

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 621**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/02 (2006.01)

A61K 8/97 (2007.01)

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/US2012/025912**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2012 WO12115949**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2012 E 12706997 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2678080**

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

30 Prioridad:

22.02.2011 US 201161445367 P

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

22.12.2017

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

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 647 621 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, loto y trébol

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 La piel humana comprende tres capas principales: la epidermis, la dermis y la capa grasa subcutánea. La epidermis comprende cuatro capas (de arriba a abajo): el estrato córneo, la capa granular, la capa espinosa y la capa basal. Puede estar presente una quinta capa independiente, el estrato lúcido, entre el estrato córneo y la capa granular. La capa basal produce células que migran gradualmente hacia arriba para formar las otras capas epidérmicas. A medida que estas células migran hacia arriba, pierden su núcleo central y comienzan a producir proteínas de la piel (queratinas) y grasas (lípidos). Estas células se identifican como queratinocitos cuando están presentes en las capas superiores de la epidermis. Los melanocitos son otra clase de células localizadas en la capa basal de la epidermis. Los melanocitos son responsables de la producción de melanina, que es el factor principal de la pigmentación de la piel.

- 15 La melanina se produce mediante un grupo complejo de reacciones dentro del melanocito que implican, a un nivel básico, la enzima tirosinasa y L-tirosina como sustrato. La tirosinasa cataliza la conversión de L-tirosina en DOPA (L-3,4-dihidroxifenilalanina) y de DOPA en dopaquinona. La dopaquinona experimenta una conversión adicional para formar melanina. La melanina se agrega en los orgánulos conocidos como melanosomas, que son transferidos a los queratinocitos a lo largo de filamentos delgados del melanocito conocidos como dendritas. En los melanosomas se expresan aproximadamente 1.500 productos genéticos, siendo expresados 600 de ellos en cualquier momento dado y siendo considerados 100 de ellos como únicos del melanosoma. Además existen muchos elementos reguladores que intervienen en la transmisión de señales, en el transporte de melanosomas dentro del melanocito y en la transferencia de melanosomas a los queratinocitos.

- 20 La producción de melanina puede ser activada por diversos eventos externos e internos. Por ejemplo, los melanocitos producen melanina adicional cuando la piel es sometida a radiación UV. La melanina es transportada después a los queratinocitos a través de los melanosomas, lo que deja la piel con un aspecto "bronceado". Una vez que desaparece la luz UV, los melanocitos vuelven a los niveles normales de producción de melanina. Una inflamación puede iniciar una hiperpigmentación mediante estimulación directa de los melanocitos a través de mediadores tales como IL-1, endotelina-1 y/o factor de células madre. Ciertas especies reactivas de oxígeno, tales como superóxido y óxido nítrico, generadas en piel dañada o liberadas como subproductos de células inflamatorias pueden ser estimuladores de melanocitos.

- 25 Con el paso del tiempo, una exposición crónica a UV y otros factores de envejecimiento intrínsecos y extrínsecos pueden conducir a cambios permanentes de la expresión genética en queratinocitos y/o melanocitos, que resultan en manchas hiperpigmentadas asociadas a la edad. Se ha informado de que los niveles de ARNm de algunos genes asociados a la melanogénesis (por ejemplo tirosinasa, TYRP1) aumentan los lentigos actínicos (manchas de envejecimiento). También puede haber una acentuación de la cascada de endotelina epidérmica y un papel del factor de las células madre en la hiperpigmentación. Estos cambios pueden conducir a una sobreproducción de melanina y como resultado de manchas hiperpigmentadas que persisten incluso cuando se evita un ataque, tal como una exposición a UV.

- 30 Aparte de las manchas hiperpigmentadas, una exposición crónica a UV y otros factores de envejecimiento intrínsecos y extrínsecos pueden conducir a cambios más sutiles del tono de la piel. Con frecuencia, estos cambios se describen como un tono irregular o como un aspecto moteado.

- 35 Las manchas de envejecimiento y el tono de piel hiperpigmentada pueden añadir varios años a la edad aparente de un individuo. Por tanto, existe un deseo continuo de proporcionar composiciones y métodos de tratamiento que puedan mejorar el aspecto de las manchas hiperpigmentadas y el tono general de la piel. Los documentos de patente US 2008/0206373, WO 2005/041996 y WO 02/087533 se refieren en todos los casos al uso de extractos vegetales en preparaciones cosméticas o dermatológicas.

50 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

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

- 55 Un método para mejorar el aspecto de un tono de piel hiperpigmentada comprende la etapa de aplicar una primera composición que incluye una cantidad eficaz de una combinación de fracción de suero de baniano, fracción de suero de

loto y fracción de suero de trébol a una zona de piel hiperpigmentada, aplicándose la composición durante un período de tiempo suficiente para mejorar el aspecto de la piel hiperpigmentada.

5 Un método para mejorar el aspecto de una mancha hiperpigmentada comprende la etapa de aplicar una primera composición que incluye una cantidad eficaz de una combinación de fracción de suero de baniano, fracción de suero de loto y fracción de suero de trébol a una mancha hiperpigmentada sobre una zona de la piel, aplicándose la composición durante un período de tiempo suficiente para mejorar el aspecto de la mancha hiperpigmentada.

10 Un método para mejorar el aspecto de una mancha hiperpigmentada comprende las etapas de (a) identificar una mancha hiperpigmentada sobre una zona de la piel facial y (b) aplicar una composición que incluye una cantidad eficaz de una combinación de fracción de suero de baniano, fracción de suero de loto y fracción de suero de trébol a la mancha hiperpigmentada sobre la superficie de la piel facial, aplicándose la composición durante un período de tiempo suficiente para mejorar el aspecto de la mancha hiperpigmentada.

15 Un método para mejorar el aspecto de una hiperpigmentación postinflamatoria comprende las etapas de (a) identificar una zona de hiperpigmentación postinflamatoria sobre la superficie de la piel; (b) aplicar a dicha zona una cantidad eficaz de una combinación de fracción de suero de baniano, fracción de suero de loto y fracción de suero de trébol, aplicándose la composición al menos diariamente durante un período de tiempo suficiente para mejorar el aspecto de la zona de hiperpigmentación postinflamatoria; y (c) aplicar a dicha zona una cantidad eficaz de un agente antiinflamatorio.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 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.

25 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 esencialmente las características básicas y nuevas de las composiciones o métodos reivindicados.

30 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 su uso en contacto con tejido de la piel humana sin una toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica y similares excesivas.

35 El concepto "cantidad eficaz", tal como se utiliza aquí, significa una cantidad de un compuesto o composición suficiente para inducir de forma significativa un beneficio positivo.

40 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.

45 El concepto "mancha hiperpigmentada", tal como se utiliza aquí, se refiere a una zona de piel definida en la que la pigmentación es mayor que la de un área de piel adyacente debido a una sobreproducción localizada y crónica o sistémica de melanina. 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.

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

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 actuando como un agente cosmético que aclara o reduce la pigmentación.

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 claridad general se puede medir mediante la coordenada L* en un espacio de color L*a*b* (Comisión Internacional de Iluminación). Puede emplearse el mapeo de cromóforos, como el mapeo de melanina y la concentración de melanina, 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.

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

La presente invención se refiere a diversas composiciones y, más específicamente, a composiciones para aplicarlas sobre una zona de la 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 afeitar, toallitas, tiras, parches, parches con alimentación eléctrica, vendajes para heridas y apósitos adhesivos, hidrogeles, productos filmógenos, mascarillas 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

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. Tal como se demuestra más abajo mediante el Ejemplo 2, el solicitante ha descubierto sorprendentemente que la combinación de estas tres fracciones de suero resulta en una mezcla sinérgica que inhibe la síntesis de melanina, mejorando así el aspecto de la hiperpigmentación de la piel en un grado mucho mayor que el que sería de esperar de los efectos aditivos de cada componente por separado.

En el Ejemplo 2a, el % de inhibición de la síntesis de melanina de las fracciones individuales de suero de baniano, trébol y loto medido era del 42%, 16% y 1%, respectivamente. Por tanto, sería de esperar que el efecto aditivo de las tres fracciones de suero en una combinación resultara en una inhibición de la síntesis de melanina de un 59% (42% + 16% + 1% = 59%). Sin embargo, la combinación de fracciones de suero real resultó sorprendentemente en una inhibición de la síntesis de melanina del 100%, que era un 41% mayor que lo esperado (100% - 59% = 41% más de lo esperado).

En el Ejemplo 2b, el ensayo de inhibición de la síntesis de melanina se repitió en niveles de concentración de fracciones de suero correspondientes a la mitad de los del Ejemplo 2a. De nuevo, la combinación de fracciones de suero resultó en un % mucho mayor de la inhibición de la síntesis de melanina que la que sería de esperar de la suma de los resultados de las fracciones de suero individuales. En este caso, el % de inhibición de la síntesis de melanina de las fracciones individuales de suero de baniano, trébol y loto medido era del 0%, 14% y 7%, respectivamente. La suma de estos tres resultados es el 21% (0% + 14% + 7% = 21%). La combinación de fracciones de suero real resultó en una inhibición de la síntesis de melanina del 63%, que era un 42% mayor que lo esperado de la suma (63% - 21% = 42%).

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 preferentes son producidas por Akzo Nobel Surface Chemistry LLC de Ossining, Nueva York, EE.UU., bajo los nombres comerciales Ficus Bengalensis 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).

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 0,001% 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. La composición puede comprender fracción de suero de trébol en una cantidad del 0,001% 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.

El método para preparar una fracción de suero comprende las etapas 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 un jugo celular libre de fibras; y (c) fraccionar dicho jugo celular libre de fibras con el fin de obtener la fracción de suero para su uso aquí. En la Patente US 7.442.391, "Bioactive Botanical Cosmetic Compositions and Processes for their Production," de Koganov, y en la Solicitud Provisional en tramitación con nº de serie US 61/381.748, presentada el 10 de septiembre de 2010 por Swanson et al., cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia, se exponen métodos adecuados de preparación de fracciones de suero.

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 del jugo. El jugo celular resultante contiene el espectro completo de compuestos hallados en materia vegetal fresca. Por tanto, las fracciones de suero resultantes contienen una 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.

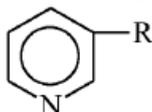
Además, el uso de plantas frescas mantiene la integridad de los componentes bioactivos inherentemente presentes en la materia vegetal fresca. Los extractos vegetales tradicionales no se preparan a partir de materia vegetal fresca, sino más bien de material vegetal seco, que ha sufrido degradación debido a la 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. Por consiguiente, la composición del extracto de hojas secas resultante es muy diferente a la del jugo fresco y la fracción de suero resultante.

25 B. Agente de tono de piel

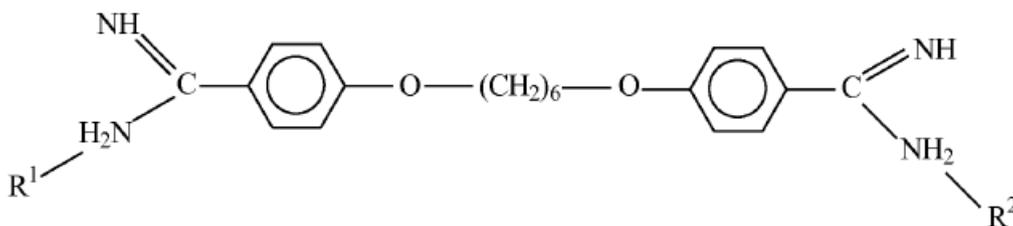
En algunas realizaciones puede ser deseable incluir un agente de tono de piel en la composición. Los agentes de tono de piel se pueden incluir para mejorar adicionalmente el tono general de la piel. Cuando está presente, las composiciones de la presente invención contienen hasta aproximadamente un 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 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 de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 0,2% a 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 citan solo deben emplearse como guía, dado que la cantidad óptima del agente de tono de piel dependerá del principio activo específico seleccionado, ya que su potencia varía considerablemente.

Como agentes de tono de piel adecuados se incluyen, de forma no exclusiva, aminos de azúcar, compuestos de 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 monterpenofenol), pirenoína (disponible en Biotech Marine, Francia), extracto de semillas de panicum miliaceum, ácido dioico arlatone, ácido cinámico, ácido ferúlico, achromaxyl, metilnicotinamida, extracto de regaliz soluble en aceite, ácido fólico, ácido undecilénico (es decir, ácido undecenoico), undecilenato de zinc, tiamina (vitamina B1) y su 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 kójico, compuestos de hexamidina, ácido salicílico y retinoides, incluyendo retinol y propionato de retinilo.

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



50 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 aminos de azúcar incluyen glucosamina, N-acetilglucosamina, manosamina, N-acetilmanosamina, galactosamina, N-acetilgalactosamina, sus isómeros (por ejemplo estereoisómeros) y sus sales (por ejemplo sales HCl). Tal como se utiliza aquí, el concepto "compuesto de hexaminida" significa un compuesto de 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. 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 glicirricó (también conocido como glicirrina, ácido glicirixínico 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.

D. Principios activos protectores solares

- Las composiciones de la presente invención pueden comprender uno o más principios activos protectores solares (o agentes protectores solares) y/o absorbentes de luz ultravioleta. En este contexto, el concepto "principio activo protector solar" incluye colectivamente principios activos protectores solares, agentes protectores solares y/o absorbentes de luz ultravioleta. Los principios activos protectores solares incluyen tanto agentes protectores solares como filtros solares físicos. Los principios activos protectores solares pueden ser orgánicos o inorgánicos. En Personal Care Product Council's *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, Decimotercera Edición, se describen ejemplos de principios activos protectores solares adecuados "sunscreen agents". Principios activos protectores solares particularmente adecuados son 2-etilhexil-p-metoxicinamato (comercialmente disponible como PARSOL™ MCX), 4,4'-t-butil-metoxidibenzoil-metano (comercialmente disponible como PARSOL™ 1789), 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido octildimetil-p-aminobenzoico, digaloioltriolcanoato, 2,2-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 4-(bis(hidroxipropil))aminobenzoato de etilo, 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato, 2-etilhexil-salicilato, gliceril-p-aminobenzoato, 3,3,5-tri-metilciclohexilsalicilato, mentilntranilato, ácido p-dimetilaminobenzoico o aminobenzoato, 2-etilhexil-p-dimetil-amino-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% en peso, con respecto a la composición, del principio activo protector solar. Las cantidades exactas variarán dependiendo del principio activo protector solar elegido y del factor de protección solar (FPS) deseado, lo que entra dentro del conocimiento de los expertos en la técnica.

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 0,0001% 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 los componentes opcionales. Las cantidades que aquí se citan solo deben emplearse como guía, dado 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 enumerados.

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 barredores de radicales libres, reguladores del crecimiento del pelo, principios activos antiarrugas, principios activos antiatrofia, minerales, fitosteroles y/u hormonas vegetales, compuestos de N-acilaminoácidos, 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 US US2006/0275237A1 y US2004/0175347A1, cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia.

El *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, Decimotercera Edición, del Personal Care Product Council describe una amplia variedad de ingredientes cosméticos y farmacéuticos no limitativos utilizados comúnmente 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, tintes/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 denominar "vehículo") para la composición. Tal como se utiliza aquí, la expresión "vehículo dermatológicamente aceptable" significa que el vehículo es adecuado para la aplicación tópica en tejido queratinoso, tiene buenas propiedades estéticas, es compatible con los principios activos de la composición y no provocará ningún problema excesivo 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. Las emulsiones se pueden clasificar en general como emulsiones en fase acuosa continua (por ejemplo aceite en agua y agua en aceite en agua) o en fase oleosa continua (por ejemplo agua en aceite y 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/u otros 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 un vehículo adecuado para obtener una forma de producto deseada. Además, la solubilidad o dispersabilidad de los componentes (por ejemplo extractos, principios activos protectores solares, componentes adicionales) puede imponer la forma y el carácter del vehículo. En una realización es preferible una emulsión aceite en agua o agua en aceite.

Las emulsiones pueden comprender además un emulsionante. La composición puede comprender cualquier porcentaje adecuado de emulsionante para emulsionar suficientemente el vehículo. Intervalos en peso 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 US 3.755.560, US 4.421.769 y en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, Edición Norteamericana, páginas 317-324 (1986), cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia, se dan a conocer emulsionantes adecuados. Las emulsiones adecuadas pueden tener un amplio rango 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

Las composiciones arriba mencionadas se pueden emplear en diversos métodos de tratamiento, aplicación, regulación o mejora. En una realización, el método incluye la etapa de identificar una mancha hiperpigmentada para mejorarla con

la composición. La mancha hiperpigmentada puede ser identificada por el usuario o por un tercero, tal como un dermatólogo, un cosmetólogo u otro cuidador. La identificación se puede llevar a cabo mediante inspección visual de la piel buscando manchas hiperpigmentadas que requieran tratamiento en base a su tamaño y/o color. La identificación también se puede llevar a cabo mediante dispositivos de formación de imágenes comerciales, tales como SIAscope® V (disponible en Astron Clinica, Ltd., Reino Unido) o el sistema VISIA® Complexion Analysis (disponible en Canfield Scientific, Inc., Fairfield, NJ). Los dos dispositivos pueden recoger imágenes de la piel e identificar manchas hiperpigmentadas. En algunos casos, el método comprende la etapa de identificar múltiples manchas hiperpigmentadas para tratarlas con la composición.

La identificación de la mancha hiperpigmentada puede tener lugar en cualquier superficie de la 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, la identificación de la mancha hiperpigmentada 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.

El método puede comprender la etapa de aplicar la composición sobre una o más manchas hiperpigmentadas que pueden haber sido identificadas previamente. Existen muchos regímenes para la aplicación de la composición sobre la mancha hiperpigmentada. 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.

El período de tratamiento dura idealmente un tiempo suficiente para producir una mejora de la mancha hiperpigmentada. La mejora puede ser una reducción detectable del tamaño de la mancha hiperpigmentada, un aclaramiento de la mancha hiperpigmentada (por ejemplo, un color más claro) o una disminución de la melanina de la mancha hiperpigmentada. El período de tratamiento puede ser de al menos aproximadamente 1 semana. El 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 sobre la(s) mancha(s) hiperpigmentada(s) al menos una vez al día durante un período de tratamiento de al menos aproximadamente 4 semanas o al menos aproximadamente 8 semanas. En una realización, la composición se aplica sobre la(s) mancha(s) hiperpigmentada(s) dos veces al día durante un período de tratamiento de al menos aproximadamente 4 semanas u 8 semanas.

La etapa de aplicar la composición sobre la mancha hiperpigmentada 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 en la zona objetivo (tal como la mancha hiperpigmentada), reduciendo al mínimo el suministro a la superficie de la piel que no requiere tratamiento. La composición se puede aplicar y masajear ligeramente para que penetre en la mancha hiperpigmentada. Se ha de reconocer que la aplicación localizada permite que se aplique una cantidad razonable de la composición sobre áreas adyacentes a la mancha hiperpigmentada (es decir, es poco probable que la composición se aplique o permanezca dentro de los límites de la mancha hiperpigmentada sin que se extienda en cierta medida). 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 sobre una mancha hiperpigmentada, se ha de entender que algunas composiciones de la presente invención pueden ser aplicadas de forma más general o amplia sobre una o más superficies de piel para reducir la aparición de manchas hiperpigmentadas dentro de dichas zonas de la piel facial.

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 sobre manchas hiperpigmentadas de un diámetro aproximado entre 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 sobre una o más manchas hiperpigmentadas y de forma más general simultáneamente sobre 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 las etapas 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 sobre una mancha hiperpigmentada o múltiples manchas hiperpigmentadas sobre una superficie de la piel, y aplicar una segunda composición sobre la superficie de la piel antes o después de la primera composición. La primera y la segunda composición pueden ser cualquiera de las composiciones aquí descritas. 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 localmente sobre la mancha hiperpigmentada o sobre múltiples manchas hiperpigmentadas. La segunda composición se puede aplicar localmente sobre la mancha hiperpigmentada o sobre múltiples manchas hiperpigmentadas en las que se ha aplicado la primera composición, o la segunda composición se puede aplicar de forma más general sobre la superficie de la piel que incluye las manchas hiperpigmentadas en las que se ha aplicado la primera composición. En determinadas realizaciones, la superficie de la 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 otra realización, la primera y la segunda composición se aplican simultáneamente al menos en las superficies de las mejillas, la frente y la barbilla/zona perioral. Para la aplicación general en una superficie de la piel, y en particular una superficie de la piel facial, la cantidad dosificada de la primera o la segunda composición puede ser entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ por aplicación (es decir, por aplicación individual en las superficies de piel).

Los métodos adecuados pueden comprender una cualquiera o más de las etapas arriba mencionadas. Todas las etapas arriba mencionadas son aplicables a la aplicación, el tratamiento, la regulación y/o la mejora tanto de una sola mancha hiperpigmentada como de múltiples manchas hiperpigmentadas. De modo similar, los ejemplos de métodos descritos más abajo son aplicables tanto a una sola mancha hiperpigmentada como a múltiples manchas hiperpigmentadas.

Un método adecuado para mejorar el aspecto de una mancha hiperpigmentada incluye la etapa de aplicar vía tópica una composición que comprende una cantidad eficaz de fracción de suero de baniano, fracción de suero de loto y fracción de suero de trébol en la mancha hiperpigmentada sobre una superficie de la piel, aplicándose la composición durante un período de tiempo suficiente para que las fracciones de suero mejoren el aspecto de la mancha hiperpigmentada. Otro método adecuado para mejorar el aspecto de manchas hiperpigmentadas incluye las etapas de identificar una mancha hiperpigmentada sobre una superficie de la piel, aplicar una composición que comprende una cantidad eficaz de dichas fracciones de suero en la mancha hiperpigmentada sobre la superficie de la piel, aplicándose la composición durante un período de tiempo suficiente para que las fracciones de suero mejoren el aspecto de la mancha hiperpigmentada.

Otro método adecuado es para mejorar el aspecto de una hiperpigmentación postinflamatoria. El método puede comprender las etapas de identificar una zona de hiperpigmentación postinflamatoria sobre una superficie de la piel y en aplicar sobre esta zona dichas fracciones de suero y un principio activo antiinflamatorio. Una cantidad eficaz de dichas fracciones de suero se puede aplicar al menos una vez al día durante un período de tiempo suficiente para mejorar el aspecto del área de hiperpigmentación postinflamatoria. Dichas fracciones de suero se pueden suministrar en una primera composición y el agente antiinflamatorio se puede suministrar en una segunda composición. Alternativamente, dichas fracciones de suero y el agente antiinflamatorio se pueden suministrar en la misma composición. Las composiciones pueden comprender además un principio activo protector solar, un agente de tono de piel, o combinaciones de los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Ejemplos de composiciones

La Tabla 1 muestra ejemplos no limitativos de 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 sin salirse de la esencia y el alcance de la invención, que serían reconocidas por personas con una experiencia común 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 tales como diluyentes, materiales de carga, etc. Por tanto, las formulaciones citadas comprenden los componentes indicados y cualquier material secundario asociado a dichos componentes. Como es evidente para las personas con una experiencia común 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 emplearse para tratar o mejorar el aspecto de una o más manchas hiperpigmentadas. La presente invención se puede referir también a un régimen que implica el tratamiento localizado para una o más manchas hiperpigmentadas 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 el tono de la piel 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

Ejemplos de Composiciones				
Componente / % en peso	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo C	Ejemplo D
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-fenilalanina, neutralizada) (disponible en SEPPIC)	0,00	0,00	0,50	0,50
Sepigel 305™ (poliacrilamida + C13-14 isoparafina + laureth-7) (disponible en 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 nº 107-88-0)	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
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.

En general, las composiciones de la presente invención se preparan por métodos convencionales tal como se conocen en la técnica de la fabricación de composiciones tópicas. Estos métodos incluyen habitualmente la mezcla de los ingredientes en una o más etapas 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 preferiblemente 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 ello 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.

Ejemplo 2 - Inhibición de la síntesis de melanina

Se evaluaron fracciones individuales de suero de baniano, loto y trébol, así como sus mezclas de acuerdo con el ensayo de síntesis de melanina aquí descrito. En el ensayo se emplea la línea celular de melanoma de ratón B16-F1. Las células B16-F1 se obtienen en American Tissue Culture Collection, Virginia, EE.UU. El medio de cultivo celular utilizado

- en el ensayo comprende 500 ml de Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM), 50 ml de suero fetal bovino (FBS) y 5 ml de líquido de penicilina-estreptomicina. Las células B16-F1 cultivadas en este medio y desarrolladas hasta más de un 90% de confluencia sintetizan melanina. Sin pretender vincularse a ninguna teoría, la hipótesis es que la síntesis de melanina es estimulada por el medio de cultivo y/o que se induce tensión mediante el crecimiento hasta una alta confluencia. El DMEM y el FBS se pueden obtener en American Tissue Culture Collection y el líquido de penicilina-estreptomicina se puede obtener en Invitrogen, Inc., California, EE.UU. El equipo utilizado en el ensayo incluye una incubadora de CO₂, tal como un modelo Forma Series 3110 de Thermo Scientific, Massachusetts, EE.UU.; un hemocitómetro, tal como un modelo Bright Line de Hauser Scientific, Pennsylvania, EE.UU.; y un lector de placas UV-espectro visible, tal como un SpectraMax250 de Molecular Devices, California, EE.UU. Las etapas de ensayo incluyen:
1. Día 0 - Crecimiento celular: Calentar el medio de cultivo celular a 37°C y disponer 29 ml en un matraz T-150. Añadir al matraz T-150 aproximadamente 1x10⁶ células de ratón B16-F1 de paso 1 e incubar durante 3 días a 37°C, 5% CO₂, 90% de humedad relativa, hasta una confluencia de aproximadamente un 80%.
 2. Día 3 - Inicio en una placa de 96 pocillos: El día 3, tripsinizar las células del matraz T-150 y determinar la concentración de células utilizando el hemocitómetro. Iniciar una placa de 96 pocillos con 2.500 células por pocillo en 10 µl de medio de cultivo celular. Incubar la placa a 37°C, 5% CO₂, 90% de humedad relativa, durante 2 días hasta una confluencia de al menos el 20% al 40%.
 3. Día 5 - Retirar el medio de cultivo celular de la placa y sustituirlo por medio de cultivo fresco (100 µl por pocillo). Añadir 1 µl de cada compuesto de ensayo. Se pueden analizar múltiples proporciones de dilución con el fin de generar una curva de respuesta a la dosis, tratándose preferiblemente tres pocillos con cada proporción de dilución. Los controles comprenden pocillos que tienen el medio de cultivo celular, células B16-F1, y el disolvente (control nº 1); pocillos que comprenden el medio de cultivo celular y el disolvente (control nº 2); y opcionalmente pocillos que comprenden el medio de cultivo celular, disolvente y [compuesto de ensayo] en caso necesario para controlar el color de fondo [del compuesto de ensayo] (control nº 3).
 4. Día 7 - Medida de la producción de melanina: Las células deberían tener una confluencia superior a aproximadamente un 80%. En caso contrario, este punto de datos no se utiliza. Añadir 100 µl de una solución de hidróxido de sodio al 0,75% a cada pocillo. Leer la placa de 96 pocillos utilizando el lector de placas UV-Vis a 410 nm para medir ópticamente la cantidad de melanina producida entre pocillos tratados con [compuesto de ensayo] y pocillos de control no tratados. Los pocillos en los que se produce poca melanina tienen un color parduzco. Los pocillos en los que se produce poca melanina tienen un color de claro a púrpura claro. El porcentaje de la inhibición de la síntesis de melanina se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{100 - [\text{OD}_{410} \text{ Compuesto de Ensayo} - \text{OD}_{410} \text{ Control nº 2}]}{(\text{OD}_{410} \text{ Control nº 1} - \text{OD}_{410} \text{ Control nº 2})} \times 100$$

Donde OD₄₁₀ es la densidad óptica a 410 nm medida mediante el lector de placas UV-espectro visible.

- Cuando se utiliza el Control nº 3, la fórmula para el porcentaje de la inhibición de la síntesis de melanina es:

$$\frac{100 - [\text{OD}_{410} \text{ Compuesto de Ensayo} - \text{OD}_{410} \text{ Control nº 3}]}{(\text{OD}_{410} \text{ Control nº 1} - \text{OD}_{410} \text{ Control nº 2})} \times 100$$

- Utilizando de forma general el ensayo arriba bosquejado se analizaron fracciones de suero individuales y combinaciones de las mismas en cuanto a la síntesis de melanina en células B16-F1. Los resultados obtenidos en dos concentraciones de ensayo diferentes se exponen más abajo como Ejemplo 2a y Ejemplo 2b.

Ejemplo 2a

Fracción de suero	% de concentración	% de inhibición de melanina	Test-t frente a mezcla (< 0,05 estadísticamente significativo)
Baniano	0,275	42	0,009291
Trébol	0,05	16	0,007881
Loto	0,05	1	0,001603
Mezcla	0,275 baniano+0,05 trébol +0,05 loto	100	

Ejemplo 2b

Fracción de suero	% de concentración	% de inhibición de melanina	Test-t frente a mezcla (< 0,05 estadística-mente significativo)
Baniano	0,1375	0	0,001049
Trébol	0,025	14	0,004098
Loto	0,025	7	0,006366

Fracción de suero	% de concentración	% de inhibición de melanina	Test-t frente a mezcla (< 0,05 estadística-mente significativo)
Mezcla	0,275 baniano+0,05 trébol + 0,05 loto	63	

Ejemplo 3 - Método de tratamiento

5 A un sujeto de ensayo se le aplica vía tópica la composición A del Ejemplo 1 en toda la cara una vez al día durante 8 semanas. Después se comparan fotografías de la cara del sujeto en la semana 0 y en la semana 8 para mostrar que el tono de la piel facial del sujeto mejora (menos hiperpigmentado y más uniforme) y las manchas hiperpigmentadas son más claras y de un tamaño más pequeño.

10 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".

15 Todo documento mencionado en aquí, incluyendo cualquier patente o solicitud de referencia cruzada o relacionada, está incorporado aquí por referencia en su totalidad a no ser que se excluya expresamente o se limite de otro modo. La mención de cualquier documento no significa una admisión de que éste constituya un estado anterior de la técnica con respecto a cualquier invención descrita 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.

20 Aunque se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, para los expertos en la técnica será evidente que se pueden realizar otros cambios y modificaciones diversas sin salirse de la esencia y el alcance de la invención. Por ello, en las reivindicaciones adjuntas se pretenden cubrir todos estos cambios y modificaciones que entran dentro del alcance de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Mezcla de fracciones de suero adecuada para su uso en la formulación de composiciones para la piel aplicadas de forma tópica, comprendiendo dicha mezcla:
- 5 a. fracción de suero de baniano;
b. fracción de suero de loto; y
c. 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 un 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 un jugo celular libre de fibras; y
iii. fraccionar dicho jugo celular libre de fibras para obtener dichas fracciones de suero.
2. Mezcla de fracciones de suero según la reivindicación 1, que comprende:
- 15 a. del 0,001 al 15% en peso de fracción de suero de baniano;
b. del 0,001 al 15% en peso de fracción de suero de loto; y
c. del 0,001 al 15% en peso de fracción de suero de trébol.
3. Mezcla de fracciones de suero según la reivindicación 1, que comprende:
- 20 a. del 0,002 al 10% en peso de fracción de suero de baniano;
b. del 0,002 al 10% en peso de fracción de suero de loto; y
c. del 0,002 al 10% en peso de fracción de suero de trébol.
4. Mezcla de fracciones de suero según la reivindicación 1, que comprende:
- a. del 0,025 al 10% en peso de fracción de suero de baniano;
b. del 0,025 al 10% en peso de fracción de suero de loto; y
c. del 0,025 al 10% en peso de fracción de suero de trébol.
- 25 5. Mezcla de fracciones de suero según la reivindicación 1, que comprende:
- a. del 0,05 al 5% en peso de fracción de suero de baniano;
b. del 0,05 al 5% en peso de fracción de suero de loto; y
c. del 0,05 al 5% en peso de fracción de suero de trébol.