillo o el estado similar de la piel que se produce como resultado de una pérdida, deterioro, alteraciones y/o anomalías de componentes de la piel, de modo que éstos adquieren un color (por ejemplo un color amarillo) debido a procesos tales como glicación de proteínas y acumulación de lipofuscina, o en la disminución del riego sanguíneo periférico que normalmente acompaña al envejecimiento de la piel.

Tal como se utiliza aquí, el concepto "disolvente exógeno" significa cualquier disolvente que no esté inherentemente presente en el material vegetal, pero que se pone en contacto con el material vegetal con el fin de separar (por ejemplo extraer) compuestos del material vegetal.

I. Composiciones

15 La presente invención se refiere a diversas composiciones y, más específicamente, a composiciones para aplicarlas sobre una superficie de piel. Las composiciones pueden estar en una amplia variedad de formas de producto que incluyen, de forma no exclusiva, soluciones, suspensiones, lociones, cremas, geles, tonificantes, barras, lápices, aerosoles, ungüentos, lavados líquidos de limpieza y barras sólidas, champús y acondicionadores capilares, pastas, espumas, polvos, mousses, cremas de afeitado, toallitas, tiras, parches, 20 parches con alimentación eléctrica, vendajes para heridas y apósitos adhesivos, hidrogeles, productos filmógenos, máscaras faciales y cutáneas (con y sin lámina insoluble), maquillajes tales como maquillaje de fondo, delineadores de ojos y sombras de ojos, y similares. La forma de la composición se puede derivar del vehículo dermatológicamente aceptable particular elegido, si está presente en la composición.

A. Fracciones de suero

25 Las composiciones de la presente invención comprenden cantidades eficaces de fracción de suero de baniano, fracción de suero de loto y fracción de suero de trébol.

30 Las fracciones de suero de baniano, loto y trébol consisten esencialmente en fracciones de flores, hojas y tallos obtenidas de *Ficus Benghalensis*, *Nelumbo Nucifera* y *Trifolium Pratense*, respectivamente. fracciones de suero aquí preferentes son producidas por Akzo Nobel Surface Chemistry LLC de Ossining, Nueva York, EE.UU., bajo los nombres comerciales Ficus Benghalensis Enriched Serum Fraction™ (Nombre INCI: *Ficus Indica* Flower/Leaf/Stem Juice), Lotus Enriched Serum Fraction™ (Nombre INCI: *Nelumbo Nucifera* Flower/Leaf/Stem Juice), y Red Clover Enriched Serum Fraction™ (Nombre INCI: *Trifolium Pratense* (Clover) Flower/Leaf/Stem Juice).

35 En algunas realizaciones, la composición puede comprender fracción de suero de baniano en una cantidad del 0,001% al 15%, alternativamente del 0,002% al 10%, alternativamente del 0,025% al 10%, en otras realizaciones del 0,05% al 10%, en otras del 0,05% al 5%, y en otras del 0,1% al 5%, en peso con respecto a la composición total. La composición puede comprender fracción de suero de loto en una cantidad del 0,01% al 15%, alternativamente del 0,002% al 10%, alternativamente del 0,01% al 15%, alternativamente del 0,025% al 10%, en otras realizaciones del 0,05% al 10%, en otras del 0,05% al 5%, y en otras del 0,1% al 40 5%, en peso con respecto a la composición total. La composición puede comprender fracción de suero de trébol en una cantidad del 0,01% al 15%, alternativamente del 0,002% al 10%, alternativamente del 0,01% al 15%, alternativamente del 0,025% al 10%, en otras realizaciones del 0,05% al 10%, en otras del 0,05% al 5%, y en otras del 0,1% al 5%, en peso con respecto a la composición total.

45 El método para preparar una fracción de suero comprende los pasos de: (a) separar jugo celular de materia vegetal limpia, fresca y no marchitada para obtener jugo celular fresco, no añadiéndose ningún líquido exógeno antes de dicha separación o durante la misma; (b) filtrar dicho jugo celular fresco para obtener jugo celular libre de fibras; y (c) fraccionar dicho jugo celular libre de fibras con el fin de obtener la fracción de suero para utilizarla aquí. En la Patente de EE.UU. nº 7.442.391, "Bioactive Botanical Cosmetic Compositions and Processes for their Production," de Koganov, y en la Solicitud Provisional de EE.UU. en tramitación con 50 nº de serie 61/381,748, presentada el 10 de septiembre de 2010 por Swanson et al., se exponen métodos de preparación de fracción de suero adecuados.

Las fracciones de suero resultantes tienen una bioactividad superior en comparación con extractos vegetales preparados de forma tradicional. A diferencia de los extractos tradicionales, la fracción de suero se prepara a

partir de jugo celular vegetal fresco que ha sido separado mecánicamente del resto del material vegetal fresco. Un aspecto importante es que no se añade disolvente exógeno (por ejemplo agua, hexano, acetona, etanol) durante el proceso de separación. El jugo celular resultante contiene el espectro completo de compuestos hallados en materia vegetal fresca. Por tanto, las fracciones de suero resultantes contienen una

5 gama mucho más amplia de compuestos activos que los extractos vegetales tradicionales, que solo contienen la gama estrecha de compuestos que se pueden separar con un disolvente particular.

Además, el uso de plantas frescas mantiene la integridad de los componentes bioactivos inherentemente presentes en la materia vegetal fresca. Los extractos vegetales tradicionales no se preparan a partir de materia vegetal fresca, sino más bien de material vegetal seco que ha sufrido una degradación debido a la

10 deshidratación. Durante la deshidratación se comprometen las paredes celulares, provocando la degradación de compuestos por mecanismos tales como hidrólisis, oxidación, polimerización, reacciones de Maillard e isomerización. Por tanto, cuando las hojas secas se someten a extracción, el extracto resultante contiene estos productos de degradación que no estaban originalmente presentes en la materia vegetal fresca. Así, la composición del extracto de hojas secas resultante es muy diferente a la del jugo fresco y la fracción de suero resultante.

15

B. Agente de tono de piel

En algunas realizaciones puede ser deseable incluir un agente de tono de piel en la composición. Los agentes de tono de piel se pueden incluir para mejorar el tono general de la piel. Cuando está presente, las composiciones de la presente invención contienen hasta aproximadamente un 50%, 40%, 30%, 20%, 10%,

20 5% o 3% en peso con respecto a la composición del agente de tono de piel. Cuando está presente, las composiciones de la presente invención contienen al menos aproximadamente un 0,001%, 0,01%, 0,1%, 0,2%, 0,5% o 1% en peso con respecto a la composición del agente de tono de piel. Los intervalos adecuados incluyen cualquier combinación de los límites inferiores y superiores, incluyendo intervalos adecuados entre de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 0,2% a

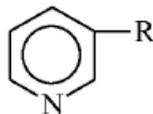
25 aproximadamente el 20%; o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% en peso con respecto a la composición, del agente de tono de piel. Las cantidades que aquí se enumeran solo deben ser utilizadas como guía, variando la cantidad óptima del agente de tono de piel dependiendo del principio activo específico seleccionado, ya que su potencia varía considerablemente.

Agentes de tono de piel adecuados incluyen, de forma no exclusiva, aminas de azúcar, compuestos de

30 vitamina B3, arbutina, desoxiarbutina, 1-3-dihidroxi-4-alquilbenceno como hexilresorcinol, dilaurato de sacarosa, bakuchiol (4-[(1E, 3S)-3-etenil-3,7-dimetil-1,6-octadienil]fenol o monterpeno fenol), pirenoína (disponible en Biotech Marine, Francia), extracto de semillas de panicum miliaceum, ácido dioido arlatone, ácido cinámico, ácido ferúlico, achromaxyl, metil nicotinamida, extracto de regaliz soluble en aceite, ácido fólico, ácido undecilénico (es decir, ácido undecenoico), undecilenato de zinc, tiamina (vitamina B1) y su

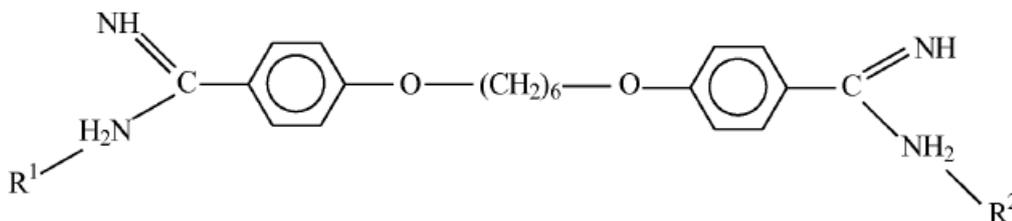
35 clorhidrato, L-triptófano, helianthus annuus (girasol) y extracto de hoja de vitis vinifera (uva), carnosina (es decir, dragosina), gentisato de metilo, 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol (es decir, combinación vendida como Symdiol 68 por Symrise AG, Alemania), inositol, decilenoilfenilalanina (por ejemplo vendida bajo el nombre comercial Sepiwhite por Seppic, Francia), ácido kóxico, compuestos de hexamidina, ácido salicílico y retinoides, incluyendo retinol y propionato de retinilo.

40 En determinadas realizaciones, el agente de tono de piel adicional se selecciona entre compuestos de vitamina B3, aminas de azúcar, compuestos de hexamidina, ácido salicílico, 1,3-dihidroxi-4-alquilbenceno como hexilresorcinol, y retinoides. Tal como se utiliza aquí, "compuesto de vitamina B₃" significa un compuesto de fórmula:



45 donde R es -CONH₂ (es decir, niacinamida), -COOH (es decir, ácido nicotínico), o -CH₂OH (es decir, alcohol nicotinílico); derivados de los mismos; y sales de cualquiera de los compuestos anteriores. Tal como se utiliza aquí, el concepto "amina de azúcar" incluye isómeros y tautómeros de éstos y sus sales (por ejemplo sal HCl) y sus derivados. Ejemplos de aminas de azúcar incluyen glucosamina, N-acetil glucosamina, manosamina, N-acetilmanosamina, galactosamina, N-acetilgalactosamina, sus isómeros (por ejemplo estereoisómeros) y sus

50 sales (por ejemplo sales HCl). Tal como se utiliza aquí, el concepto "compuesto de hexaminida" significa un compuesto que tiene la fórmula:



donde R¹ y R² son opcionales o son ácidos orgánicos (por ejemplo ácidos sulfónicos, etc.). En una realización, el compuesto de hexamidina es diisetonato de hexamidina.

C. Agentes antiinflamatorios

- 5 La hiperpigmentación se puede deber a una inflamación de la piel. Los procesos inflamatorios transitorios que provocan hiperpigmentación y, más específicamente, hiperpigmentación postinflamatoria incluyen, de forma no exclusiva, lesiones por acné, pelos encarnados, arañazos, picaduras de insectos, daños por agentes tensioactivos, alérgenos y exposición a UV de corta duración. La hiperpigmentación inducida por inflamación, incluyendo la hiperpigmentación postinflamatoria, se puede tratar incorporando en las composiciones de la presente invención un agente antiinflamatorio. Cuando está presente, las composiciones de la presente invención contienen hasta aproximadamente un 20%, 10%, 5%, 3% o 1% en peso con respecto a la composición del agente antiinflamatorio. Cuando está presente, las composiciones de la presente invención contienen al menos aproximadamente un 0,001%, 0,01%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,5% o 1% en peso con respecto a la composición del agente antiinflamatorio. Los intervalos adecuados incluyen cualquier combinación de los límites inferiores y superiores. Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen, de forma no exclusiva, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE, incluyendo, de forma no exclusiva, ibuprofeno, naproxeno, ácido flufenámico, etofenamato, aspirina, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, piroxicam y felbinaco), ácido glicirrónico (también conocido como glicirrina, ácido glicirrixínico y ácido glicirretínico glucósido) y sales tales como glicirrizato de dipotasio, ácido glicirreténico, extractos de regaliz, bisabolol (por ejemplo, alfa bisabolol), manjistha (extraída de plantas del género *Rubia*, en particular *Rubia cordifolia*) y guggul (extraído de plantas del género *Commiphora*, en particular *Commiphora mukul*), extracto de kola, manzanilla, extracto de trébol (por ejemplo extracto de trébol rojo) y extracto de gorgonácea (extractos de plantas del orden *Gorgonaceae*), derivados de cualquiera de los anteriores, y mezclas de los mismos.

25 D. Activos fotoprotectores

- Las composiciones de la presente invención pueden comprender uno o más activos fotoprotectores (o agentes protectores solares) y/o absorbentes de luz ultravioleta. En este contexto, el concepto "activo fotoprotector" incluye colectivamente activos protectores solares, agentes protectores solares y/o absorbentes de luz ultravioleta. Los activos fotoprotectores incluyen tanto agentes protectores solares como filtros solares físicos. Los activos fotoprotectores pueden ser orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de activos fotoprotectores están descritos en Personal Care Product Council's *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, Decimotercera Edición, como "sunscreen agents". Activos fotoprotectores particularmente adecuados son 2-etilhexil-p-metoxicinamato (comercialmente disponible como PARSOL™ MCX), 4,4'-t-butilmetoxidibenzóil-metano (comercialmente disponible como PARSOL™ 1789), 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido octildimetil-p-aminobenzoico, digaloioltrioleato, 2,2-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 4-(bis(hidroxiopropil)aminobenzoato de etilo, 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato, 2-etilhexil-salicilato, gliceril-p-aminobenzoato, 3,3,5-tri-metilciclohexilsalicilato, mentil antranilato, ácido p-dimetil-aminobenzoico o aminobenzoato, 2-etilhexil-p-dimetilamino-benzoato, ácido 2-fenilbenzimidazol-5-sulfónico, ácido 2-(p-dimetilaminofenil)-5-sulfónico-benzoxazoico, octocrileno, óxido de zinc, bencilideno alcanfor y derivados de los mismos, dióxido de titanio, y mezclas de los mismos.

En una realización, la composición puede comprender entre aproximadamente un 1% y aproximadamente un 20%, y alternativamente entre aproximadamente un 2% y aproximadamente un 10%, del activo fotoprotector. Las cantidades exactas variarán dependiendo del activo fotoprotector elegido y el factor de protección solar (FPS) deseado, lo que entra dentro del conocimiento de los expertos en la técnica.

45 E. Componentes opcionales

Las composiciones de la presente invención pueden contener otros ingredientes diversos siempre que no alteren de forma inaceptable las ventajas de la invención. Cuando están presentes, las composiciones de la presente invención pueden contener entre aproximadamente un 0,001% y aproximadamente un 50%; entre aproximadamente un 0,001% y aproximadamente un 20%; o alternativamente entre aproximadamente un

0,01% y aproximadamente un 10%, en peso con respecto a la composición, de componentes opcionales. Las cantidades que aquí se enumeran solo deben ser utilizadas como guía, ya que la cantidad óptima de los componentes opcionales utilizados en una composición dependerá del principio activo específico seleccionado, ya que su potencia varía considerablemente. Por tanto, la cantidad de algunos componentes opcionales útiles en la presente invención puede estar fuera de los intervalos aquí citados.

Los componentes opcionales, cuando se incorporan en la composición, deben ser adecuados para su uso en contacto con tejido de la piel humana sin una excesiva toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica y similares. Las composiciones de la presente invención pueden incluir componentes opcionales tales como principios activos antiacné, principios activos de descamación, agentes anticelulíticos, agentes quelantes, flavonoides, principios activos bronceadores, antioxidantes no vitamínicos y secuestrantes de radicales libres, reguladores del crecimiento del pelo, principios activos antiarrugas, principios activos antiatrofia, minerales, fitosteroles y/o hormonas vegetales, compuestos de N-acil aminoácidos, principios activos antimicrobianos o angifúngicos, y otros principios activos útiles para el cuidado de la piel, que se describen de forma más detallada en las publicaciones de solicitud de EE.UU. nº US2006/0275237A1 y US2004/0175347A1, cuyas divulgaciones se incorporan aquí por referencia.

El Personal Care Product Council's International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Decimotercera Edición, describe una amplia variedad de ingredientes cosméticos y farmacéuticos no limitativos útiles en la industria del cuidado de la piel, que son componentes opcionales adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención. Ejemplos de estas clases de ingredientes incluyen: abrasivos, absorbentes, componentes estéticos como fragancias, pigmentos, colorantes, aceites esenciales, agentes antiaglomerantes, agentes antiespumantes, antimicrobianos, aglutinantes, aditivos biológicos, agentes tampón, agentes de carga, agentes quelantes, aditivos químicos, colorantes, astringentes cosméticos, biocidas cosméticos, desnaturalizantes, astringentes de fármacos, emolientes, analgésicos externos, agentes o materiales filmógenos, agentes opacificantes, reguladores del pH, conservantes, propelentes, agentes reductores, agentes secuestrantes, agentes refrescantes para la piel, protectores cutáneos, modificadores de viscosidad espesantes, vitaminas, y combinaciones de los mismos.

F. Vehículo dermatológicamente aceptable

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender un vehículo dermatológicamente aceptable (que se puede designar como "vehículo") para la composición. Tal como se utiliza aquí, la expresión "vehículo dermatológicamente aceptable" significa que el vehículo es adecuado para aplicación tópica en el tejido queratinoso, tiene buenas propiedades estéticas, es compatible con los principios activos de la composición y no provocará excesivos problemas de seguridad o toxicidad. En una realización, el vehículo está presente en una cantidad entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 99%, entre aproximadamente el 60% y aproximadamente el 98%, entre aproximadamente el 70% y aproximadamente el 98%, o alternativamente entre aproximadamente el 80% y aproximadamente el 95% en peso con respecto a la composición.

El vehículo se puede encontrar en una amplia variedad de formas. Ejemplos no limitativos incluyen soluciones simples (por ejemplo acuosas, basadas en disolvente orgánico o basadas en aceite), emulsiones y formas sólidas (por ejemplo geles, barras, sólidos fluidos o materiales amorfos). en determinadas realizaciones, el vehículo dermatológicamente aceptable está en forma de emulsión. La emulsión se puede clasificar en general como una emulsión con una fase acuosa continua (por ejemplo de aceite en agua y de agua en aceite en agua) o una fase oleosa continua (por ejemplo de agua en aceite y de aceite en agua en aceite). La fase oleosa de la presente invención puede comprender aceites de silicona, aceites no silicónicos tales como aceites de hidrocarburo, ésteres, éteres y similares, y mezclas de los mismos.

La fase acuosa comprende normalmente agua. No obstante, en otras realizaciones, la fase acuosa puede comprender componentes diferentes de agua, incluyendo, de forma no exclusiva, agentes humectantes solubles en agua, agentes acondicionadores, antimicrobianos, humectantes y/o principios activos para el cuidado de la piel solubles en agua. En una realización, el componente no acuoso de la composición comprende un humectante tal como glicerina y/u otros polioles. No obstante, se ha de admitir que la composición puede ser esencial (es decir, menos de un 1% de agua) o totalmente anhidra.

Se selecciona el vehículo adecuado para obtener una forma de producto deseada. Además, la solubilidad o dispersabilidad de los componentes (por ejemplo extractos, activos fotoprotectores, componentes adicionales) puede imponer la forma y el carácter del vehículo. En una realización es preferible una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite.

Las emulsiones pueden comprender además un emulsionante. La composición puede comprender cualquier porcentaje adecuado de emulsionante para emulsionar suficientemente el vehículo. Los intervalos en peso

5 adecuados incluyen entre aproximadamente un 0,1% y aproximadamente un 10%, o entre aproximadamente un 0,2% y aproximadamente un 5% de un emulsionante, basado en el peso de la composición. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Por ejemplo, en la Patente de EE.UU. 3.755.560, en la Patente de EE.UU. 4.421.769 y en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, Edición Norteamericana, páginas 317-324 (1986), se describen emulsionantes adecuados. Las emulsiones adecuadas pueden tener una amplia gama de viscosidades, dependiendo de la forma de producto deseada.

El vehículo también puede comprender un agente espesante tal como son conocidos en la técnica para obtener composiciones con una viscosidad y un carácter reológico adecuados.

II. Métodos de tratamiento

10 Diversos métodos de tratamiento, aplicación, regulación o mejora pueden utilizar las composiciones arriba mencionadas. La identificación de una región de piel envejecida puede tener lugar en cualquier superficie de piel del cuerpo. Las superficies de piel más preocupantes tienden a ser las que normalmente no se cubren con ropa, como superficies de la piel facial, superficies de la piel de las manos y los brazos, superficies de piel de los pies y las piernas, y superficies de piel del cuello y el pecho (por ejemplo el escote). En particular,
15 la identificación de la región de piel envejecida puede tener lugar en una superficie de la piel facial, incluyendo las superficies de piel de la frente, la zona perioral, la barbilla, la zona periorbital, la nariz y/o las mejillas.

20 El método puede incluir el paso de aplicar la composición sobre el área previamente identificada de piel envejecida, o sobre un área en la que se intenta impedir el aspecto de piel envejecida. Existen muchos regímenes para la aplicación de la composición. La composición se puede aplicar al menos una vez al día, dos veces al día, o en una base diaria más frecuente, durante un período de tratamiento. Cuando se aplica dos veces al día, la primera y la segunda aplicación están separadas por al menos 1 a aproximadamente 12 horas. Normalmente, la composición se puede aplicar por la mañana y/o por la noche antes de acostarse.

25 El período de tratamiento dura idealmente un tiempo suficiente para producir una mejora del aspecto de la piel envejecida. El período de tratamiento puede ser de al menos aproximadamente 1 semana, y en algunas realizaciones del período de tratamiento puede durar aproximadamente 4 semanas o aproximadamente 8 semanas. En determinadas realizaciones, el período de tratamiento se prolongará a lo largo de varios meses (es decir, 3-12 meses) o varios años. En una realización, la composición se aplica al menos una vez al día durante un período de tratamiento de al menos aproximadamente 4 semanas o al menos aproximadamente 8
30 semanas. En una realización, la composición se aplica dos veces al día durante un período de tratamiento de al menos aproximadamente 4 semanas u 8 semanas.

35 El paso de aplicar la composición se puede llevar a cabo mediante aplicación localizada. En relación con la aplicación de la composición, los términos "localizado", "local" o "localmente" significan que la composición se suministra al área objetivo (como manchas de envejecimiento), reduciendo al mínimo el suministro a la superficie de piel que no requiere tratamiento. La composición se puede aplicar y masajear ligeramente para que penetre en el área de la piel envejecida. La forma de la composición o del vehículo dermatológicamente aceptable se debe seleccionar para facilitar la aplicación localizada. Si bien determinadas realizaciones de la presente invención prevén la aplicación de una composición localmente en un área, se ha de entender que algunas composiciones de la presente invención pueden ser aplicadas de forma más general o amplia en una
40 o más superficies de piel.

45 En algunas realizaciones, la composición puede ser suministrada mediante diversos aplicadores apropiados para la aplicación localizada y general. Dichos aplicadores pueden incluir cuentagotas, lápices aplicadores, bastoncillos de algodón o cualquier otro dispositivo adecuado. Otros aplicadores adecuados incluyen el pincel aplicador SH-0127 disponible en Shya Hsin Plastic Works, Inc., Taiwan, y el Xpress Tip o el tampón lleno de líquido disponibles en SwabPlus, Inc., China. El aplicador puede estar configurado para aplicar fácilmente la composición en manchas de envejecimiento con un diámetro aproximado entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 10 mm y posibilitar una cantidad de dosis de la composición entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$. En otra realización, la composición se aplica en una o más manchas de envejecimiento y de forma más general simultáneamente
50 en una o más superficies de la piel facial (es decir, a lo largo de un período de menos de 30 minutos o, más normalmente, menos de 5 minutos).

Si bien algunos métodos aquí descritos prevén la aplicación de las composiciones de la presente invención con un aplicador, se entenderá que los aplicadores no son necesarios y que las composiciones de la presente invención también pueden ser aplicadas directamente utilizando los dedos o de otros modos convencionales.

En una realización, el método comprende los pasos de aplicar una primera composición que comprende una cantidad eficaz de fracción de suero de baniano, fracción de suero de loto y fracción de suero de trébol en una superficie de piel y aplicar una segunda composición en la superficie de piel, antes o después de la primera composición. La primera y la segunda composición puede ser cualquier composición aquí descrita.

5 No obstante, la segunda composición puede comprender opcionalmente una cantidad eficaz de fracciones de suero presentes en la primera composición. La segunda composición puede comprender uno o más agentes de tono, principios activos protectores solares, agentes antiinflamatorios o componentes opcionales. La primera composición se puede aplicar de forma general o localmente, mientras que la segunda composición se puede aplicar de forma general o localmente en la superficie de piel que incluye la piel envejecida en la

10 que se aplica la primera composición. En determinadas realizaciones, la superficie de piel es una superficie de la piel facial que incluye una o más de las superficies de la frente, la zona perioral, la barbilla, la zona periorbital, la nariz y las mejillas. En otras realizaciones, la primera y la segunda composición se aplican simultáneamente en al menos las superficies de las mejillas, la frente y la barbilla/zona perioral. Para la aplicación general en una superficie de piel, y en particular en una superficie de la piel facial, la cantidad de dosis de la primera o la segunda composición puede ser entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$

15 por aplicación (es decir, por aplicación individual en las superficies de piel).

Los métodos adecuados pueden comprender uno cualquiera o más de los pasos arriba mencionados. Todos los pasos arriba mencionados son aplicables a la aplicación, el tratamiento, la regulación y/o la mejora del aspecto de piel envejecida. Un método adecuado para mejorar el aspecto de piel envejecida incluye el paso de aplicar vía tópica una composición que comprende una cantidad eficaz de una combinación de fracción de suero de baniano, fracción de suero de loto y fracción de suero de trébol en la superficie de piel envejecida, aplicándose la composición durante un período de tiempo suficiente para que la mezcla de fracciones de suero mejoren el aspecto de la piel envejecida.

20

III. Mecanismos de acción

25 El estrato córneo es una barrera de permeabilidad epidérmica estrictamente regulada y actúa como barrera física y selectiva contra ataques químicos y biológicos, y también actúa como barrera de permeabilidad para evitar la pérdida de humedad corporal al entorno exterior. Las células del estrato córneo controlan estas barreras regulando el movimiento del agua, iones y proteínas a través de las mismas. El flujo de iones y moléculas entre células, frecuentemente designado como la vía de permeabilidad paracelular, está regulado por uniones estrechas. (Koval, Michael. Claudins - Key Pieces in the Tight Junction Puzzle. Cell Communication and Adhesion. 13:127-138,2006.)

30

Las uniones estrechas son sitios de contacto célula-célula compuestos por una serie de proteínas transmembrana y periféricas reunidas en un complejo ligado al citoesqueleto. Entre estas proteínas transmembrana, las identificadas como "claudinas" son el principal determinante de la permeabilidad celular.

35 Las claudinas desempeñan varios papeles en el mantenimiento de la función de barrera. Las claudinas son un componente principal de las hebras que constituyen la barrera de permeabilidad para limitar la difusión de proteínas y otras macromoléculas entre células, y también forman canales paracelulares específicos que regulan la difusión de iones entre células. Se han asociado mutaciones de claudina-1 con diversos tipos de ictiosis (una familia de afecciones cutáneas que provocan piel seca, engrosada, escamosa o descamada), y un estudio ha mostrado que la función de barrera epidérmica de ratones con deficiencia de claudina-1 resulta tan comprometida que sus células no son capaces de retener agua, haciendo que la piel se seque y conduciendo a la muerte en un plazo de un día. (M. Furuse, et al. The Journal of Cell Biology, 156 (No. 6): 1099-1111,2002.)

40

La acuaporina-3 (AQP3) es un transportador de membrana de agua y glicerol expresado en la capa basal de queranocitos epidérmicos. Se ha demostrado que la piel humana envejecida experimenta una expresión reducida de AQP3, que también está en correlación con una reducción del contenido de agua en el estrato córneo y la elasticidad en comparación con piel joven no dañada. En estudios con ratones *knockout*-AQP3 se ha demostrado que un transporte reducido de glicerol dependiente de AQP3 en epidermis con deficiencia de AQP3 es responsable de una piel deshidratada y poco elástica ("Aquaporin-3 functions as a glycerol transporter in mammalian skin," Hara-Chikuma M, Biol Cell. julio de 2005; 97(7):479-86.); ("Roles of Aquaporin-3 in the Epidermis", Hara-Chikuma, M., J Invest Dermatol. septiembre de 2008; 128(9):2145-51. Epub 12 de junio de 2008); ("Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice," Hara M., Proc Natl Acad Sci U S A. 10 de junio de 2003; 100(12):7360-5. Epub 27 de mayo de 2003).

45

50

55 La combinación de fracciones de suero de baniano, trébol y loto han conducido a aumentos positivos de la humedad y la función barrera, tal como evidencia el aumento estadísticamente significativo de claudina-1 y acuaporina-3 ("AQP3") en el Ejemplo 3 mostrado más abajo.

En el Ejemplo 2 se evaluó el efecto de la combinación en nueve genes diferentes asociados con la piel envejecida. Estos nueve genes y sus funciones asociadas están descritos en la Tabla 1 del Ejemplo 2. El aumento/disminución en la expresión en comparación con el control se determinó para los genes relacionados con el envejecimiento en dos niveles de concentración diferentes. En ambos casos, como muestran las Tablas 2a y 2b, la combinación produjo un aumento positivo en los nueve genes, indicando el aumento deseable de dichos genes y, por tanto, un beneficio antienvjecimiento positivo.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Ejemplos de composiciones

La Tabla 1 muestra ejemplos no limitativos de las composiciones de la presente invención. Los ejemplos se dan únicamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones de la presente invención, ya que son posibles muchas variaciones de los mismos que serían reconocidas por el experto medio en la técnica. En los ejemplos, todas las concentraciones están indicadas como porcentajes en peso, a no ser que se especifique otra cosa, y pueden excluir materiales secundarios asociados con dichos componentes. Como es evidente para el experto en la técnica, la selección de estos materiales secundarios variará dependiendo de las características físicas y químicas de los ingredientes particulares seleccionados para realizar la presente invención tal como se describe aquí.

Todos los ejemplos pueden ser utilizados para tratar o mejorar el aspecto de uno o más signos de envejecimiento. La presente invención se puede referir también a un régimen que implica el tratamiento localizados para uno o más signos de envejecimiento mediante una primera composición (por ejemplo los Ejemplos A o B) y un tratamiento de la piel facial más amplio o general mediante una segunda composición (por ejemplo los Ejemplos C o D), que se puede aplicar antes o después del tratamiento localizado para mejorar un signo de envejecimiento particular (por ejemplo, en toda la cara).

Tabla 1

Ejemplos de Composiciones				
Componente / % en peso	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo C	Ejemplo D
Ficus Benghalensis (baniano) jugo de flores/hojas/tallos (**)	0,55	1,00	0,55	0,00
Nelumbo Nucifera (loto) jugo de flores/hojas/tallos (fabricado por (**))	0,10	0,20	0,20	0,00
Trifolium Pratense (trébol) jugo de flores/hojas/tallos (**)	0,10	0,20	0,20	0,00
N-acetilglucosamina	0,00	0,00	2,00	0,00
Diisetionato de hexamidina	0,00	0,00	0,09	0,09
Sepiwhite™ (undecilenoil-fenilalanine, neutralizada) (disponible en SEPPIC)	0,00	0,00	0,50	0,50
Sepigel 305™ (poliacrilamida+ C13-14 isoparafina+laureth-7) (disponible de SEPPIC)	0,00	0,00	2,00	2,00
Glicirrizato de dipotasio	0,00	0,10	0,10	0,30
Diisetionato de hexamidina	0,00	0,00	0,09	0,09
Homosalato	0,00	0,00	0,00	9,00
Avobenzona	0,00	0,00	0,00	3,00
Octocrileno	0,00	0,00	0,00	2,60
Oxibenzona	0,00	0,00	0,00	1,00
Octisalato	0,00	0,00	0,00	4,50
Butilenglicol (CAS nº107-88-0)	5,50	5,50	5,50	5,50
Niacinamida (CAS nº 98-92-0)	5,00	5,00	5,00	5,00
Glicerina (CAS nº 56-81-5)	2,50	2,50	2,50	2,50
DC 1503 Fluid™ (disponible en DowCorning)	2,50	2,50	2,50	2,50
Lubrajel Oil™ (disponible en Sederma)	1,44	1,44	1,44	1,44
Phenonip XB™ (disponible en Clariant)	1,25	1,25	1,25	1,25
D-pantenol (CAS nº 81-13-0)	1,00	1,00	1,00	1,00
Tospearl 200™ (polimetilsilsesquioxano) (CAS nº 68554-70-1) (disponible en GE Silicones/Momentive)	1,00	1,00	1,00	1,00
DL-alfa tocoferil acetato (CAS nº 7695-91-2)	0,50	0,50	0,50	0,50
Prodew 400™ (disponible en Ajinomoto)	0,50	0,50	0,50	0,50

Ejemplos de Composiciones				
Pemulen TR-2™ (polímero cruzado de acrilatos/C10-30 alquil acrilato) (disponible en Noveon)	0,25	0,25	0,25	0,25
Polisorbato 20 (CAS nº 9005-64-5)	0,25	0,25	0,25	0,25
Metabisulfito de sodio (CAS nº 7681-57-4)	0,25	0,25	0,25	0,25
Alantoína (CAS nº 97-59-6)	0,20	0,20	0,20	0,20
Hidróxido de sodio (CAS nº 1310-73-2) (solución al 50% en peso en agua)	0,17	0,17	0,17	0,17
EDTA disódico (CAS nº 139-33-3)	0,10	0,10	0,10	0,10
Goma xantana (CAS nº 11138-66-2)	0,05	0,05	0,05	0,05
Hialuronato de sodio (CAS nº 9067-32-7)	0,01	0,01	0,01	0,01
Agua (CAS nº 7732-18-5)	QS	QS	QS	QS
TOTAL (% en peso de la composición total)	100,00	100,00	100,00	100,00

** Fabricado por Akzo Nobel Surface Chemistry LLC de Ossining, Nueva York, EE.UU.

Las composiciones de la presente invención se preparan generalmente por métodos convencionales tal como se conocen en la técnica de fabricación de composiciones tópicas. Estos métodos normalmente incluyen mezclar los ingredientes en uno o más pasos hasta un estado relativamente uniforme, con o sin calentamiento, enfriamiento, aplicación de vacío, y similares. Normalmente, las emulsiones se preparan mezclando primero los materiales en fase acuosa por separado de los materiales en fase grasa y combinando después las dos fases del modo apropiado para obtener la fase continua deseada. Las composiciones se preparan preferentemente de modo que se optimice la estabilidad (estabilidad física, estabilidad química, fotoestabilidad) y/o el suministro de los materiales activos. Esta optimización puede incluir un pH apropiado (por ejemplo inferior a 7), la exclusión de materiales que pueden formar complejos con el agente activo y por tanto influir negativamente en la estabilidad o el suministro (por ejemplo, exclusión de hierro contaminante), el uso de estrategias para prevenir la formación de complejos (por ejemplo agentes dispersantes apropiados o envasado en compartimentos dobles), el uso de estrategias de fotoestabilidad apropiadas (por ejemplo incorporación de protector solar/filtro solar, uso de envases opacos), etc.

15 Ejemplo 2 - Análisis de tejidos ex vivo

Se evaluaron fracciones de suero de baniano, loto y trébol individuales, así como la combinación de las mismas, en dos concentraciones diferentes de acuerdo con el método aquí descrito. El aumento/disminución en la expresión en comparación con el control se determinó para los genes relacionados con el envejecimiento enumerados más abajo en la Tabla 2. Un aumento positivo indica el aumento deseable de dichos genes, y por lo tanto un beneficio antienvjecimiento positivo.

Método de análisis de tejidos *ex vivo*: Se recogieron explantes de piel de residuos quirúrgicos y se trataron con principios activos en medios. La piel de control no se trató. Después de 7 días se tomaron biopsias por punción para aislamiento de ARN y análisis por PCR.

Método RT-PCR: Un ARN purificado se convierte en ADNc utilizando Quanta iScript™. 500 ng de ARN se mezclan con iScript y se pasan por un termociclador de acuerdo con las instrucciones del equipo. Después, 1 ul del ADNc resultante se mezcla con mezcla Quanta Perfecta Master™ de acuerdo con las instrucciones y se divide en partes alícuotas a través de una placa de disposición a medida SABiosciences™. Después, la placa se sella y se pasa por la máquina Step-one Plus™ de Applied Biosystems™. El análisis de los datos se realiza cargando los datos brutos en el *software* de análisis de datos de SABiosciences™.

30 Tabla 2

Genes representativos que tienen una expresión reducida con envejecimiento de la piel	
Gen	Función asociada
Fibrilina-1 (FBN1)	Componentes estructurales de microfibrillas, que se encuentran asociados con elastina.
Fibronectina-1 (FN1)	Adhesivo asociado con la cicatrización de heridas.
Colágeno 3, a1 (COL3A1)	Colágeno principal de la dermis.

Tabla 2a

Concentración de muestra 1				
Regulación de aumento-disminución Proporción de cambio frente a control				
Gen	Fracción de suero de trébol 0,1%	Fracción de suero de baniano 0,55%	Fracción de suero de loto 0,1%	Combinación (estadísticamente significativa vs control $p \leq 0,05$)
FBN1	1,11	1,46	2,24	3,85
FN1	-1,07	1,07	-1,06	1,37
COL3A1	-1,21	1,32	-1,12	1,69

Tabla 2b

Concentración de muestra 2				
Regulación de aumento-disminución Proporción de cambio frente a control				
Gen	Fracción de suero de trébol 0,01%	Fracción de suero de baniano 0,05%	Fracción de suero de loto 0,01%	Combinación (estadísticamente significativa frente a control $p \leq 0,05$)
FBN1	1,23	1,07	1,48	3,20
FN1	1,18	-1,15	-1,05	1,56
COL3A1	1,10	-1,13	-1,08	2,07

5

Ejemplo 3 - Ensayo de queratinocitos para la expresión de claudina 1 y AQP-3

10 Cultivo de queratinocitos: Se llevó a cabo un análisis de ARNm múltiple. En primer lugar, se aisló ARN de queratinocitos humanos neonatales. Los queratinocitos humanos neonatales (Cascade Biologics # C-001-5C) se cultivaron a un 40% de confluencia en placas de cultivo de tejidos de 6 pocillos y después se trataron con los compuestos durante 24 horas (3 reproducciones por tratamiento). Los tratamientos incluían diversas concentraciones de combinaciones de baniano + trébol + loto junto con jugos individuales. Adicionalmente se utilizó un vehículo de control.

15 Diversos objetivos se midieron con el equipo Panomics QuantiGene Plex Assay, un ensayo basado en perlas cuantitativo multianálisis. Se muestran los valores de intensidad de fluorescencia, medidos mediante un instrumento Bio-Rad Bio-Plex 100, para aquellas muestras que proporcionaban suficiente ARN, para acuaporina 3 y claudina 1.

El gráfico de la Figura 1 muestra que la claudina-1 y la AQP3 aumentaban de forma deseable en respuesta a la mezcla de baniano + trébol + loto aquí utilizada.

Ejemplo 4 - Método de tratamiento

20 Un sujeto de ensayo se aplica por vía tópica la composición A del Ejemplo 1 en toda la cara una vez al día durante 8 semanas. Como resultado, la piel facial del sujeto se siente y parece más hidratada que en la semana 0 y el sujeto reconoce una disminución en la aparición de líneas finas y arrugas.

25 Las dimensiones y valores dados a conocer aquí no se han de entender como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos indicados. En su lugar, a no ser que se especifique otra cosa, cada una de dichas dimensiones está concebida para significar tanto el valor indicado como un intervalo funcionalmente equivalente alrededor de dicho valor. Por ejemplo, una dimensión indicada como "40 mm" quiere decir "aproximadamente 40 mm".

30 La mención de cualquier documento no significa una admisión de que éste constituya un estado de la técnica con respecto a cualquier invención divulgada o reivindicada aquí, o que dicho documento solo o en cualquier combinación con cualquier otra referencia o referencias, describa, sugiera o dé a conocer ninguna de dichas invenciones. Además, en la medida en que cualquier significado o definición de un término en este documento esté en conflicto con cualquier significado o definición del mismo término en un documento incorporado por referencia, regirá el significado o definición asignado a dicho término en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Combinación de fracciones de suero adecuada para su uso en la formulación de composiciones para la piel aplicadas vía tópica, comprendiendo dicha combinación:
- 5 a. una fracción de suero de baniano;
 b. una fracción de suero de loto; y
 c. una fracción de suero de trébol, produciéndose cada una de dichas fracciones de suero de baniano, loto y trébol mediante el proceso que comprende:
- 10 i. separar jugo celular vegetal de materia vegetal limpia, fresca y no marchitada para obtener jugo celular vegetal fresco, no añadiéndose ningún líquido exógeno antes de dicha separación o durante la misma;
 ii. filtrar dicho jugo celular vegetal fresco para obtener jugo celular libre de fibras; y
 iii. fraccionar dicho jugo celular libre de fibras con el fin de obtener dichas fracciones de suero.
- 15 2. Combinación de fracciones de suero según la reivindicación 1, que comprende
 a. del 0,001% al 15% de fracción de suero de baniano;
 b. del 0,001% al 15% de fracción de suero de loto; y
 c. del 0,001% al 15% de fracción de suero de trébol.
- 20 3. Combinación de fracciones de suero según la reivindicación 1, que comprende
 a. del 0,002% al 10% de fracción de suero de baniano;
 b. del 0,002% al 10% de fracción de suero de loto; y
 c. del 0,002% al 10% de fracción de suero de trébol.
- 25 4. Combinación de fracciones de suero según la reivindicación 1, que comprende
 a. del 0,025% al 10% de fracción de suero de baniano;
 b. del 0,025% al 10% de fracción de suero de loto; y
 c. del 0,025% al 10% de fracción de suero de trébol.
- 30 5. Combinación de fracciones de suero según la reivindicación 1, que comprende
 a. del 0,05% al 5% de fracción de suero de baniano;
 b. del 0,05% al 5% de fracción de suero de loto; y
 c. del 0,05% al 5% de fracción de suero de trébol.

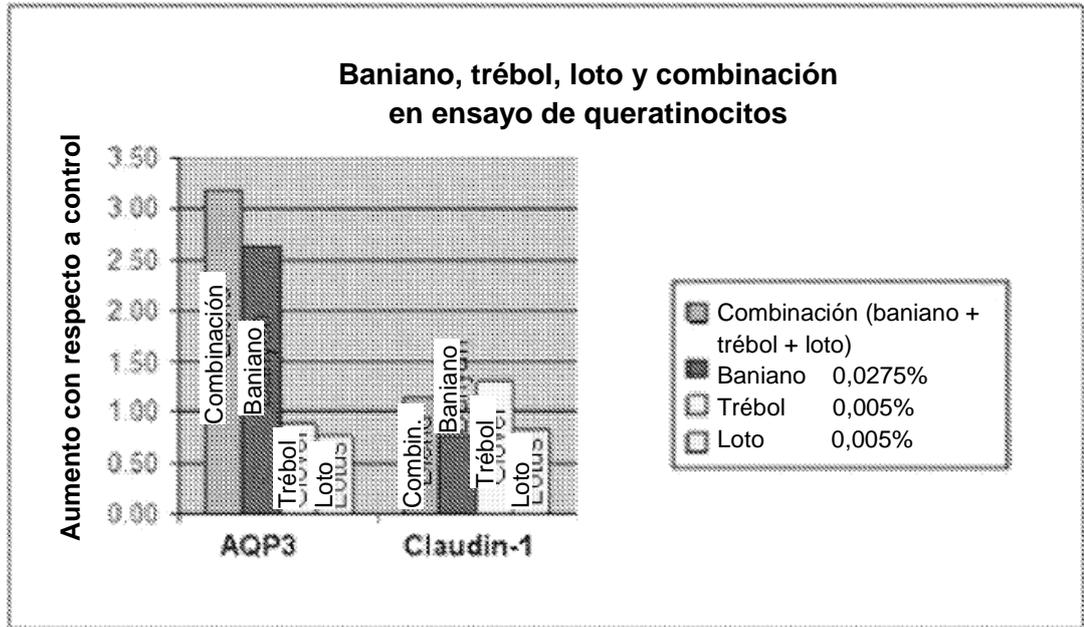


Fig. 1