

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 185**

51 Int. Cl.:

A61K 8/9711 (2007.01)

A61K 8/9789 (2007.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61Q 19/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2012 PCT/EP2012/076132**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092699**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012 E 12806453 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2794032**

54 Título: **Composiciones bioactivas para aumentar la producción de melanina**

30 Prioridad:

22.12.2011 US 201161579197 P

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

17.07.2018

73 Titular/es:

**ISP INVESTMENTS LLC (100.0%)
1011 Center Road, Suite 315
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

**DUEVA-KOGANOV, OLGA V;
KOGANOV, MICHAEL;
RICHARDS, JEANETTE;
DAWSON, TOM y
COMBS, MARY JANE**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 676 185 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

Composiciones bioactivas para aumentar la producción de melanina

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere al campo de las aplicaciones tópicas sobre la piel de composiciones para el cuidado de la piel. La invención se refiere además a composiciones para el cuidado de la piel que comprenden fracciones de suero de laminaria y perejil. La invención también se refiere a métodos para aumentar la producción de melanina en la piel mediante la aplicación tópica de la composición para el cuidado de la piel en zonas de la misma con el fin de estimular una o más etapas de la síntesis de melanina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La piel humana comprende tres capas principales: la epidermis, la dermis y la capa grasa subcutánea. La epidermis comprende cuatro capas (del exterior al interior): estrato córneo, capa granular, capa espinosa y capa basal. Una quinta capa independiente, el estrato lúcido, puede estar presente entre el estrato córneo y la capa granular. La capa basal produce células que migran gradualmente hacia afuera para formar las otras capas epidérmicas. A medida que estas células migran hacia afuera, 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.

- 20 La melanina se produce por 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 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.

- 30 La producción de melanina puede ser activada por diversos eventos externos e internos. Por ejemplo, los melanocitos producen melanina adicional cuando la piel se somete a la radiación UV. La melanina es transportada después a los queratinocitos a través de melanosomas, lo que deja la piel con un aspecto pigmentado o "bronceado". Sin embargo, una exposición crónica a UV puede conducir a cambios más sutiles del tono de la piel. Con frecuencia, estos cambios se describen como un tono irregular o un aspecto moteado. Además, afecciones de la piel relacionadas con inflamaciones, como la dermatitis atópica o la hipopigmentación postinflamatoria, también pueden dejar la piel con un aspecto de tono irregular.

- 35 Por otro lado, la melanina puede absorber radiación electromagnética, en especial longitudes de onda de la radiación UV. Además, la melanina actúa como un barredor de radicales. Por tanto, generalmente la melanina se considera un filtro natural de la piel frente a la radiación UV. Por consiguiente, existe el deseo de proporcionar composiciones y métodos de tratamiento que puedan mejorar el aspecto de la piel con tono irregular y proporcionar un aspecto con un bronceado uniforme y que puedan aportar un beneficio estético (por ejemplo, la percepción de un aspecto más joven que el de la edad cronológica), además de proporcionar protección contra los daños en la piel inducidos por la radiación UV.

- 45 A lo largo de los últimos años, los consumidores han manifestado una demanda creciente de productos cosméticos "naturales". Como resultado, los fabricantes de cosméticos han incorporado más materiales basados en plantas en sus formulaciones cosméticas. Aunque se han empleado diversas plantas durante cientos o incluso miles de años para diversas potenciales indicaciones, hasta hace poco no ha sido posible verificar clínicamente la eficacia pretendida ni identificar nuevos usos potenciales basados en la ciencia subyacente de la bioactividad de la planta. Con los avances científicos recientes, los experimentadores pueden ahora evaluar mejor la eficacia y/o los nuevos usos potenciales de plantas que hasta hace poco solo han estado respaldados por el folclore. Debido al carácter reciente de la ciencia y dada la inmensa cantidad de plantas que podrían potencialmente utilizarse como materiales bioactivos cosméticos, la gran mayoría de ellas todavía no ha sido investigada a fondo.

- Muchos de los métodos utilizados para extraer componentes botánicos de las plantas implican técnicas perjudiciales para la composición del tejido de la planta y/o para los componentes bioactivos de interés contenidos en dicho tejido. Por consiguiente, los métodos de extracción tradicionales con frecuencia no logran proporcionar el espectro completo de actividades que existen dentro de una célula vegetal y, por tanto, no se alcanza el potencial completo de las formulaciones cosméticas basadas en componentes botánicos. Además, muchos métodos de extracción tradicionales utilizan disolventes químicos fuertes que no son "naturales" y, por tanto, son materiales que los consumidores no desean aplicarse sobre la piel. Por otro lado, estos procesos basados en disolventes generan residuos químicos tóxicos que pueden ser nocivos para el medio ambiente si no se manipulan adecuadamente y no se desechan como residuos peligrosos.
- 5
- 10 Además, solo porque un material sea "natural" no se garantiza que esté libre de sustancias no deseables, que no obstante harían que el material fuera adecuado para su uso sobre la piel. Por ejemplo, muchas plantas contienen fotosensibilizadores como feoforbidas y/o alérgenos de contacto como proteínas. En los niveles hallados naturalmente en muchas plantas comunes, las feoforbidas y/o las proteínas no afectan a la mayoría de las personas. Sin embargo, cuando los materiales vegetales se condensan en una forma altamente concentrada, por ejemplo por extracción, estos materiales pueden estar presentes en niveles que producen irritación en la piel y reacciones alérgicas, incluyendo sarpullidos. No obstante, incluso cuando estos materiales están presentes en sus niveles naturales, siguen existiendo muchos individuos sensibles que experimentan reacciones negativas en la piel.
- 15
- 20 Además, igual que ha aumentado la demanda de productos naturales, también ha aumentado la preocupación por la protección de los recursos naturales terrestres. Muchos de los ingredientes "naturales" que desean los consumidores se derivan de recursos biológicos que se agotan y/o se destruyen cuando se cosechan para utilizarlos en productos de consumo. Por tanto, el deseo de los consumidores de productos naturales más ecológicos puede conducir irónicamente a la destrucción de los mismos recursos biológicos que pretenden conservar.
- 25 Así, existe una necesidad de composiciones botánicas bioactivas naturales que mantengan su espectro de bioactividad deseada, que sean adecuadas para la aplicación tópica sobre la piel y que no se preparen utilizando disolventes químicos fuertes. Por otro lado, existe una necesidad de composiciones cosméticas que contengan dichos materiales bioactivos y que sean eficaces para mejorar el aspecto de la pigmentación de la piel. Adicionalmente existe una necesidad de materiales bioactivos de este tipo que puedan ser cosechados y procesados de un modo sostenible y respetuoso con el medio ambiente.
- 30

Estos y otros objetos de la presente invención se harán evidentes a la luz de la siguiente descripción.

SUMARIO DE LA INVENCION

- La presente invención se refiere a composiciones y métodos para el cuidado de la piel que pueden ayudar a aumentar la producción de melanina en la piel con la aplicación tópica de la composición para el cuidado de la piel en zonas de la misma con el fin de estimular una o más etapas de la síntesis de melanina, que puedan proporcionar un beneficio estético (por ejemplo, la percepción de un aspecto más joven que el de la edad cronológica), además de proporcionar protección contra los daños en la piel inducidos por la radiación UV.
- 35
- 40 De acuerdo con una realización, se proporciona una composición para el cuidado de la piel adecuada para oscurecer zonas de la piel de un mamífero. La composición para el cuidado de la piel comprende una cantidad eficaz de una composición que comprende una combinación de una fracción de suero de perejil y una fracción de suero de laminaria, así como un vehículo dermatológicamente aceptable. De acuerdo con otra realización, se proporciona un método para reducir el aspecto hipopigmentado de la piel. El método comprende la aplicación tópica de una composición para el cuidado de la piel en una zona de la piel, aplicándose la composición para el cuidado de la piel durante un período de tiempo suficiente para estimular una o más etapas de la melanogénesis (síntesis de melanina). La composición para el cuidado de la piel comprende una cantidad eficaz de una composición que comprende una combinación de una fracción de suero de perejil y una fracción de suero de laminaria, así como un vehículo dermatológicamente aceptable.
- 45
- 50 De acuerdo con otra realización, se proporciona un método para reducir el aspecto hipopigmentado de la piel. El método comprende la aplicación tópica de una composición para el cuidado de la piel sobre una zona de la piel, aplicándose la composición para el cuidado de la piel durante un período de tiempo suficiente para estimular una o más etapas de la melanogénesis (síntesis de melanina). La composición para el cuidado de la piel comprende una cantidad eficaz de una combinación de una fracción de suero de camelia, una fracción de suero de matricaria, una fracción de suero de perejil y una fracción de suero de laminaria, así como un vehículo dermatológicamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método que comprende la aplicación tópica de la composición para el cuidado de la piel que comprende una cantidad eficaz de una combinación sinérgica de agentes de tono de piel sobre una zona de la piel con el fin de mejorar el aspecto del tono de la piel.

- 5 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.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

10 Se considera que la presente invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción en referencia a las figuras adjuntas. Las citadas figuras no deben ser interpretados como limitativas del alcance de la presente invención.

- FIG. 1: gráfico de barras que muestra la activación de la síntesis de melanina cuando se evalúan fracciones de suero de laminaria y de perejil por separado y como diversas mezclas en un ensayo de melanocitos.
- 15 FIG. 2: gráfico de barras que muestra la activación de la síntesis de melanina cuando se evalúan fracciones de suero de laminaria y de perejil por separado y como una mezcla 50:50 en un ensayo de melanocitos.
- FIG. 3: (ejemplo de referencia) gráfico de barras que muestra la activación de la síntesis de melanina cuando se evalúan fracciones de suero de camelia y de matricaria por separado y como diversas mezclas en un ensayo de melanocitos.
- 20 FIG. 4: (ejemplo de referencia) gráfico de barras que muestra la activación de la síntesis de melanina cuando se evalúan fracciones de suero de camelia y de matricaria por separado y como una mezcla 20:80 en un ensayo de melanocitos.
- FIG. 5: gráfico de barras que muestra la inhibición de la quinasa asociada al receptor de la interleucina 1 (IRAK-4) cuando se evalúan fracciones de suero de laminaria y de perejil por separado y como diversas mezclas en un ensayo ADP-Glo™.
- 25 FIG. 6: (ejemplo de referencia) gráfico de barras que muestra la inhibición de IRAK-4 cuando se evalúan fracciones de suero de camelia y de matricaria por separado y como diversas mezclas en un ensayo ADP-Glo™.
- 30 FIG. 7: tabla mostrando la identificación de las fracciones y mezclas de suero aquí utilizadas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Todos los porcentajes y proporciones aquí utilizados son porcentajes y proporciones en peso con respecto a la composición total y todas las medidas 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.

40 Las composiciones de la presente invención pueden comprender, consistir esencialmente en 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.

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 zona de piel de mamífero, tal como la epidermis.

45 La expresión "dermatológicamente aceptable", tal como se utiliza aquí, significa que las composiciones o los componentes descritos son adecuados para su uso en contacto con tejido de piel humana sin excesiva toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica y similares.

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

50 La expresión "hipopigmentación postinflamatoria", tal como se utiliza aquí, se refiere a una disminución de aguda a crónica de la pigmentación en respuesta a un proceso inflamatorio transitorio.

La expresión "mancha hipopigmentada", tal como se utiliza aquí, se refiere a una zona definida de la piel donde la pigmentación es menor que la de una zona adyacente debido a una producción deficiente, localizada y crónica o sistémica de melanina.

- 5 La expresión "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 agente cosmético de aumento de la pigmentación.

- 10 La expresión "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, como la totalidad de la piel facial o cualquiera de las superficies de la piel facial. El tono de piel se puede medir por análisis de imagen. Por ejemplo, la claridad 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 emplearse como
- 15 indicador general del tono de piel. 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.

- 20 La expresión "superficie de la piel facial", tal como se utiliza aquí, se refiere a una o más de las superficies de piel de la frente, de la zona periorbital, de las mejillas, de la zona perioral, de la barbilla y de la nariz.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "disolvente exógeno" se refiere a 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.

- 25 La expresión "fracción de suero", tal como se utiliza aquí, significa una composición producida mediante un método general que comprende las etapas de: (a) moler y prensar materia vegetal fresca y (b) separar una fracción líquida de una fracción de pared celular para obtener un jugo celular fresco, no añadiéndose ningún líquido exógeno antes de dicha separación ni durante la misma; (c) filtrar el jugo celular fresco para obtener un primer filtrado; y (d) fraccionar el primer filtrado para obtener la fracción de suero.

I: Composiciones para el cuidado de la piel

- 30 Una realización de la presente invención se refiere a diversas composiciones y, más específicamente, a composiciones de aplicación sobre una superficie de la piel, sin incluir una superficie del cuero cabelludo. Las composiciones para el cuidado de la piel comprenden una cantidad eficaz de agentes de tono de piel que son eficaces para proporcionar una piel de tono uniforme, así como un vehículo dermatológicamente aceptable. Las composiciones pueden estar en una amplia variedad de formas de producto, incluyendo, de forma no
- 35 exclusiva, soluciones, suspensiones, lociones, cremas, geles, tonificantes, barras, lápices, espráis, aerosoles, pomadas, lavados líquidos de limpieza y barras sólidas, acondicionadores para la piel, pastas, espumas, polvos, mousses, cremas de afeitar, toallitas, tiras, parches, parches eléctricos, apósitos y vendas adhesivas, hidrogeles, productos filmógenos, mascarillas faciales y cutáneas (con y sin lámina insoluble), maquillajes, como maquillaje de fondo, y sombras de ojos, y similares. La forma de la composición se puede derivar del
- 40 vehículo dermatológicamente aceptable particular elegido.

A. Agentes de tono de piel

- 45 Las composiciones para el cuidado de la piel de acuerdo con realizaciones de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de una combinación de agentes de tono de piel que son mezclas de fracciones de suero. Por consiguiente, en una realización, la composición para el cuidado de la piel comprende una combinación de una fracción de suero de perejil y una fracción de suero de laminaria. De acuerdo con otra realización, la composición para el cuidado de la piel comprende una combinación de una fracción de suero de camelia y una fracción de suero de matricaria y una combinación de una fracción de suero de perejil y una fracción de suero de laminaria.

- 50 Las fracciones de camelia, matricaria o perejil esencialmente consisten en cada caso en fracciones de suero de flores, hojas y/o tallos obtenidas de plantas pertenecientes a *Camellia sinensis*, *Chrysanthemum parthenium* o *Petroselinum crispum*, respectivamente, y la fracción de suero de laminaria consiste esencialmente en una fracción de suero de un organismo fotosintético *Macrocystis pyrifera*, comúnmente conocido como alga parda. Con el fin de simplificar la discusión aquí, se debe entender que las algas pardas están incluidas en "planta" o "plantas" o "biomasa" cuando se hace referencia al origen de una fracción de

5 suero. Ejemplos de fracciones de suero aquí utilizadas son las suministradas por Akzo Nobel Surface Chemistry LLC, Chicago, Illinois. Ejemplos de métodos de preparación de fracciones de suero figuran en la patente US7.473.435 (por ejemplo para camelia), US7.537.791 (por ejemplo para ingredientes bioactivos de matricaria (*Tanacetum parthenium*) libres de partenólido) y en la publicación de la solicitud de patente US 2011/0110872 (por ejemplo para laminaria), que se incorporan aquí en su totalidad por referencia. Las fracciones de suero se pueden mezclar para formar una combinación de fracciones de suero que sorprendentemente producen efectos sinérgicos, tal como se describe con mayor detalle más abajo.

10 El método general para preparar una fracción de suero comprende las etapas de: moler y prensar materia vegetal limpia y fresca; separar una fracción líquida de una fracción de pared celular para obtener un jugo celular fresco, no añadiéndose ningún líquido exógeno antes de dicha separación ni durante la misma; filtrar el jugo celular fresco para obtener un primer filtrado; y fraccionar el primer filtrado para obtener la fracción de suero para su uso aquí. El fraccionamiento puede incluir una o más de las siguientes etapas: ajuste del pH, calentamiento, por ejemplo en microondas, filtrado y/o centrifugación para eliminar clorofila, pigmentos y/o proteínas de dicho primer filtrado con el fin de formar la fracción de suero. El método puede incluir además la estabilización de la fracción de suero. La estabilización puede incluir la adición de conservantes y la incubación de la mezcla hasta lograr la solubilización completa del conservante. Ejemplos de conservantes incluyen uno o más de sorbato de potasio, benzoato de sodio, metilparabeno sódico y/o ácido cítrico.

20 Las combinaciones o mezclas de fracciones de suero resultantes tienen una bioactividad superior a la de los extractos vegetales preparados de forma tradicional. A diferencia de los extractos tradicionales, la fracción de suero se prepara a partir de un jugo celular vegetal fresco que ha sido separado mecánicamente del resto del material vegetal fresco. Un aspecto importante es que durante el proceso de separación de jugo no se añade ningún disolvente exógeno (por ejemplo agua, hexano, acetona, etanol). 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 reducida de compuestos que pueden ser separados con un disolvente particular.

30 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 a partir de material vegetal seco, que ha sufrido una degradación debido a la deshidratación. Durante la deshidratación se comprometen las paredes celulares, provocando la degradación de los compuestos por mecanismos tales como hidrólisis, oxidación, polimerización, reacciones de Maillard e isomerización. Por tanto, cuando las hojas secas son sometidas 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.

40 En la patente US7.473.435 se describe un ejemplo de preparación de una fracción de suero de *Camellia sinensis*, que se resume más abajo. La fracción de suero de plantas *Camellia sinensis* se puede preparar por un método que comprende las etapas de (1) preparar la biomasa; (2) molienda, maceración y prensado de la biomasa vegetal; (3) separación de una fracción de membrana del jugo celular para obtener un sobrenadante de jugo celular; (4) separación de una fracción citoplasmática del sobrenadante de jugo celular; y (5) aislamiento de la fracción de suero.

45 (1) Preparación de biomasa: se cosechan cantidades suficientes de biomasa vegetal de camelia (*Camellia sinensis*) fresca (únicamente hojas superiores jóvenes tiernas, con brotes) para obtener aproximadamente 100 kg de materia seca. La proporción de materia seca en la biomasa fresca se calcula en un 21,70% en peso, lo que hace necesaria una cosecha de aproximadamente 461 kg de biomasa vegetal fresca para obtener 100 kg de materia seca. Se debe tener cuidado para preservar el contenido de humedad inherente de la biomasa vegetal y para evitar el marchitamiento por la pérdida de humedad. La cosecha se lleva a cabo de modo que se evite o minimice el picado, la machacadura y el aplastamiento de la biomasa, recogida para evitar la alteración de la estructura celular de las hojas, que puede inducir reacciones enzimáticas endógenas catalizadas por fenoloxidasas y peroxidasas. Dado que estas reacciones se intensifican con el tiempo de oxidación, todas las etapas se completan en el período de tiempo más corto posible. Por ejemplo, la biomasa cosechada se suministra para el procesamiento no más de 10 minutos después de cortarla. Esto se lleva a cabo para minimizar la exposición de la biomasa vegetal al sol, altas temperaturas u otros factores ambientales negativos. Se lleva a cabo una etapa de lavado para eliminar de las plantas partículas de tierra y otros restos antes de continuar el procesamiento. Este lavado se realiza lavando las plantas cosechadas durante ≤ 5 minutos con ≤ 1 kg/cm² de presión de agua. El agua de lavado residual no contiene ningún pigmento verde o marrón, indicando una presión y una duración de lavado adecuadas. El agua en exceso se elimina de la biomasa vegetal lavada.

(2) Molienda, maceración y prensado de la biomasa vegetal: después de la cosecha, recolección y lavado de la biomasa vegetal, las plantas son sometidas a molienda, maceración y prensado para extraer el contenido intracelular (es decir, el jugo celular vegetal) y separar el jugo celular vegetal de la fracción de paredes celulares enriquecida con fibra (fracción de paredes celulares). Para moler la biomasa se puede utilizar un molino de martillos (modelo VS35, Vincent Corporation, Fla.) con un motor de 10 HP y un juego de cribas para obtener partículas de tejido vegetal con un tamaño adecuadamente pequeño en la menor cantidad de tiempo posible y sin un aumento significativo de la temperatura de la biomasa. El molino de martillos se puede ajustar para producir un tamaño máximo de partículas vegetales maceradas de $\leq 0,5$ centímetros durante ≤ 10 segundos de tratamiento. La temperatura de la biomasa solo aumenta $\leq 5^{\circ}\text{C}$. Inmediatamente después se utiliza una prensa de husillo continuo horizontal (Compact Press "CP-6", Vincent Corporation, Fla.) para extraer el jugo celular vegetal de la planta. La presión sobre el cono de la prensa de husillo se mantiene en un nivel de 24 kg/cm^2 , con una velocidad de husillo de 12 rpm y un aumento de temperatura de solo $\leq 5^{\circ}\text{C}$. Este tratamiento puede producir aproximadamente 276 kg de jugo celular vegetal, con una proporción de materia seca de aproximadamente un 8,5% en peso.

(3) Separación de la fracción de membrana del jugo celular: el jugo celular vegetal inicial, que tiene una proporción de materia seca de aproximadamente un 8,5% en peso, contiene pequeñas partículas de fibra que pueden eliminarse por filtración a través de cuatro capas de tela de nailon o utilizando una centrifugadora de biomasa a baja velocidad. El jugo celular vegetal filtrado se expone a un tratamiento con microondas utilizando un control por sonda térmica. Este tratamiento continúa hasta que la temperatura del jugo celular llega a 60°C . Una vez inducida la coagulación, el jugo celular tratado se enfría inmediatamente a 40°C . La separación de la fracción de membrana del jugo celular coagulado se consigue por centrifugación a 3.000g o más durante 20 minutos o más. Esto produce una fracción de membrana (precipitado) y un sobrenadante de jugo celular que contiene una fracción citoplasmática y una fracción de suero celular (que contiene componentes solubles de bajo peso molecular). El sobrenadante de jugo celular se utiliza para un procesamiento posterior con el fin de producir una fracción de suero.

(4) Separación de la fracción citoplasmática del sobrenadante de jugo celular: con el fin de separar la fracción citoplasmática, el sobrenadante de jugo celular se somete a precipitación isoeléctrica. La precipitación de la fracción citoplasmática se induce utilizando un método de titulación que emplea ácido clorhídrico (HCl) 5,0N para ajustar el pH del sobrenadante de jugo celular a aproximadamente 4. La separación de la fracción citoplasmática precipitada del sobrenadante, que puede tener una proporción de materia seca de aproximadamente un 14,5% en peso, se logra mediante por a 3.000g o más (siendo g la fuerza centrífuga relativa) durante 20 minutos o más.

(5) Aislamiento de la fracción de suero: después de la separación de la fracción citoplasmática, el sobrenadante contiene partículas en suspensión. Para separar estas partículas, el sobrenadante se centrifuga a 7.500g o más durante 30 minutos o más. El sobrenadante transparente se filtra a través de un filtro de poros de 0,8 micrómetros. Este filtrado (fracción de suero de *Camellia sinensis*) puede tener una proporción de materia seca de aproximadamente un 5,7% en peso, que se basa en el proceso indicado sin utilizar disolventes de extracción exógenos.

Se puede apreciar que la proporción de materia seca de la fracción de suero puede variar dependiendo de diversos factores, como el contenido de humedad de la biomasa vegetal, que a su vez puede tener variaciones en función de la estación y/o del origen geográfico. Por consiguiente, en una realización, la proporción de materia seca en la fracción de suero de camelia puede oscilar entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 25% en peso, entre aproximadamente un 1% en peso y aproximadamente un 15% en peso, entre aproximadamente un 2% en peso y aproximadamente un 10% en peso, o entre aproximadamente un 3% en peso y aproximadamente un 9% en peso, por ejemplo. En una realización, la proporción de materia seca en la fracción de matricaria puede oscilar entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 25% en peso, entre aproximadamente un 1% en peso y aproximadamente un 15% en peso, entre aproximadamente un 2% en peso y aproximadamente un 10% en peso, o entre aproximadamente un 3% en peso y aproximadamente un 9% en peso, por ejemplo. En una realización, la proporción de materia seca en la fracción de laminaria puede oscilar entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 25% en peso, entre aproximadamente un 1% en peso y aproximadamente un 15% en peso, entre aproximadamente un 2% en peso y aproximadamente un 10% en peso, o entre aproximadamente un 3% en peso y aproximadamente un 9% en peso, por ejemplo. En una realización, la proporción de materia seca en la fracción de perejil puede oscilar entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 25% en peso, entre aproximadamente un 1% en peso y aproximadamente un 15% en peso, entre aproximadamente un 2% en peso y aproximadamente un 10% en peso, o entre aproximadamente un 3% en peso y aproximadamente un 9% en peso, por ejemplo. En otra realización, la proporción de materia seca en la mezcla de las fracciones de suero de laminaria y de perejil y/o de las fracciones de suero de camelia y de matricaria puede oscilar entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 25% en peso, entre aproximadamente un 1% en peso y aproximadamente un 15% en peso, entre

aproximadamente un 2% en peso y aproximadamente un 10% en peso, o entre aproximadamente un 3% en peso y aproximadamente un 9% en peso, por ejemplo.

Adicionalmente, las fracciones de suero se pueden caracterizar además con respecto al contenido de compuestos o clases de compuestos específicos en la fracción de suero y/o en la materia seca, o por la ausencia de otros compuestos o clases de compuestos. Por ejemplo, en una realización, la fracción de suero de camelia puede tener un contenido total de catequina entre aproximadamente 8,0 y aproximadamente 20,0 miligramos por gramo de materia seca, en particular entre aproximadamente 10,0 y aproximadamente 18,0 miligramos por gramo de materia seca, y más particularmente entre aproximadamente 12,0 y aproximadamente 16,0 miligramos por gramo de materia seca. En otro ejemplo, la fracción de suero de matricaria está libre o esencialmente libre de γ -lactonas α -insaturadas, tal como partenólido.

Un análisis y una caracterización similares se pueden aplicar a las fracciones de suero de matricaria (véase, por ejemplo, la patente US7.537.791), de laminaria (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente US 2011/0110872) y de perejil.

En algunos casos, una fracción de suero no puede emplearse como principio activo en productos tópicos debido a la falta de estabilidad y al deterioro de color y olor. Un refinado de la fracción de suero puede implicar las siguientes etapas: tratamiento térmico, enfriamiento, filtración y estabilización. El refinado se puede llevar a cabo inmediatamente después de separar la fracción de suero de la fracción citoplasmática. Por ejemplo, la fracción de suero de camelia se somete a un tratamiento con microondas utilizando un control por sonda térmica. Este tratamiento continúa hasta que la temperatura de la fracción de suero llega a 99°C (se requieren 90°C tal como se había descrito previamente en la patente US7.537.791, que se incorpora aquí en su totalidad por referencia). Una vez inducida la coagulación, la fracción de suero tratada se enfría inmediatamente a 10°C. La fracción de suero coagulada se filtra en vacío a través de un filtro de poros de 0,8 micrómetros (también se pueden utilizar capas dobles de filtros Whatman n° 2 como se describe en la patente US7.537.791). El precipitado se puede desechar y el filtrado de fracción de suero resultante se puede someter a un procesamiento posterior para su estabilización. La estabilización del filtrado de la fracción de suero se logra añadiendo conservantes (se requiere antioxidante no exógeno tal como se había descrito previamente en la patente US7.537.791) e incubando la mezcla hasta lograr una solubilización completa. Conservantes útiles para la estabilización del filtrado de fracción de suero incluyen los siguientes: 0,1% sorbato de potasio, 0,1% benzoato de sodio, 0,1% metil parabeno sódico y/o 0,1% ácido cítrico. Las condiciones de almacenamiento recomendadas para la fracción de suero de camelia incluyen almacenamiento en un recipiente cerrado protegido de la luz a una temperatura entre 15°C y 25°C.

Un procesamiento similar de *Chrysanthemum parthenium*, *Petroselinum crispum* o *Macrocyttis pyrifera* puede producir las fracciones de suero de matricaria, perejil o laminaria, respectivamente.

En otra realización, la composición para el cuidado de la piel comprende una cantidad eficaz de una combinación de agentes de tono de piel que comprende una fracción de suero de perejil y una fracción de suero de laminaria, estando presente la fracción de suero de perejil en una cantidad entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 15% en peso, entre aproximadamente un 0,002% en peso y aproximadamente un 10% en peso, entre aproximadamente un 0,025% en peso y aproximadamente un 10% en peso, entre aproximadamente un 0,05% en peso y aproximadamente un 10% en peso, entre aproximadamente un 0,05% en peso y aproximadamente un 5% en peso, o entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 5% en peso; y estando presente la fracción de suero de laminaria en una cantidad entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 15% en peso, entre aproximadamente un 0,002% en peso y aproximadamente un 10% en peso, entre aproximadamente un 0,025% en peso y aproximadamente un 10% en peso, entre aproximadamente un 0,05% en peso y aproximadamente un 10% en peso, entre aproximadamente un 0,05% en peso y aproximadamente un 5% en peso, o entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 5% en peso, el porcentaje en peso con respecto al peso de la composición para el cuidado de la piel.

De acuerdo con otra realización, la relación en peso entre la fracción de suero de perejil y la fracción de suero de laminaria oscila entre aproximadamente 10:90 y aproximadamente 90:10, entre aproximadamente 10:90 y aproximadamente 50:50; entre aproximadamente 80:20 y aproximadamente 20:80, entre aproximadamente 30:70 y aproximadamente 70:30, entre aproximadamente 40:60 y aproximadamente 60:40. Por ejemplo, la relación en peso de la fracción de suero de perejil con respecto a la fracción de suero de laminaria puede ser de aproximadamente 90:10, de aproximadamente 80:20, de aproximadamente 70:30, de aproximadamente 60:40, de aproximadamente 50:50, de aproximadamente 40:60, de aproximadamente 30:70, de aproximadamente 20:80 o de aproximadamente 10:90.

B. Vehículo dermatológicamente aceptable

Las composiciones de la presente invención también pueden incluir un vehículo dermatológicamente aceptable (que se puede denominar "vehículo") para la composición. La expresión "vehículo dermatológicamente aceptable", tal como se utiliza aquí, significa que el vehículo es adecuado para la aplicación tópica en el tejido queratínico, que tiene buenas propiedades estéticas, que es compatible con los agentes de tono de piel de la composición y que no provocará un problema de seguridad o toxicidad poco razonable. Se selecciona el vehículo adecuado para obtener la forma de producto deseada. Además, la solubilidad o dispersabilidad de los componentes puede imponer la forma y el carácter del vehículo. En una realización, el vehículo está presente en una proporción entre aproximadamente un 50% en peso y aproximadamente un 99% en peso, entre aproximadamente un 60% en peso y aproximadamente un 98% en peso, o alternativamente entre aproximadamente un 70% en peso y aproximadamente un 98% en peso, o alternativamente entre aproximadamente un 80% en peso y aproximadamente un 95% en peso, con respecto al peso de la composición. En otra realización, el vehículo está presente en la composición para el cuidado de la piel en una proporción entre aproximadamente un 25% en peso y aproximadamente un 50% en peso, que se puede diluir al ser aplicado con un diluyente adecuado para el vehículo.

El vehículo se puede encontrar en una amplia variedad de formas. Ejemplos no limitativos incluyen soluciones simples (por ejemplo acuosas, basadas en disolventes orgánicos aceites), emulsiones y forma 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 que tiene una fase acuosa continua (por ejemplo aceite-en-agua y agua-en-aceite-en-agua) o una 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 como aceites de hidrocarburo, ésteres, éteres y similares, y mezclas de los mismos.

La fase acuosa comprende agua, tal como agua desmineralizada o destilada, por ejemplo. Otros vehículos adecuados que pueden emplearse en el vehículo acuoso incluyen, de forma no exclusiva, compuestos alcohólicos, como etanol. De acuerdo con una realización, la composición comprende alcohol, dipropilenglicol y/o agua.

Las composiciones para el cuidado de la piel tienen un pH entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 10, que se puede medir por medición directa del pH de la composición utilizando un electrodo de hidrógeno estándar a 25°C. Así, el pH de la composición para el cuidado de la piel puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, por ejemplo.

Las emulsiones pueden comprender además un emulsionante. La composición puede comprender cualquier porcentaje adecuado de emulsionante para emulsionar lo suficiente el vehículo. Los intervalos en peso adecuados incluyen entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 10% en peso, o entre aproximadamente un 0,2% en peso y aproximadamente un 5% en peso, de un emulsionante, basado en el peso de la composición. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Por ejemplo, en las patentes US3.755.560, US4.421.769 y en McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, Edición Norteamericana, páginas 317-324 (1986), que se incorporan aquí en su totalidad por referencia, se describen emulsionantes adecuados. Las emulsiones adecuadas pueden tener una amplia gama de viscosidades, dependiendo de la forma de producto deseada.

40 C. Ingredientes opcionales

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, las composiciones para el cuidado de la piel también pueden comprender adicionalmente ingredientes opcionales adecuados en la medida deseada. Por ejemplo, la composición puede incluir opcionalmente otros principios activos o inactivos, siempre que no alteren de forma inaceptable los beneficios de la composición para el cuidado de la piel. Si 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 de la composición de componentes opcionales. Las cantidades aquí citadas deben emplearse únicamente como guía, ya que la cantidad óptima de componentes opcionales utilizados en una composición dependerá del principio activo específico seleccionado, dado que su potencia varía considerablemente. Por tanto, la cantidad de algunos componentes opcionales útiles en la presente invención pueden estar fuera de los intervalos aquí mostrados.

Los componentes opcionales, cuando se incorporan en la composición, deben ser adecuados para su uso en contacto con tejido de la piel humana sin 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 de la piel, principios activos antiarrugas, principios activos

antiatrofia, minerales, fitosteroles y/u hormonas vegetales, compuestos de N-acilaminoácidos, principios activos antimicrobianos o antifúngicos y otros principios activos útiles para el cuidado de la piel, que se describen de forma más detallada en las publicaciones de las solicitudes US2006/0275237A1 y US2004/0175347A1.

- 5 De acuerdo con otra realización más, la composición para el cuidado de la piel puede incluir además uno o más principios activos para el cuidado de la piel adicionales. Así, ejemplos no limitativos de principios activos para el cuidado de la piel adicionales incluyen flavonoides como apigenina y luteolina, compuestos indol, compuestos xantina, compuestos de vitamina B₃, compuestos pantenol y derivados de los mismos.

1. Flavonoides

- 10 Las composiciones de realizaciones de la presente invención pueden contener opcionalmente un compuesto flavonoide. Los flavonoides se describen en líneas generales en las patentes US 5.686.082 y 5.686.367, ambas incorporadas aquí por referencia. Flavonoides adecuados para su uso en realizaciones de la presente invención son flavanonas seleccionadas entre flavanonas no sustituidas, flavanonas monosustituidas y mezclas de las mismas; chalconas seleccionadas entre chalconas no sustituidas, chalconas monosustituidas, chalconas disustituidas, chalconas trisustituidas y mezclas de las mismas; flavonas seleccionadas entre flavonas no sustituidas, flavonas monosustituidas, flavonas disustituidas y mezclas de las mismas; una o más isoflavonas, cumarinas seleccionadas entre cumarinas no sustituidas, cumarinas monosustituidas, cumarinas disustituidas y mezclas de las mismas; cromonas seleccionadas entre cromonas no sustituidas, cromonas monosustituidas, cromonas disustituidas y mezclas de las mismas; uno o más dicumaroles; una o más cromanonas; uno o más cromanoles; isómeros (por ejemplo isómeros cis/trans) de los mismos y mezclas de los mismos. El término "sustituido", tal como se utiliza aquí, significa flavonoides donde uno o más átomos de hidrógeno del flavonoide se ha sustituido independientemente por hidroxilo, alquilo(C1-C8), alcoxilo(C1-C4), O-glucósido y similares, o una mezcla de estos sustituyentes.

- 25 Los ejemplos de flavonoides adecuados incluyen, de forma no exclusiva, flavanona no sustituida, monohidroxi flavanonas (por ejemplo 2'-hidroxiflavanona, 6-hidroxiflavanona, 7-hidroxiflavanona, etc.), monoalcoxilflavanonas (por ejemplo 5-metoxiflavanona, 6-metoxiflavanona, 7-metoxiflavanona, 4-metoxiflavanona, etc.), chalcona no sustituida (en especial trans-chalcona no sustituida), monohidroxichalconas (por ejemplo 2-hidroxichalcona, 4'-hidroxichalcona, etc.), di-hidroxichalconas (por ejemplo 2',4'-dihidroxichalcona, 2',4'-dihidroxichalcona, 2,2'-dihidroxichalcona, 2',3'-dihidroxichalcona, 2',5'-dihidroxichalcona, etc.) y tri-hidroxichalconas (por ejemplo 2',3',4'-trihidroxichalcona, 4,2',4'-trihidroxichalcona, etc.), flavona no sustituida, 7,2'-dihidroxiflavona, 3',4'-dihidroxinaftoflavona, 4'-hidroxiflavona, 5,6-benzoflavona y 7,8-benzoflavona, isoflavona no sustituida, daidzeína (7,4'-dihidroxiisoflavona), 5,7-dihidroxi-4'-metoxiisoflavona, isoflavonas de soja (una mezcla extraída de soja), cumarina no sustituida, 4-hidroxicumarina, 7-hidroxicumarina, 6-hidroxi-4-metilcumarina, cromona no sustituida, 3-formilcromona, 3-formil-6-isopropilcromona, dicumarol no sustituido, cromanona no sustituida, cromanol no sustituido y mezclas de los mismos.

En una realización, el compuesto flavonoide es una flavanona no sustituida, una metoxiflavanona, chalcona no sustituida, 2',4'-dihidroxichalcona y mezclas de las mismas. Por ejemplo, en otra realización se trata de flavanona no sustituida, chalcona no sustituida (por ejemplo, el isómero trans) y mezclas de las mismas.

- 40 Los flavonoides pueden ser materiales sintéticos o se pueden obtener como extractos de origen natural (por ejemplo plantas). El material de origen natural también se puede derivar adicionalmente (por ejemplo un derivado éster o éter preparado después de extracción de un origen natural). Compuestos flavonoides útiles aquí están comercialmente disponibles de diversos proveedores, por ejemplo Indofine Chemical Company, Inc. (Somerville, N.J.), Steraloids, Inc. (Wilton, N.H.), y Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee, Wis.).

- 45 También se pueden utilizar mezclas de los compuestos flavonoides arriba indicados.

- 50 Cuando están incluidos en la composición para el cuidado de la piel, los compuestos flavonoides aquí descritos pueden estar presentes en concentraciones entre aproximadamente un 0,01% en peso y aproximadamente un 20% en peso, o entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 10% en peso, o entre aproximadamente un 0,5% en peso y aproximadamente un 5% en peso, el porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición para el cuidado de la piel.

2. Compuestos indol

Las composiciones para el cuidado de la piel pueden incluir además un compuesto indol. Tal como se emplea aquí, la expresión "compuesto indol" significa uno o más indoles, derivados de los mismos, mezclas de los mismos o sales de los mismos. Así, la composición puede incluir entre aproximadamente un 0,1% en peso y

aproximadamente un 10% en peso del compuesto indol, entre aproximadamente un 0,5% en peso y aproximadamente un 5% en peso del compuesto indol o entre aproximadamente un 1% en peso y aproximadamente un 2% en peso del compuesto indol, por ejemplo, el porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición para el cuidado de la piel.

5 3. Compuestos xantina

Las composiciones para el cuidado de la piel pueden incluir además un compuesto xantina. Tal como se emplea aquí, la expresión "compuesto xantina" significa una o más xantinas, derivados de las mismas y mezclas de las mismas. Los compuestos xantina que pueden ser útiles aquí incluyen, de forma no exclusiva, cafeína, xantina, 1-metilxantina, teofilina, teobromina, derivados de las mismas y mezclas de las mismas. Por consiguiente, la composición puede incluir entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 10% en peso del compuesto xantina, entre aproximadamente un 0,5% en peso y aproximadamente un 5% en peso del compuesto xantina o entre aproximadamente un 1% en peso y aproximadamente un 2% en peso del compuesto xantina, por ejemplo, el porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición para el cuidado de la piel. Por ejemplo, la composición para el cuidado de la piel puede incluir además aproximadamente un 0,75% en peso de cafeína.

4. Compuestos de vitamina B₃

Las composiciones para el cuidado de la piel pueden incluir además un compuesto de vitamina B₃. Tal como se emplea aquí, la expresión "compuesto de vitamina B₃" significa ácido nicotínico, niacinamida, alcohol nicotínico, derivados de los mismos y mezclas de los mismos. El compuesto de vitamina B₃ puede estar incluido como material esencialmente puro o como un extracto obtenido por aislamiento físico y/o químico adecuado de origen natural (por ejemplo plantas). Así, la composición puede incluir entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 25% en peso del compuesto de vitamina B₃; entre aproximadamente un 0,5% en peso y aproximadamente un 15% en peso del compuesto de vitamina B₃; o entre aproximadamente un 3,5% en peso y aproximadamente un 7,5% en peso del compuesto de vitamina B₃, por ejemplo, el porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición para el cuidado de la piel. Por ejemplo, la composición para el cuidado de la piel puede incluir además aproximadamente un 2,5% en peso de vitamina B₃.

5. Compuestos de pantenol

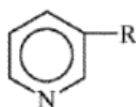
Las composiciones para el cuidado de la piel pueden comprender además un compuesto de pantenol. Tal como se emplea aquí, la expresión "compuesto de pantenol" incluye pantenol, uno o más derivados de ácido pantoténico y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitativos de compuestos de pantenol incluyen D-pantenol ([R]-2,4-dihidroxi-N-[3-hidroxiopropil]-3,3-dimetilbutamida), D,L-pantenol, ácidos pantoténicos y sus sales (por ejemplo de calcio), triacetato de pantenilo, jalea real, pantetina, pantoteína, etil pantenil éter, ácido pangámico, pantoilactosa, complejo de vitamina B o mezclas de los mismos. Así, la composición puede incluir entre aproximadamente un 0,01% en peso y aproximadamente un 5% en peso del compuesto de pantenol; entre aproximadamente un 0,03% en peso y aproximadamente un 3% en peso del compuesto de pantenol; entre aproximadamente un 0,05% en peso y aproximadamente un 2% en peso del compuesto de pantenol; o entre aproximadamente un 0,1% en peso y aproximadamente un 1% en peso del compuesto de pantenol, por ejemplo, el porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición para el cuidado de la piel. Por ejemplo, la composición para el cuidado de la piel puede incluir además aproximadamente un 0,15% en peso de pantenol.

6. Agente de tono de piel adicional

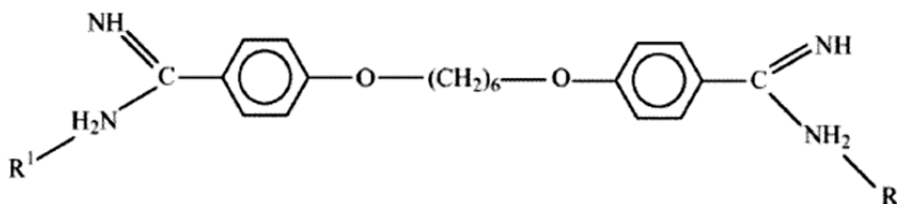
En algunas realizaciones puede ser deseable incluir un agente de tono de piel en la composición. Los agentes de tono de piel adicionales se pueden incluir para mejorar adicionalmente el tono general de la piel. Cuando está presente, las composiciones de la presente invención contienen hasta aproximadamente 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 adicional. Los intervalos adecuados incluyen cualquier combinación de los límites inferiores y superiores, incluyendo intervalos adecuados de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 50%, de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 20%; o de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 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.

Agentes de tono de piel adecuados incluyen, de forma no exclusiva, aminas 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 monoterpenofenol), pirenoína (disponible en Biotech Marine, Francia), extracto de semillas de panicum miliaceum, ácido arlatondioico, ácido cinámico, ácido ferúlico, acromaxil, metilnicotinamida, extracto de regaliz soluble en aceite, ácido fólico, ácido undecilénico (es decir, ácido tindecenoico), 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 (esto es la 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 entre compuestos de vitamina B3, aminas de azúcar, compuestos de hexamidina, ácido salicílico, 1,3-dihidroxi-4-alquilbenceno tal como hexilresorcinol y retinoides. Tal como se utiliza aquí, la expresión "compuesto de vitamina B₃" significa un compuesto que tiene la fórmula:



donde R es -CONH₂ (es decir, niacinamida), -COOH (es decir, ácido nicotínico), o -CH₂OH (es decir, alcohol nicotínico); derivados de los mismos y sales de cualquiera de los compuestos anteriores. Tal como se utiliza aquí, la expresión "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-acetilglucosamina, manosamina, N-acetilmanosamina, galactosamina, N-acetilgalactosamina, sus isómeros (por ejemplo estereoisómeros) y sus sales (por ejemplo sales HCl). Tal como se utiliza aquí, la expresión "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.

7. Agentes antiinflamatorios adicionales

La hipopigmentación se puede deber a una inflamación de la piel. Los procesos inflamatorios transitorios que provocan hipopigmentación, y más específicamente hipopigmentación 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 hipopigmentación inducida por inflamación, incluyendo la hipopigmentación postinflamatoria, se puede tratar con las composiciones para el cuidado de la piel que aquí se proporcionan en la medida en que la mezcla de la fracción de suero de camelia y la fracción de suero de matricaria y la mezcla de la fracción de suero de laminaria y la fracción de suero de perejil inhiben la inflamación, tal como se indica mediante la inhibición de la quinasa asociada al receptor de la interleucina 1 (IRAK-4). No obstante, mediante la incorporación de un agente antiinflamatorio adicional en las composiciones de la presente invención se pueden lograr mayores beneficios o beneficios sinérgicos. 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 adicional. Cuando está presente, las composiciones de las realizaciones 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 adicional. Los intervalos adecuados incluyen cualquier combinación de los límites inferiores y superiores. Agentes antiinflamatorios adicionales 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 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

rojo y extracto de gorgonácea (extractos de plantas del orden *Gorgonaceae*), derivados de cualquiera de los anteriores y mezclas de los mismos.

8. Activos protectores solares

5 Las composiciones de la presente invención pueden comprender uno o más activos protectores solares (o protectores solares) y/o absorbentes de luz ultravioleta. Aquí, la expresión "activo protector solar" incluye colectivamente activos protectores solares, agentes protectores solares y/o absorbentes de luz ultravioleta. Los activos protectores solares incluyen tanto agentes protectores solares como filtros solares físicos. Los 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
10 activos protectores solares adecuados como "sunscreen agents". Activos protectores solares particularmente adecuados son 2-etilhexil-p-metoxicinamato (comercialmente disponible como PARSOL™ MCX), 4,4'-t-butilmetoxidibenzoil-metano (comercialmente disponible como PARSOL™ 1789), 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido octildimetil-p-aminobenzoico, digaloiltriolateo, 2,2-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, etil-4-(bis(hidroxipropil))aminobenzoato, 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato, 2-etilhexil-salicilato, gliceril-p-aminobenzoato, 3,3,5-tri-metilciclohexilsalicilato, mentil-antranilato, ácido p-dimetilaminobenzoico o
15 aminobenzoato, 2-etilhexil-p-dimetilamino-benzoato, ácido 2-fenilbenzimidazol-5-sulfónico, ácido 2-(p-dimetilaminofenil)-5-sulfónico-benzoxazoico, octocrileno, óxido de zinc, benciliden-canfor y derivados de los mismos, dióxido de titanio y mezclas de los mismos.

20 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 activo protector solar. Las cantidades exactas variarán dependiendo del activo protector solar elegido y del factor de protección solar (FPS) deseado, lo que entra dentro del conocimiento de los expertos en la técnica.

II. Métodos de tratamiento

25 Diversos métodos de tratamiento, aplicación, regulación o mejora pueden utilizar las composiciones arriba mencionadas. En una realización, el método incluye la etapa de identificar una mancha hipopigmentada para mejorarla con la composición. La mancha hipopigmentada 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 por inspección visual de la piel para buscar manchas hipopigmentadas que requieran tratamiento según el tamaño y/o el color. La identificación también se puede llevar a cabo con dispositivos de formación de
30 imágenes comerciales, 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 hipopigmentadas. En algunos casos, el método comprende la etapa de identificar múltiples manchas hipopigmentadas para tratarlas con la composición.

35 La identificación de la mancha hipopigmentada 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. En particular, la identificación de la mancha hipopigmentada puede tener lugar en una superficie de la piel facial, incluyendo las superficies de piel de la
40 frente, la zona perioral, la barbilla, la zona periorbital, la nariz y/o las mejillas.

El método puede incluir la etapa de aplicar la composición sobre una o más manchas hipopigmentadas que pueden haber sido identificadas previamente. Existen muchos regímenes para la aplicación de la composición sobre la mancha hipopigmentada. 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
45 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 hipopigmentada. La mejora puede ser una reducción detectable del tamaño de la mancha hipopigmentada, un oscurecimiento de la mancha hipopigmentada, un aumento de la melanina de la mancha hipopigmentada o una igualación del tono de la piel. El período de tratamiento puede ser de al menos aproximadamente 1
50 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) hipopigmentada(s) al menos una vez al día durante un período de tratamiento de al menos aproximadamente
55 4 semanas o al menos aproximadamente 8 semanas. En una realización, la composición se aplica sobre la(s)

mancha(s) hipopigmentada(s) dos veces al día durante un período de tratamiento de al menos aproximadamente 4 semanas u 8 semanas.

En otra realización más, el método comprende la aplicación de la composición para el cuidado de la piel de acuerdo con un régimen, comprendiendo dicho régimen:

- 5 (a) limpiar la piel para obtener una superficie de piel limpia;
- (b) aplicar vía tópica la composición para el cuidado de la piel en dicha superficie de piel limpia.

10 La composición para el cuidado de la piel se puede utilizar a diario, semanalmente o según diversos regímenes. La composición para el cuidado de la piel puede utilizarse más de una vez al día, por ejemplo por la noche y por la mañana. La composición para el cuidado de la piel puede utilizarse más de una vez al día en días determinados o únicamente pocas veces por semana. La composición para el cuidado de la piel puede utilizarse tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, seis veces por semana, cinco veces por semana, cuatro veces por semana, tres veces por semana, dos veces por semana o una vez por semana. En algunas realizaciones, la composición para el cuidado de la piel se utiliza cuatro, cinco, seis o siete veces por semana.

15 La etapa de aplicar la composición sobre la mancha hipopigmentada 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 a la zona objetivo (tal como la mancha hipopigmentada), 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 hipopigmentada. Se debe reconocer que la aplicación localizada permite que se aplique una cantidad razonable de la composición sobre áreas adyacentes a la mancha hipopigmentada (es decir, es poco probable que la composición se aplique o permanezca dentro de los límites de la mancha hipopigmentada 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 hipopigmentada, se debe entender que algunas composiciones de la presente invención pueden ser aplicadas de forma más general o amplia sobre una o más superficies de piel facial para reducir la aparición de manchas hipopigmentadas en dichas zonas de la piel facial.

20 En algunas realizaciones, la composición puede suministrarse 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 aplicador de lápiz SH-0127 disponible en Shya Hsin Plastic Works, Inc., Taiwan, y el Xpress Tip o el tampón lleno de líquido disponible en SwabPlus, Inc., China. El aplicador puede estar configurado para aplicar fácilmente la composición sobre manchas hipopigmentadas de un diámetro aproximado entre 25 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 sobre una o más manchas hipopigmentadas y de forma más general simultáneamente sobre una o más superficies de la piel facial (es decir, durante un período de menos de 30 minutos o, más normalmente, menos de 5 minutos).

40 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.

45 En una realización, el método comprende las etapas de aplicar una primera composición que comprende una cantidad eficaz de una mezcla de una fracción de suero de camelia y una fracción de suero de matricaria en una mancha hipopigmentada o en múltiples manchas hipopigmentadas sobre una superficie de la piel. En otra realización, el método comprende las etapas de aplicar una primera composición que comprende una cantidad eficaz de una mezcla de una fracción de suero de laminaria y una fracción de suero de perejil en una mancha hipopigmentada o en múltiples manchas hipopigmentadas sobre una superficie de la piel. En otra realización, el método comprende las etapas de aplicar una primera composición que comprende una cantidad eficaz de una combinación de una mezcla de una fracción de suero de camelia y una fracción de suero de matricaria, y una mezcla de una fracción de suero de laminaria y una fracción de suero de perejil en una mancha hipopigmentada o en múltiples manchas hipopigmentadas sobre una superficie de la piel. Por consiguiente, la primera composición puede ser cualquiera de las composiciones aquí descritas.

55 En otra realización, el método comprende además la aplicación de una segunda composición, que opcionalmente puede comprender una cantidad eficaz de las mezclas de fracciones de suero presentes en la primera composición. La primera y/o la segunda composición pueden comprender uno o más agentes de

tono, activos protectores solares, agentes antiinflamatorios o componentes opcionales. La primera composición se puede aplicar localmente sobre la mancha hipopigmentada o sobre múltiples manchas hipopigmentadas. La segunda composición se puede aplicar localmente sobre la mancha hipopigmentada o sobre múltiples manchas hipopigmentadas 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 hipopigmentadas 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 de aproximadamente 1 a 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 hipopigmentada como de múltiples manchas hipopigmentadas. De modo similar, los ejemplos de métodos descritos más abajo son aplicables tanto a una sola mancha hipopigmentada como a múltiples manchas hipopigmentadas.

Un método adecuado para mejorar el aspecto de una mancha hipopigmentada incluye la etapa de aplicar vía tópica una composición que comprende una cantidad eficaz de una mezcla de una fracción de suero de camelia y una fracción de suero de matricaria y/o una mezcla de una fracción de suero de laminaria y una fracción de suero de perejil en la mancha hipopigmentada 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 hipopigmentada. Otro método adecuado para mejorar el aspecto de manchas hipopigmentadas incluye las etapas de identificar una mancha hipopigmentada sobre una superficie de la piel, aplicar una composición que comprende una cantidad eficaz de la mezcla de fracciones de suero en la mancha hipopigmentada 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 hipopigmentada.

Otro método adecuado es para mejorar el aspecto de una hipopigmentación postinflamatoria. El método puede comprender las etapas de identificar un área de hipopigmentación postinflamatoria sobre una superficie de la piel y en aplicar sobre esta área dicha composición para el cuidado de la piel que comprende una mezcla de fracciones de suero, que también produce un efecto 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 hipopigmentación postinflamatoria. Las composiciones pueden comprender además un activo protector solar, un agente de tono de piel adicional o combinaciones de los mismos.

El documento FR 2946 886 describe composiciones de repigmentación que contienen extractos vegetales.

Formulaciones y Ejemplos

A continuación se muestran ejemplos no limitativos de la presente invención.

En los ejemplos, todas las concentraciones se indican como porcentajes en peso, a no ser que se especifique otra cosa, y pueden excluir materiales secundarios tales como diluyentes, cargas, etc. Por tanto, las formulaciones indicadas comprenden los componentes indicados y algunos materiales secundarios asociados con dichos componentes. Como es evidente para los expertos 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.

Los Ejemplos 2A, 2B, 2C y 2E son Ejemplos de Referencia.

Ejemplos de composiciones

(Las composiciones A-C son composiciones de referencia.) La Tabla 1 muestra ejemplos no limitativos de las composiciones de la presente invención. En los ejemplos, todas las concentraciones se indican como porcentajes en peso, a no ser que se especifique otra cosa, y pueden excluir materiales secundarios tales como diluyentes, cargas, etc. Por tanto, las formulaciones indicadas comprenden los componentes indicados y algunos materiales secundarios asociados con dichos componentes. Como es evidente para los expertos 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.

5 Todos los ejemplos pueden emplearse para tratar o mejorar el aspecto de una o más manchas hipopigmentadas. La presente invención se puede referir también a un régimen que implica el tratamiento localizado para una o más manchas hipopigmentadas con una primera composición y/o un tratamiento más amplio o general de la piel facial con una segunda composición, 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 | Ej. A | Ej. B | Ej. C | Ej. D | Ej. E | Ej. F |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <i>Camellia sinensis</i> (fracción de suero de camelia) (fabricada por IBT*) | 1 | 0,4 | 1,6 | - | - | - |
| <i>Chrysanthemum parthenium</i> (fracción de suero de matricaria) (fabricada por IBT*) | 1 | 1,6 | 0,4 | - | - | - |
| <i>Petroselinum crispum</i> (fracción de suero de perejil) (fabricada por IBT*) | - | - | - | 1 | 0,4 | 1,6 |
| <i>Macrocystis pyrifera</i> (fracción de suero de laminaria) (fabricada por IBT) | - | - | - | 1 | 1,6 | 0,4 |
| N-acetilglucosamina | 0,00 | 2,00 | 0,00 | 0,00 | 2,00 | 0,00 |
| Diisetionato de hexamidina | 0,00 | 0,09 | 0,09 | 0,00 | 0,09 | 0,09 |
| Sepiwhite™ (undecilenoil-fenilalanina, neutra) (disponible en SEPPIC) | 0,00 | 0,50 | 0,50 | 0,00 | 0,50 | 0,50 |
| Sepigel 305™ (poliacrilamida + C13-14 isoparafina + laureth-7) (disponible en SEPPIC) | 0,00 | 2,00 | 2,00 | 0,00 | 2,00 | 2,00 |
| Glicirrizato de dipotasio | 0,00 | 0,10 | 0,30 | 0,00 | 0,10 | 0,30 |
| Diisetionato de hexamidina | 0,00 | 0,09 | 0,09 | 0,00 | 0,09 | 0,09 |
| Homosalato | 0,00 | 0,00 | 9,00 | 0,00 | 0,00 | 9,00 |
| Avobenzona | 0,00 | 0,00 | 3,00 | 0,00 | 0,00 | 3,00 |
| Octocrileno | 0,00 | 0,00 | 2,60 | 0,00 | 0,00 | 2,60 |
| Oxibenzona | 0,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | 1,00 |
| Octisalato | 0,00 | 0,00 | 4,50 | 0,00 | 0,00 | 4,50 |
| Butilenglicol (CAS nº 107-88-0) | 5,50 | 5,50 | 5,50 | 5,50 | 5,50 | 5,50 |
| Niacinamida (CAS nº 98-92-0) | 5,00 | 5,00 | 5,00 | 5,00 | 5,00 | 5,00 |
| Glicerina (CAS nº 56-81-5) | 2,50 | 2,50 | 2,50 | 2,50 | 2,50 | 2,50 |
| DC 1503 Fluid™ (disponible en DowCorning) | 2,50 | 2,50 | 2,50 | 2,50 | 2,50 | 2,50 |
| Lubrajel Oil™ (disponible en Sederma) | 1,44 | 1,44 | 1,44 | 1,44 | 1,44 | 1,44 |
| Phenonip XB™ (disponible en Clariant) | 1,25 | 1,25 | 1,25 | 1,25 | 1,25 | 1,25 |
| D-pantenol (CAS nº 81-13-0) | 1,00 | 1,00 | 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 | 1,00 | 1,00 |
| DL-alfa-tocoferil-acetato (CAS nº 7695-91-2) | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 |
| Prodew 400™ (disponible en Ajinomoto) | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 |
| Pemulen TR-2™ (polímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo(C10-30)) (disponible en Noveon) | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| Polisorbato 20 (CAS nº 9005-64-5) | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| Metabisulfito de sodio (CAS nº 7681-57-4) | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 |
| Alantoína (CAS nº 97-59-6) | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 |
| Hidróxido de sodio (CAS nº 1310-73-2) (solución acuosa al 50% en peso) | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 | 0,17 |
| EDTA disódico (CAS nº 139-33-3) | 0,10 | 0,10 | 0,10 | 0,10 | 0,10 | 0,10 |
| Goma xantana (CAS nº 11138-66-2) | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| Hialuronato de sodio (CAS nº 9067-32-7) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| Agua (CAS nº 7732-18-5) | QS | QS | QS | QS | QS | QS |
| TOTAL (% en peso de la composición total) | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

* IBT es una sigla de Integrated Botanical Technologies, que actualmente es Akzo Nobel Surface Chemistry LLC, Chicago, Illinois.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, en general las composiciones para el cuidado de la piel se preparan mediante métodos convencionales tal como se conocen en la técnica de 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 oleosa 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 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 III. Bioactividad

Aunque sin desear estar limitados por la teoría, se cree que la aplicación tópica de varios agentes de tono de piel puede: (1) estimular la producción de melanina en melanocitos de la piel; y/o (2) interrumpir o inhibir un ciclo inflamatorio. Además, la aplicación tópica puede conducir a una piel con un tono uniforme y proporcionar el aspecto de una piel más joven.

20 Un método para predecir la eficacia de las mezclas de fracciones de suero para influir en el ciclo inflamatorio es la utilización de bioensayos *in vitro*. Más específicamente, la inhibición de la transmisión de señales de interleucina a través de la inhibición de la quinasa asociada al receptor de la interleucina 1 (IRAK-4) es el método de bioensayo predictivo descrito más abajo.

25 *Inhibición de la transmisión de señales de interleucina 1:* La interleucina 1 (IL-1) es una familia de citoquinas proinflamatorias que inician vías de transmisión de señales bioquímicas para aumentar la inflamación. En la piel, la IL-1 es un factor endógeno que induce una acción inflamatoria. Se cree que la inhibición de la transmisión de señales de IL-1 en cualquier punto dentro de sus vías inhibe la inflamación.

30 *Inhibición de la quinasa asociada al receptor de la interleucina 1:* La quinasa asociada al receptor de la interleucina 1 (IRAK-4) es un mediador integral de la transmisión de señales de IL-1 que busca otras quinasas después de la estimulación de IL-1 para una transducción de señales posterior. La inhibición de la actividad de IRAK-4 se mide mediante la cantidad de ATP utilizando el *kit* de quinasa ADP-Glo™ (Promega) después de la incubación del sistema enzimático IRAK-4 recombinante humano de longitud completa (Promega) con inhibidores durante 30 minutos. El *kit* ADP-Glo™ se utilizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

35 *Activación de la síntesis de melanina:* La melanina es el pigmento producido por melanocitos que es responsable del color de la piel. La síntesis de melanina se produce únicamente durante la fase anágena. La prolongación de la fase anágena prolonga potencialmente la síntesis de melanina y también proporciona la oportunidad de aumentar la síntesis de melanina con activadores específicos. La activación de melanina se mide en un modelo *in vitro* de melanocitos B16-F1 (ATCC) en cultivo. Los melanocitos se incuban con activadores durante 48 horas y la melanina formada se mide leyendo la densidad óptica (D.O.) a 410 nm con un espectrofotómetro.

40 *Materiales de activación de la síntesis de melanina:* placas: microplacas tratadas con TC de poliestireno blanco con fondo transparente plano de 96 pocillos Corning®, n° 3903; células: B16-F1 (ATCC): medio de cultivo: DMEM, Gibco Invitrogen, n° 11965-092 con un 10% de FBS y un 1% de penicilina/estreptococo/glutamina (GLBCO cat. n° 15701); fracciones y mezclas de suero; conservantes; y controles.

50 *Método de activación de la síntesis de la melanina:* día 1: siembra de células B16-F1, 2.000/pocillo/100 µl; día 2: tratamiento de los compuestos por adición de 10 µl de compuestos diluidos en cada pocillo; y día 4: medición del cambio de color en cada pocillo. Comprobación de la viabilidad celular bajo microscopio, si la confluencia celular es < 50%, los datos para este punto no se utilizan. Medición del valor de DO (producto de melanina) en lector Vis/UV, 410 nM después de añadir 100 µl de NaOH al 1% (1 ml 50% NaOH + 49 ml H₂O) a cada pocillo. Nota: debido a la prevalencia de color con fracciones de suero, los pocillos con medio de cultivo pero sin células también se trataron y se utilizaron como modelos de control de color para eliminar la sobrestimación debido al color del suero.

Definición de significancia estadística: Se llevaron a cabo test t de 2 muestras de una cola. La significancia estadística se define como $p < 0,05$. En esta solicitud se proporcionan ejemplos con valores $p < 0,01$. Las mezclas estadísticamente significativas y sinérgicas se definen como mezclas con una actividad mayor de forma estadísticamente significativa que la actividad de los dos componentes de fracción de suero individuales.

5

A. Fracciones de suero de laminaria y perejil

(1) La fracción de suero de laminaria, la fracción de suero de perejil y combinaciones de las mismas se pueden evaluar en cuanto a la acción de síntesis de melanina (todas las fracciones de suero analizadas al 1% (v/v) de la composición analítica):

10

15

Tabla 1: Ejemplo 1A: mezcla 10:90 de laminaria-perejil

| <i>L: Lote nº MP0726M/MS-0571; P: Lote nº PA1117L/HP-0570; L+P: Lote nº: B19-0729M/OS-0572</i> | | |
|--|----------------------|---|
| Fracción de suero (1%) | Factor de activación | Test t de 2 muestras frente a mezcla ($p < 0,01$ estadísticamente significativo) |
| Laminaria | 1,62 | 0,000008 |
| Perejil | 1,91 | 0,000010 |
| Mezcla 10:90 laminaria-perejil | 6,36 | |

Tabla 2: Ejemplo 1B: mezcla 20:80 de laminaria-perejil

| <i>L: Lote nº MP0726M/MS-0571; P: Lote nº PA1117L/HP-0570; L+P: Lote nº: B19-0729M/OS-0573</i> | | |
|--|----------------------|---|
| Fracción de suero (1%) | Factor de activación | Test t de 2 muestras frente a mezcla ($p < 0,01$ estadísticamente significativo) |
| Laminaria | 1,62 | 0,000016 |
| Perejil | 1,91 | 0,000022 |
| Mezcla 20:80 laminaria-perejil | 4,25 | |

Tabla 3: Ejemplo 1C: mezcla 30:70 de laminaria-perejil

| <i>L: Lote nº MP0726M/MS-0571; P: Lote nº PA1117L/HP-0570; L+P: Lote nº: B19-0729M/OS-0574</i> | | |
|--|----------------------|---|
| Fracción de suero (1%) | Factor de activación | Test t de 2 muestras frente a mezcla ($p < 0,01$ estadísticamente significativo) |
| Laminaria | 1,62 | 0,001324 |
| Perejil | 1,91 | 0,004537 |
| Mezcla 30:70 laminaria-perejil | 2,66 | |

20

Tabla 4: Ejemplo 1D: mezcla 40:60 de laminaria-perejil

| <i>L: Lote nº MP0726M/MS-0571; P: Lote nº PA1117L/HP-0570; L+P: Lote nº: B19-0729M/OS-0575</i> | | |
|--|----------------------|---|
| Fracción de suero (1%) | Factor de activación | Test t de 2 muestras frente a mezcla ($p < 0,01$ estadísticamente significativo) |
| Laminaria | 1,62 | 0,000004 |
| Perejil | 1,91 | 0,000005 |
| Mezcla 40:60 laminaria-perejil | 4,37 | |

Tabla 5: Ejemplo 1E: mezcla 50:50 de laminaria-perejil

| <i>L: Lote nº MP0726M/MS-0571; P: Lote nº PA1117L/HP-0570; L+P: Lote nº: B19-0729M/OS-0576</i> | | |
|--|----------------------|---|
| Fracción de suero (1%) | Factor de activación | Test t de 2 muestras frente a mezcla ($p < 0,01$ estadísticamente significativo) |
| Laminaria | 1,62 | 0,000571 |
| Perejil | 1,91 | 0,001749 |
| Mezcla 50:50 laminaria-perejil | 2,77 | |

25

Tabla 6: Ejemplo 1F: mezcla 70:30 de laminaria-perejil

| <i>L: Lote nº MP0726M/MS-0571; P: Lote nº MA1117L/HP-0570; L+P: Lote nº: B19-0729M/OS-0578</i> | | |
|--|--|--|
|--|--|--|

| Fracción de suero (1%) | Factor de activación | Test t de 2 muestras frente a mezcla (p < 0,01 estadísticamente significativo) |
|--------------------------------|----------------------|--|
| Laminaria | 1,62 | 0,001198 |
| Perejil | 1,91 | 0,004543 |
| Mezcla 70:30 laminaria-perejil | 2,61 | |

Tabla 7: Ejemplo 1G: mezcla 50:50 de laminaria-perejil

L: Lote nº 0320/J/MS-0363; P: Lote nº PA1117L/HP-0499; L+P: Lote nº: B19-0215M/OS-0529

| Fracción de suero (1%) | Factor de activación | Test t de 2 muestras frente a mezcla (p < 0,01 estadísticamente significativo) |
|--------------------------------|----------------------|--|
| Laminaria | 2,13 | 0,000007 |
| Perejil | 1,41 | 0,000007 |
| Mezcla 50:50 laminaria-perejil | 6,7 | |

- Se utiliza una concentración constante para demostrar directamente que el mismo nivel del contenido de materia seca de la fracción de sueros mezclados tiene considerablemente más actividad que el nivel de cualquiera de las dos fracciones de suero individuales sola. Esto demuestra que los dos sueros en la mezcla actúan juntos de forma sinérgica para proporcionar una actividad biológica significativamente mejor. Por ejemplo, en la Tabla 1A, las fracciones de suero individuales de laminaria y perejil al 1% proporcionan una activación multiplicada por un factor 1,62 y 1,91, pero un 1% de una mezcla 10:90 de estas fracciones de suero individuales proporciona una activación significativa y mucho mayor multiplicada por un factor 6,36.
- 5
- 10 (2) La combinación de fracción de suero de laminaria y la fracción de suero de perejil se puede evaluar en cuanto a la inhibición de IRAK-4 (todas las fracciones de suero analizadas al 4% (v/v) de la composición analítica):

Tabla 8: Ejemplo 1H: mezcla 50:50 de laminaria-perejil

L: Lote nº MP0726/M/MS-0571; P: Lote nº M1117L/HP-0570; L+P: Lote nº: B19-0729M/OS-0576

| Fracción de suero (4%) | Porcentaje inhibición | Test t de 2 muestras frente a mezcla (p < 0,01 estadísticamente significativo) |
|--------------------------------|-----------------------|--|
| Laminaria | 67,7 | 0,001127 |
| Perejil | 43 | 0,000034 |
| Mezcla 50:50 laminaria-perejil | 76,3 | |

15 Tabla 9: Ejemplo 1I: mezcla 60:40 de laminaria-perejil

L: Lote nº MP0726/M/MS-0571; P: Lote nº PA1117L/HP-0570; L+P: Lote nº: B19-0729M/OS-0577

| Fracción de suero (4%) | Porcentaje inhibición | Test t de 2 muestras frente a mezcla (p < 0,01 estadísticamente significativo) |
|--------------------------------|-----------------------|--|
| Laminaria | 67,7 | 0,000015 |
| Perejil | 43 | 0,000012 |
| Mezcla 60:40 laminaria-perejil | 77,7 | |

Tabla 10: Ejemplo 1J: mezcla 70:30 de laminaria-perejil

L: Lote nº MP0726/M/MS-0571; P: Lote nº PA1117L/HP-0570; L+P: Lote nº: B19-0729M/OS-0578

| Fracción de suero (4%) | Porcentaje inhibición | Test t de 2 muestras frente a mezcla (p < 0,01 estadísticamente significativo) |
|--------------------------------|-----------------------|--|
| Laminaria | 67,7 | 0,000336 |
| Perejil | 43 | 0,000022 |
| Mezcla 70:30 laminaria-perejil | 76,7 | |

Tabla 11: Ejemplo 1K: mezcla 80:20 de laminaria-perejil

L: Lote nº MP0726/M/MS-0571; P: Lote nº PA1117L/HP-0570; L+P: Lote nº: B19-0729M/OS-0579

| Fracción de suero (4%) | Porcentaje inhibición | Test t de 2 muestras frente a mezcla (< 0,01 estadísticamente significativo) |
|--------------------------------|-----------------------|--|
| Laminaria | 67,7 | 0,001445 |
| Perejil | 43 | 0,000030 |
| Mezcla 80:20 laminaria-perejil | 72 | |

Se utilizó una concentración constante para demostrar directamente que el mismo nivel del contenido de materia de peso seco en la fracción de sueros mezclados tiene considerablemente más actividad que el nivel de cualquiera de las dos fracciones de suero individuales sola. Esto demuestra que los dos sueros en la mezcla actúan juntos de forma sinérgica para proporcionar una actividad biológica significativamente mejor. Por ejemplo, en la Tabla 11, Experimento 1K, las fracciones de suero individuales de laminaria y perejil al 4% proporcionan una inhibición de un 67,7% y un 43%, respectivamente, mientras que un 4% de una mezcla 50:50 de estas fracciones de suero proporciona una inhibición significativamente mayor, de un 76,3%.

B. Fracciones de suero de camelia y matricaria (ejemplos de referencia)

(1) La fracción de suero de camelia, la fracción de suero de matricaria y combinaciones de las mismas se pueden evaluar en cuanto a la acción de síntesis de melanina (todas las fracciones de suero analizadas al 0,8% (v/v) de la composición analítica):

Tabla 12: Ejemplo 2A: mezcla 50:50 de camelia-matricaria

| <i>C: Lote nº TECJ062904-0161-01; M: Lote nº FF0811K/TL; L+P: Lote nº B02-0712M/OS-0561</i> | | |
|---|----------------------|--|
| Fracción de suero (1%) | Factor de activación | Test t de 2 muestras frente a mezcla (p < 0,01 estadísticamente significativo) |
| Camelia | 2,26 | 0,003412 |
| Matricaria | 1,72 | 0,000648 |
| Mezcla 50:50 camelia-matricaria | 3,24 | |

Tabla 13: Ejemplo 2B: mezcla 80:20 de camelia-matricaria

| <i>C: Lote nº TECJ062904-0161-01; M: Lote nº FF0811K/TL; L+P: Lote nº B02-0719M/OS-0567</i> | | |
|---|----------------------|--|
| Fracción de suero (1%) | Factor de activación | Test t de 2 muestras frente a mezcla (p < 0,01 estadísticamente significativo) |
| Camelia | 2,26 | 0,000309 |
| Matricaria | 1,72 | 0,000088 |
| Mezcla 80:20 camelia-matricaria | 3,73 | |

Tabla 14: Ejemplo 2C: mezcla 20:80 de camelia-matricaria

| <i>C: Lote nº TECJ062904-0184; M: Lote nº FF0811K/TL; L+P: Lote nº FFCSWASC02P-0351</i> | | |
|---|----------------------|--|
| Fracción de suero (1%) | Factor de activación | Test t de 2 muestras frente a mezcla (p < 0,01 estadísticamente significativo) |
| Camelia | 2,26 | 0,000041 |
| Matricaria | 2,02 | 0,000003 |
| Mezcla 20:80 camelia-matricaria | 5,02 | |

Se utiliza una concentración constante para demostrar directamente que el mismo nivel del contenido de materia seca en la fracción de sueros mezclados tiene considerablemente más actividad que el nivel de cualquiera de las dos fracciones de suero individuales sola. Esto demuestra que las dos materias de peso seco en la mezcla actúan juntas de forma sinérgica para proporcionar una actividad biológica significativamente mejor. Por ejemplo, en la Tabla 14, Experimento 2C, las fracciones de suero individuales de camelia y matricaria al 1% proporcionan una activación multiplicada por un factor 2,26 y 2,02, respectivamente, mientras que un 1% de una mezcla 20:80 de estas fracciones de suero proporcionan una activación significativa y mucho mayor multiplicada por un factor 5,02. Lo mismo se demuestra para una mezcla 50:50 (Tabla 12, Experimento 2A) y una mezcla 80:20 (Tabla 13, Experimento 2B).

(2) La fracción de suero de camelia, la fracción de matricaria y las combinaciones de las mismas se pueden evaluar en cuanto a la inhibición de IRAK-4 (todas las fracciones de suero analizadas al 0,8% (v/v) de la composición analítica):

TABLA 15: Ejemplo 2D: mezcla 50:50 de camelia-matricaria

| <i>C: Lote nº TECJ06904-0161-01; M: Lote nº FF0811K/TL; L+P: Lote nº B02-0712M/OS-0561</i> | | |
|--|-----------------------|--|
| Fracción de suero (0,8%) | Porcentaje inhibición | Test t de 2 muestras frente a mezcla (p < 0,01 estadísticamente significativo) |
| Camelia | 8 | 0,000604 |
| Matricaria | 9 | 0,000502 |
| Mezcla 50:50 camelia-matricaria | 37,7 | |

Tabla 16: Ejemplo 2E: mezcla 80:20 de camelia-matricaria

| <i>C: Lote nº TECJ062904-0261-01; M: Lote nº FF0811K/TL; L+P: Lote nº B02-0719M/OS-0567</i> | | |
|---|-----------------------|--|
| Fracción de suero (0,8%) | Porcentaje inhibición | Test t de 2 muestras frente a mezcla (p < 0,01 estadísticamente significativo) |
| Camelia | 8 | 0,000045 |
| Matricaria | 9 | 0,000029 |
| Mezcla 80:20 camelia-matricaria | 54,3 | |

- 5 Se utiliza una concentración constante para demostrar directamente que el mismo nivel del contenido de materia de peso seco en la fracción de sueros mezclados tiene considerablemente más actividad que el nivel de cualquiera de las dos fracciones de suero individuales sola. Esto demuestra que los dos sueros en la mezcla actúan juntos de forma sinérgica para proporcionar una actividad biológica significativamente mejor. Por ejemplo, en la Tabla 16, Ejemplo 2E, las fracciones de suero individuales de camelia y matricaria al 0,8% proporcionan una inhibición de un 8% y un 9%, respectivamente, mientras que un 0,8% de una mezcla 80:20 de estas fracciones de suero proporciona una inhibición significativamente mayor, de un 54,3%.
- 10 Las dimensiones y los valores aquí descritos no deben ser entendidos 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 que signifique tanto el valor indicado como un intervalo funcionalmente equivalente que rodea ese valor. Por ejemplo, una dimensión indicada como "40 mm" quiere decir "aproximadamente 40 mm".
- 15

REIVINDICACIONES

1. Composición bioactiva que comprende una cantidad efectiva de una combinación de una fracción de suero de *Petroselinum crispum* y una fracción de suero de *Macrocystis pyrifera*.
2. Composición de la reivindicación 1, donde la composición comprende:
 - 5 a) entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 15% en peso de la fracción de suero de *Petroselinum crispum*; y
 - b) entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 15% en peso de la fracción de suero de *Macrocystis pyrifera*, el porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición.
3. Composición de la reivindicación 2, donde una relación en peso de la fracción de suero de *Petroselinum crispum* con respecto a la fracción de suero de *Macrocystis pyrifera* oscila entre aproximadamente 10:90 y aproximadamente 90:10.
10
4. Composición de la reivindicación 2, donde una relación en peso de la fracción de suero de *Petroselinum crispum* con respecto a la fracción de suero de *Macrocystis pyrifera* oscila entre aproximadamente 30:70 y aproximadamente 70:30.
5. Composición de la reivindicación 2, donde una relación en peso de la fracción de suero de *Petroselinum crispum* con respecto a la fracción de suero de *Macrocystis pyrifera* es de aproximadamente 50:50.
15
6. Composición de la reivindicación 2, que adicionalmente comprende un agente espesante.
7. Método no terapéutico para reducir el aspecto de hipopigmentación de la piel que comprende las siguientes etapas:
20
 - (a) limpiar la piel para obtener una superficie de piel limpia; y
 - (b) aplicar vía tópica la composición según la reivindicación 1 a dicha superficie de piel limpia.

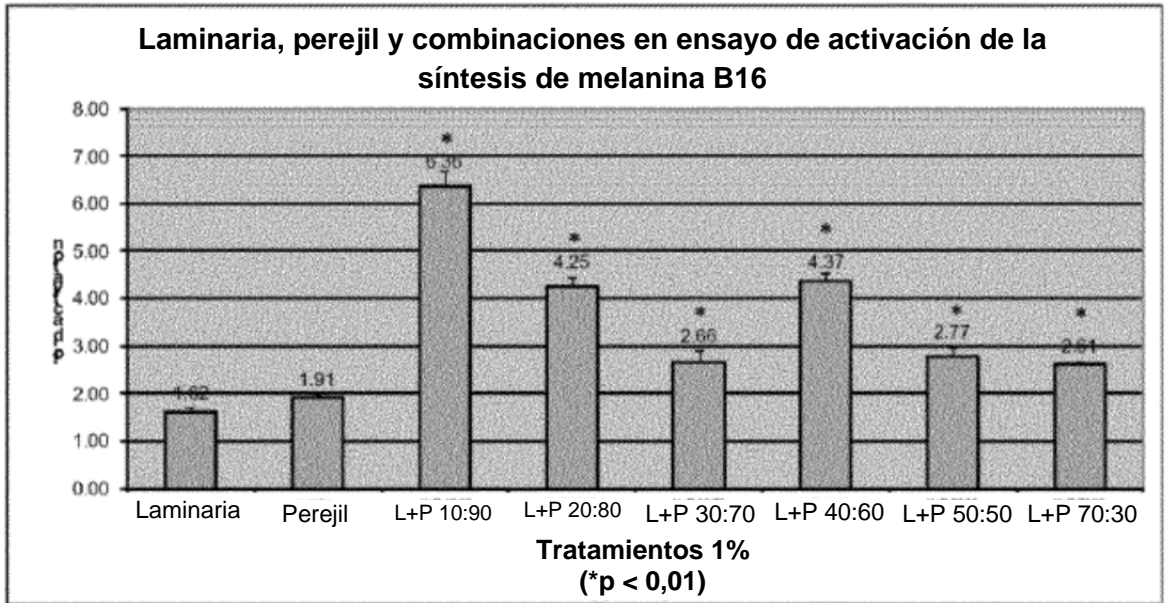


FIG. 1

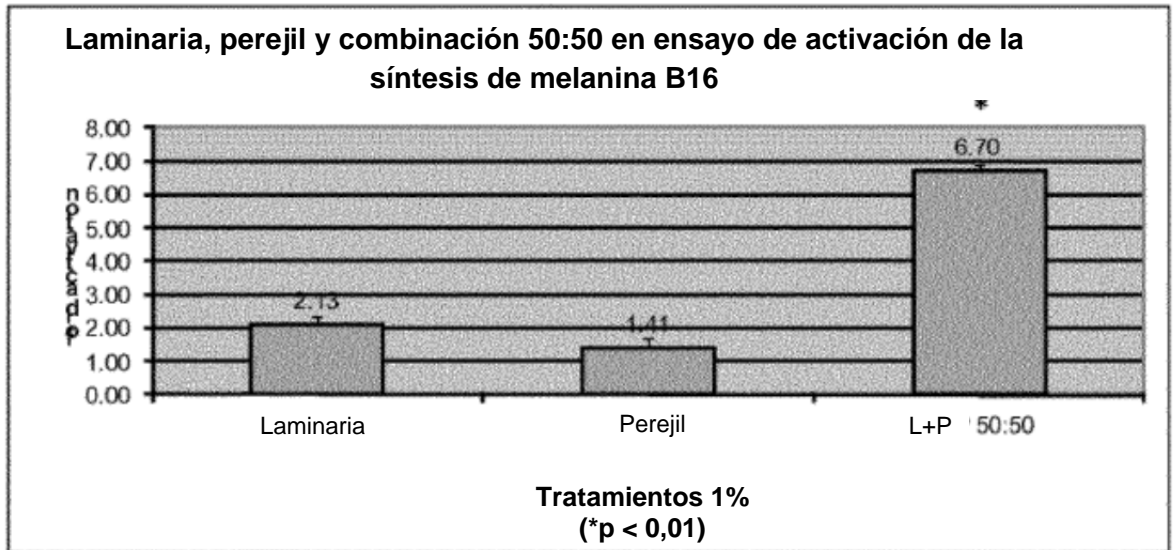


FIG. 2

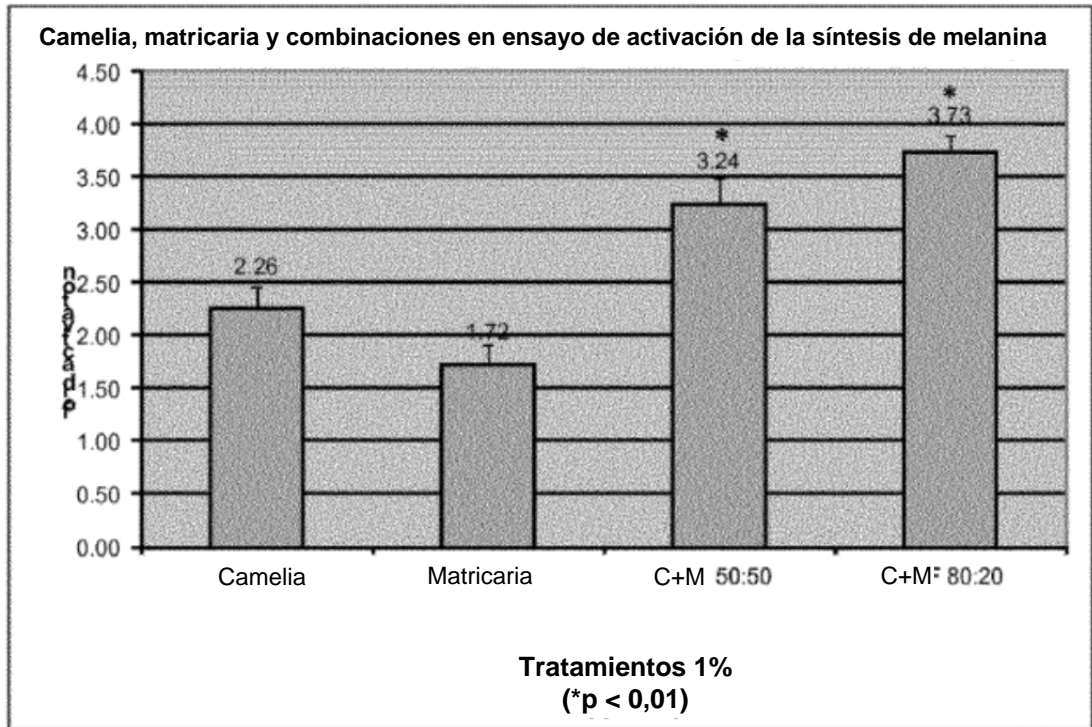


FIG. 3

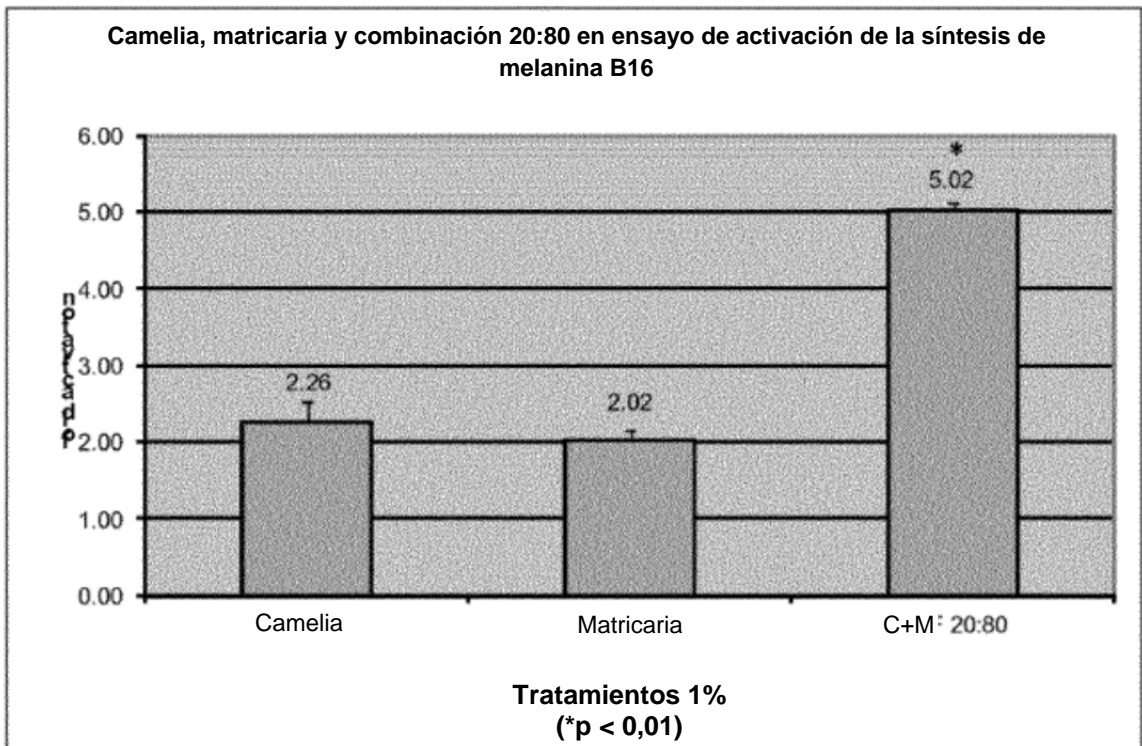


FIG. 4

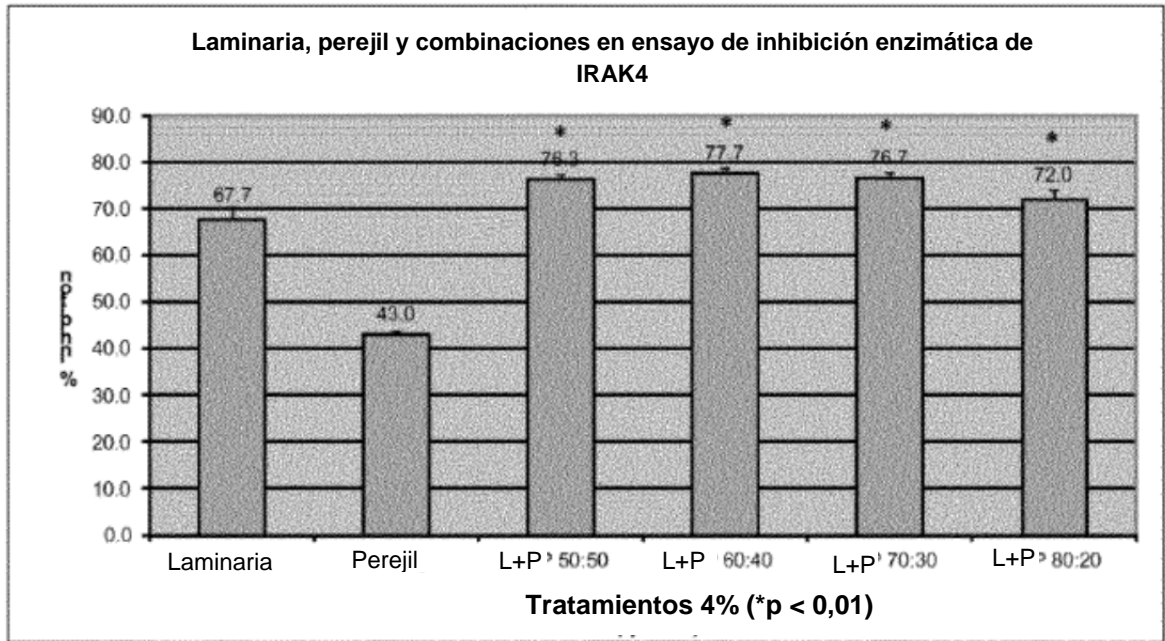


FIG. 5

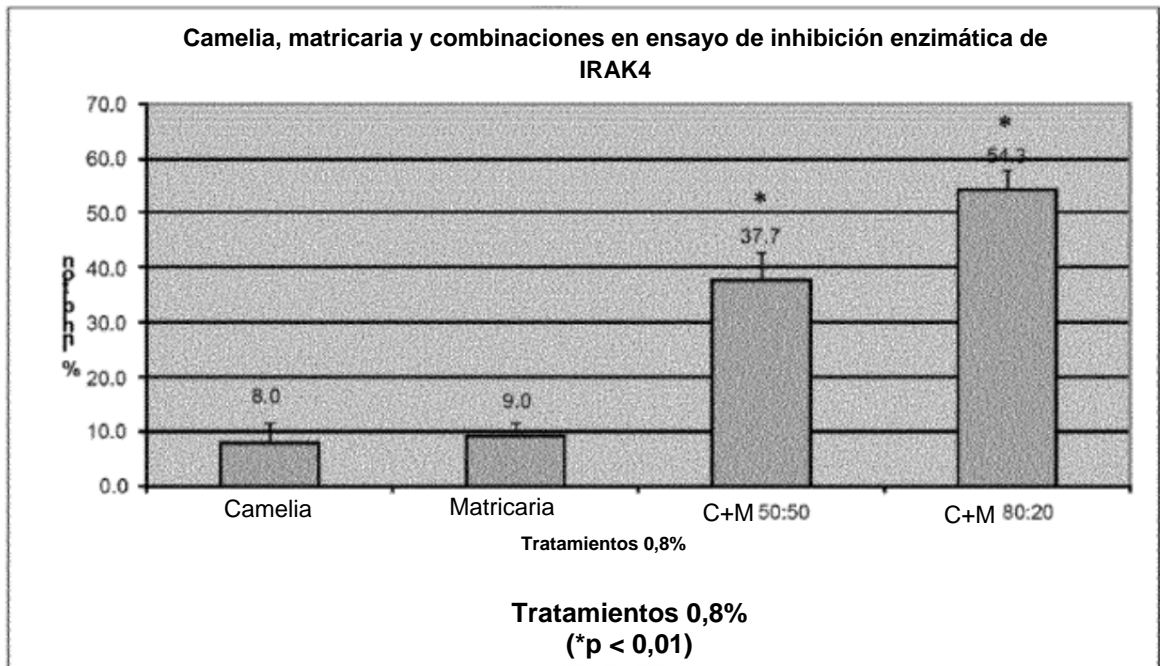


FIG. 6

ES 2 676 185 T3

| Fracción de suero/combinación | Lote nº | Peso seco | pH | Preparación de combinación (partes de fracción de suero añadidas) |
|-------------------------------|---------------------|-----------|-----|---|
| Laminaria | 0320J/MS-0363 | 4,80% | 5 | N/A |
| Laminaria | 0320J/MS-0492 | 4,70% | 4,7 | N/A |
| Laminaria | 0320J/MS-0492-01 | 4,70% | 4,7 | N/A |
| Laminaria | MP0726M/MS-0571 | 4,70% | 5,1 | N/A |
| Perejil | PA1117L/HP-0499 | 4,50% | 3,9 | N/A |
| Perejil | PA1117L/HP-0570 | 4,50% | 4,1 | N/A |
| Laminaria-perejil 10:90 | B19-0729M/OS-0572 | 4,30% | 4,1 | 1 parte de laminaria + 9 partes de perejil |
| Laminaria-perejil 20:80 | B19-0729M/OS-0573 | 4,30% | 4,1 | 2 partes de laminaria + 8 partes de perejil |
| Laminaria-perejil 30:70 | B19-0729M/OS-0574 | 4,30% | 4,1 | 3 partes de laminaria + 7 partes de perejil |
| Laminaria-perejil 40:60 | B19-0729M/OS-0575 | 4,30% | 4,1 | 4 partes de laminaria + 6 partes de perejil |
| Laminaria-perejil 50:50 | B19-0215M/OS-0529 | 4,50% | 4 | 1 parte de laminaria + 1 parte de perejil |
| Laminaria-perejil 50:50 | B19-0712M/OS-0563 | 4,50% | 4 | 1 parte de laminaria + 1 parte de perejil |
| Laminaria-perejil 50:50 | B19-0729M/OS-0576 | 4,30% | 4,2 | 5 partes de laminaria + 5 partes de perejil |
| Laminaria-perejil 60:40 | B19-0729M/OS-0577 | 4,50% | 4,3 | 6 partes de laminaria + 4 partes de perejil |
| Laminaria-perejil 70:30 | B19-0729M/OS-0578 | 4,40% | 4,3 | 7 partes de laminaria + 3 partes de perejil |
| Laminaria-perejil 80:20 | B19-0729M/OS-0579 | 4,40% | 4,5 | 8 partes de laminaria + 2 partes de perejil |
| Laminaria-perejil 90:10 | B19-0729M/OS-0580 | 4,50% | 4,7 | 9 partes de laminaria + 1 parte de perejil |
| Camelia | TECJ062904-0184 | 8,10% | 4 | N/A |
| Camelia | TECJ062904-0184-01 | 8,10% | 4,1 | N/A |
| Camelia | TECJ062904-0161-01 | 7,50% | 4,1 | N/A |
| Camelia | TECJ062904-0554 | 7,40% | 4,2 | N/A |
| Matricaria | FF0811K/TL | 8,20% | 3,9 | N/A |
| Camelia-matricaria 20:80 | FFCSWASC02P-0351 | 7,60% | 3,8 | 2 partes camelia + 8 partes matricaria |
| Camelia-matricaria 20:80 | FFCSWASC02P-0351-01 | 7,60% | 3,9 | 2 partes camelia + 8 partes matricaria |
| Camelia-matricaria 20:80 | B02-0712M/OS-0562 | 7,50% | 3,4 | 1 parte de camelia + 4 partes de matricaria |
| Camelia-matricaria 50:50 | B02-0712M/OS-0561 | 7,50% | 3,6 | 1 parte de camelia + 1 parte de matricaria |
| Camelia-matricaria 80:20 | B02-0719M/OS-0567 | 7,50% | 4,1 | 4 partes de camelia + 1 parte de matricaria |

FIG. 7