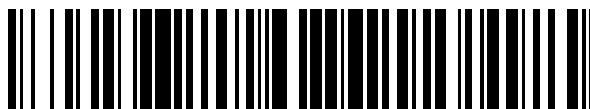


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 536**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/97** (2007.01)

**A61Q 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011** **E 11194123 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018** **EP 2465489**

54 Título: **Composiciones que comprenden extractos de Lilium martagon y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**17.12.2010 US 971368**

**17.12.2010 US 971518**

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

**04.12.2018**

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.**

**(100.0%)**

**199 Grandview Road**

**Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**MAHMOOD, KHALID**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 692 536 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 que comprenden extractos de *Lilium martagon* y usos de los mismos

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

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

## 10 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

**[0002]** Una variedad de productos para aclarar la piel son conocidos en la técnica. En particular, se conocen productos destinados a aclarar la piel, reducir la pigmentación desigual de la piel y la aparición de manchas pigmentadas (por ejemplo, manchas de edad, pecas, etc.) y/o tratar condiciones tales como hiperpigmentación, decoloración, melasma, coloración amarillenta y similares. Sin embargo, muchos de tales productos son desventajosos porque tienden a tener baja eficacia y/o muestran toxicidad o irritación indeseable en el uso. En consecuencia, existe la necesidad de nuevos materiales para aclarar la piel.

**[0003]** *Lilium martagon* es un miembro de la familia de las liliáceas con el género *Lilium*. El género *Lilium* contiene alrededor de 110 plantas diseminadas por todo el mundo. *Lilium martagon* es una de esas especies que se cultiva extensamente en el norte de Asia y Europa. Tradicionalmente, los bulbos de *Lilium martagon* o de otros lirios se usan como alimentos como las papas. Los bulbos también se describen para su uso como expectorante, diurético y emoliente [Plantas para una futura base de datos: [www.pfaf.org](http://www.pfaf.org)].

**[0004]** La presente invención se refiere al descubrimiento inesperado de que los extractos de la planta *Lilium martagon* (*lilium superbum*) son inesperadamente beneficiosos para la inhibición de la síntesis de melanina en los tejidos epidérmicos de la piel y para aclarar la piel.

## SUMARIO DE LA INVENCION

**[0005]** Los solicitantes han descubierto inesperadamente que los extractos de *Lilium martagon* acuerdo con la reivindicación 1 pueden usarse en las composiciones, preferiblemente composiciones para el cuidado de la piel, y los métodos para aclarar la piel.

**[0006]** En particular, los solicitantes han ensayado diversos extractos *Lilium martagon* y han descubierto que tales extractos presentan propiedades significativas e inesperadas para aclarar la piel. Más específicamente, como se detalla en los ejemplos, los solicitantes midieron la actividad de inhibición de la melanogénesis inducida por UVB asociada con extractos de *Lilium martagon* y descubrieron que tales extractos muestran una actividad inhibidora de la melanogénesis inducida por UVB significativa (conocida en la técnica asociada con el aclaramiento de la piel). Además, los solicitantes han medido las propiedades de aligeramiento ( $\Delta L$ ) de los presentes extractos sobre los materiales equivalentes a la piel y, como se muestra en los Ejemplos, los extractos proporcionaron beneficios significativos en aclarar la piel.

**[0007]** Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende extractos de *Lilium martagon* y un portador.

**[0008]** En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para aclarar la piel mediante la administración por vía tópica a la piel en necesidad de tal tratamiento, una composición que comprende cantidades eficaces de los extractos de *Lilium martagon*.

**[0009]** En particular, la presente invención proporciona una composición que comprende un extracto de *Lilium martagon* seleccionado del grupo que consiste en extractos de bulbo no polares de *Lilium martagon*, extractos de flores de *Lilium martagon*, extractos de plantas enteros no polares de *Lilium martagon*, extractos madre de *Lilium martagon*, extractos de hojas de *Lilium martagon* y combinaciones o dos o más de los mismos.

**[0010]** La presente invención proporciona además un método para aclarar la piel que comprende aplicar a la piel en la necesidad de tratamiento de aclaramiento de la piel de un extracto seleccionado entre el grupo que consiste en extractos bulbo no polares de *Lilium martagon*, extractos de flores de *Lilium martagon*, extractos de planta entera no polares de *Lilium martagon*, extractos madre de *Lilium martagon*, extractos de hojas de *Lilium martagon*, y combinaciones de dos o más de los mismos.

**[0011]** La presente invención proporciona además un procedimiento cosmético para aclarar la piel que comprende aplicar a la piel en la necesidad de tratamiento de aclaramiento de la piel de un extracto seleccionado entre el grupo que consiste en extractos de bulbo no polares de *Lilium martagon*, extractos de flores de *Lilium martagon*, extractos de plantas enteras no polares de *Lilium martagon*, extractos madre de *Lilium martagon*, extractos de hojas de *Lilium martagon*, y combinaciones de dos o más de los mismos.

**[0012]** La presente invención proporciona además un extracto seleccionado entre el grupo que consiste en extractos de bulbo no polares de *Lilium martagon*, extractos de flores de *Lilium martagon*, extractos de plantas enteras no polares de *Lilium martagon*, extractos madre de *Lilium martagon*, extractos de hojas de *Lilium martagon*, y combinaciones o dos o más de los mismos para uso en un método terapéutico para aclarar la piel, comprendiendo dicho método la aplicación a la piel que necesita un tratamiento para aclarar la piel.

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

**[0013]** Las características de los diversos aspectos de la invención se describen con más detalle a continuación. Las características relacionadas con un aspecto de la invención también son, cuando corresponda, características de los otros aspectos de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en una realización de la invención se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones.

**[0014]** Tal como se utiliza aquí, el término "aclarar la piel" se refiere en general a aligeramiento, brillo, blanqueamiento, y/o igualación del tono de la piel, color de piel, y/o el tono de la piel, y/o reducción de la palidez, y/o aclaramiento y/o decoloración de marcas hiperpigmentadas y/o lesiones que incluyen, pero no se limitan a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de la edad, manchas solares, lentigos seniles, pecas, lentigos simples, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación postinflamatoria, lentigos, efélidos, combinaciones de dos o más de los mismos y similares. El término "aligerar la piel" también puede referirse a un aumento del resplandor, brillo, translucidez y/o luminiscencia de la piel y/u obtener un aspecto de la piel más radiante, brillante, translúcido o luminoso o un tono de piel menos amarillento o cetrino. Preferiblemente, el término "aligerar la piel" se refiere a aclarar y oscurecer el tono de la piel, aumentar la luminosidad de la piel y/o aclarar las manchas de la edad.

**[0015]** Tal como se utiliza aquí, el término "piel en la necesidad de tratamiento de aclaramiento de la piel" se refiere generalmente a la piel que presenta una o más propiedades seleccionadas de entre el grupo que consiste en: la piel que tiene un valor de Ángulo de Tipología Individual (ITA) medido por debajo de 41 como determinó según la COLIPA GUIDELINE: GUIDELINE FOR THE COLORIMETRIC DETERMINATION OF SKIN COLOUR TYPING AND PREDICTION OF THE MINIMAL ERYTHEMAL DOSE (MED) WITHOUT UV EXPOSURE publicada en 2007, que se describe más adelante, piel oscura y/o cetrina, incluida la piel oscurecida por UV, piel con tono de piel desigual, o piel con una o más marcas hiperpigmentadas y/o lesiones que incluyen, pero no se limitan a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de la edad, manchas solares, lentigos seniles, pecas, lentigos simples, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación post-inflamatoria, lentigos, efélidos, combinaciones de dos o más de los mismos y similares. En las pautas de COLIPA, el color de la piel se define como función del valor de ITA como: piel muy clara >55; piel clara 41-55, intermedia 28-41 y tostada <28. Preferiblemente, "piel que necesita aclarar la piel" se refiere a individuos con una piel que tiene un valor de ITA de menos de 41, tal como aproximadamente 40 o menos, aproximadamente 35 o menos, aproximadamente 30 o menos, o más preferiblemente aproximadamente 28 o menos. Preferiblemente, la presente invención se refiere a composiciones y a métodos para uso en la piel que necesita un tratamiento para aclarar la piel seleccionado entre piel cetrina y/o oscura. Alternativamente o además, la presente invención se dirige preferiblemente a composiciones y métodos para uso en la piel que necesitan un tratamiento aclarante de la piel seleccionado del grupo que consiste en manchas de la edad, pecas, marcas dejadas después del acné y combinaciones de dos o más de las mismas.

**[0016]** Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes de ingredientes en las composiciones son porcentajes en peso de ingrediente activo/sólido basado en el peso total de la composición.

**[0017]** Como se usa en este documento, una composición que es "esencialmente libre" de un ingrediente significa la composición que tiene alrededor de 2% o menos de ese ingrediente en peso basado en el peso total de la composición. Preferiblemente, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente tiene aproximadamente 1% o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,5% o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,1% o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,05 o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,01% o menos en peso basado en el peso total de la composición del ingrediente. Preferiblemente, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente está libre del ingrediente, es decir, no tiene ingrediente en la composición.

**[0018]** Como se usa en este documento, "cosméticamente/dermatológicamente aceptable" significa que los ingredientes descritos por el término son adecuados para uso en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel o el pelo) sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares.

**[0019]** Como se usa en este documento, el término "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad del extracto o de la composición suficiente para inducir el efecto deseado, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves. La cantidad segura y efectiva del compuesto, extracto o composición variará con, por ejemplo, la edad, la salud y la exposición ambiental del usuario final, la duración y la naturaleza del tratamiento, el extracto específico, el ingrediente o la composición empleada, el portador farmacéuticamente aceptable particular utilizado, y

factores similares.

**[0020]** Se puede usar cualquier extracto adecuado de toda la planta, flor, tallo, hojas y/o bulbo de *Lilium martagon* de acuerdo con la presente invención. Los extractos adecuados pueden derivarse de plantas vivas o secas, pequeños esquejes u otras partes de los mismos, y similares. Específicamente, las composiciones de la invención comprenden un extracto de *Lilium martagon* seleccionado del grupo que consiste en extractos de flores de *Lilium martagon*, extractos madre de *Lilium martagon*, extractos de hojas de *Lilium martagon*, extractos de bulbo no polares de *Lilium martagon*, extractos de plantas enteras no polares de *Lilium martagon* y combinaciones o dos o más de los mismos.

**[0021]** Extractos adecuados de planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas y/o bulbo se pueden obtener usando métodos convencionales incluyendo, pero no limitado a, la extracción directa de material de la biomasa por molienda, maceración, prensado, compresión, maceración, centrifugación, y/o procesos como percolación en frío, agitación/destilación, extracción asistida por microondas, extracción de gas comprimido de CO<sub>2</sub> supercrítico/subcrítico con o sin modificadores polares, extracción con solvente presurizado, extracción acelerada con solvente, extracción con agua caliente a presión o normal, extracción de agua caliente presurizada asistida por surfactante, extracción de aceite, extracción de membrana, extracción Soxhlet, destilación/extracción de dedos de oro y/o procesos descritos, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N<sup>os</sup> 7442391, 7473435 y 7537791 de Integrated Botanical Technologies, LLC, incorporadas aquí como referencia, y similares, o por otros métodos tales como extracción con disolvente y similares. Puede usarse cualquiera de una variedad de disolventes que incluyen disolventes polares, disolventes no polares o combinaciones de dos o más de los mismos en métodos que comprenden extracción con disolvente. Los disolventes polares adecuados incluyen disolventes inorgánicos polares tales como el agua y similares, disolventes orgánicos polares tales como alcoholes y ácidos orgánicos correspondientes, por ejemplo de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, incluyendo metanol, etanol, propanol, butanol, y similares y ácidos orgánicos, incluyendo ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico, y similares, polioles y glicoles, que incluyen polioles/glicoles C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y similares, y combinaciones de dos o más de los mismos. Los disolventes no polares adecuados incluyen disolventes orgánicos no polares tales como alcanos, incluyendo alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcanos, incluyendo alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, éteres de alquilo, incluyendo éteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, éteres de petróleo, cetonas, incluyendo cetonas C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cloruro de metileno, acetato de etilo, xileno, tolueno, cloroformo, aceite vegetal, aceite mineral y similares. En otra realización se puede obtener la extracción por disolventes no polares descritos anteriormente o extracción de fluido supercrítico con o sin un modificador polar tal como alcoholes de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, agua, polioles/glicoles C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o ácidos orgánicos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

**[0022]** Preferiblemente, el extracto comprende un extracto no polar preparado por extracción de flores frescas liofilizadas usando un disolvente no polar que comprende uno o más alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, éteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y/o cloroformo, más preferiblemente uno o más alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y/o cloroformo. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de la flor de *Lilium martagon* usando hexanos, cloroformo o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de la flor *Lilium martagon* usando hexanos. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de flor *Lilium martagon* usando cloroformo.

**[0023]** Preferiblemente, el extracto de la invención comprende un extracto polar preparado por extracción de flores frescas liofilizadas utilizando un disolvente polar que comprende agua, alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, polioles C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, glicoles C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y combinaciones de dos o más de los mismos. Más preferiblemente, el extracto polar es un extracto acuoso extraído de flor de *Lilium martagon* usando agua.

**[0024]** Preferiblemente, el extracto de la invención comprende una combinación de extractos polares y no polares de flor de *Lilium martagon*.

**[0025]** Preferiblemente, el extracto comprende un extracto no polar preparado mediante la extracción del bulbo *Lilium martagon* usando un disolvente no polar que comprende uno o más alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, éteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y/o cloroformo, más preferiblemente uno o más alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y/o cloroformo. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de un bulbo de *Lilium martagon* usando hexanos, cloroformo o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de un bulbo de *Lilium martagon* usando hexanos. Lo más preferiblemente, el extracto no polar se extrae del bulbo de *Lilium martagon* usando cloroformo.

**[0026]** Preferiblemente, el extracto de la invención comprende un extracto polar preparado mediante la extracción del bulbo de *Lilium martagon* utilizando un disolvente polar que comprende agua, alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, polioles C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, glicoles C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y combinaciones de dos o más de los mismos. Más preferiblemente, el extracto polar es un extracto acuoso extraído de un bulbo de *Lilium martagon* usando agua.

**[0027]** Preferiblemente, el extracto de la invención comprende una combinación de extractos polares y no polares del bulbo de *Lilium martagon*.

**[0028]** Preferiblemente, el extracto comprende un extracto no polar preparado mediante la extracción del tallo de *Lilium martagon* usando un disolvente no polar que comprende uno o más alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, éteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y/o cloroformo, más preferiblemente uno o más alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y/o cloroformo. Más

preferiblemente, el extracto no polar se extrae del tallo de *Lilium martagon* usando hexanos, cloroformo o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de tallo de *Lilium martagon* usando hexanos. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de tallo de *Lilium martagon* usando cloroformo.

5 **[0029]** Preferiblemente, el extracto de la invención comprende un extracto polar preparado mediante la extracción del tallo de *Lilium martagon* utilizando un disolvente polar que comprende agua, alcoholes C1-C8, polioles C1-C8, glicoles C1-C8, y combinaciones de dos o más de los mismos. Más preferiblemente, el extracto polar es un extracto acuoso extraído del tallo de *Lilium martagon* usando agua.

10 **[0030]** Preferiblemente, el extracto de la invención comprende una combinación de extractos polares y no polares del tallo de *Lilium martagon*.

**[0031]** Preferiblemente, el extracto comprende un extracto no polar preparado mediante la extracción de las hojas *Lilium martagon* usando un disolvente no polar que comprende uno o más alcanos C1-C8, cicloalcanos C1-C8, éteres de alquilo C1-C8, y/o cloroformo, más preferiblemente uno o más alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y/o cloroformo. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de hojas de *Lilium martagon* usando hexanos, cloroformo o una mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de hojas de *Lilium martagon* usando hexanos. Más preferiblemente, el extracto no polar se extrae de hojas de *Lilium martagon* usando cloroformo.

20 **[0032]** Preferiblemente, el extracto de la invención comprende un extracto polar preparado mediante la extracción de las hojas de *Lilium martagon* usando un agua que comprende el disolvente polar, alcoholes C1-C8, polioles C1-C8, glicoles C1-C8, y combinaciones de dos o más de los mismos. Más preferiblemente, el extracto polar es un extracto acuoso extraído de hojas de *Lilium martagon* usando agua.

25 **[0033]** Preferiblemente, el extracto de la invención comprende una combinación de extractos polares y no polares de las hojas *Lilium martagon*.

**[0034]** Los solicitantes han reconocido que los extractos preferidos de *Lilium martagon* pueden comprender uno o más ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de fórmula I:

30 
$$\text{R-COOH} \quad (\text{I})$$

donde R es  $-(\text{CH}_2)_z - (\text{CH}=\text{CH} - \text{CH}_2)_n - (\text{CH}_2)_m - \text{CH}_3$ , donde n es de 1 a 6, m es de cero a 6, y z es de 2 a 7. Preferiblemente, R se selecciona del grupo que consiste en:  $-(\text{CH}_2)_7 - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_7 - (\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_2 - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_7 - (\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3$ , y combinaciones de dos o más de los mismos. Más preferiblemente, los ácidos grasos poliinsaturados son ácidos grasos omega-3, omega-6 u omega-9 o combinaciones de dos o más de los mismos. Los ejemplos de ácidos grasos omega-3 incluyen, entre otros, ácido  $\alpha$ -linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido *all-cis*-6,9,12,15-octadecatetraenoico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico, ácido clupanodónico, ácido nisínico y similares. Ejemplos de ácidos omega-6 grasos incluyen, pero no se limitan a, ácido linoleico, ácido  $\gamma$ -linolénico, ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico, ácido araquidónico, ácido docosapentaenoico, ácido eicosadienoico, ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido caléndico, y similares. Los ejemplos de ácidos grasos omega-9 incluyen, pero sin limitación, ácido oleico, ácido erúico, ácido eicosenoico, ácido eicosatrienoico y similares.

45 **[0035]** Preferiblemente, los extractos de planta entera *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas y/o bulbo comprenden al menos aproximadamente 0,005% en peso (% en peso) de uno o más ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de la fórmula I anterior. Los extractos pueden comprender de aproximadamente 0,0051 a aproximadamente 100% en peso de ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de fórmula I, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 90% en peso de ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de fórmula I, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 80% en peso de ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de fórmula I. Como se describe aquí y se reivindica, el % en peso de ácidos grasos poliinsaturados en un extracto de *Lilium martagon* se calcula como el peso del contenido total de sólidos de todos los ácidos grasos polianurados de Fórmula I en el extracto dividido por el peso del contenido total de sólidos del extracto multiplicado por 100 para obtener un porcentaje.

55 **[0036]** Preferiblemente, los extractos de planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas, y/o bulbo comprenden uno o más materiales hidrófilos seleccionados del grupo que consiste en polisacáridos, oligosacáridos, disacáridos, y combinaciones de dos o más de los mismos. Los ejemplos de polisacáridos incluyen, pero no se limitan a, amilosa, amilopectina, beta glucanos, glucanos, xilano, arabinoxilanos, glucomananos, combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. Los ejemplos de oligosacáridos incluyen, pero sin limitación, trisacáridos tales como rafinosa, melecitosa, maltotriosa; tetrasacáridos tales como acarbosa, estaquiosa; pentasacáridos, combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. Los ejemplos de disacáridos incluyen, pero sin limitación, maltosa, sacarosa, lactosa, trehalosa, turanosa, celobiosa, combinaciones de dos o más de las mismas, y similares.

65 **[0037]** Preferiblemente, los extractos de planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas, y/o bulbo comprenden al menos aproximadamente 0,005% en peso de uno o más polisacáridos, oligosacáridos, disacáridos, y combinaciones

de dos o más de los mismos. Los extractos pueden comprender de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 80% en peso de polisacáridos, oligosacáridos, disacáridos y combinaciones de dos o más de los mismos, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente % en peso, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20% en peso de polisacáridos, oligosacáridos, disacáridos y combinaciones de dos o más de los mismos.

**[0038]** La planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas, y/o el bulbo puede comprender uno o más materiales hidrófilos seleccionados del grupo que consiste de aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodioicos y sus ésteres, y combinaciones de dos o más de los mismos. Los ejemplos de aminoácidos incluyen, pero sin limitación, treonina, tirosina, cisteína, metionina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, arginina, lisina, histidina, serina, glicina, valina, leucina, fenilalanina, triptófano, prolina, hidroxiprolina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico, lantionina, isoleucina,  $\beta$ -alanina, glicina, ornitina, hidroxilisina, y combinaciones de dos o más de los mismos. Preferiblemente, el extracto de flor de *Lilium martagon* comprende el aminoácido tirosina. Los ejemplos de ácidos butanodioicos y sus ésteres incluyen, pero sin limitación, ácido málico, ácido itatartárico, ácido succínico, ácido itacónico, ácidos hidroxipancónicos, sus ésteres alquílicos y combinaciones de dos o más de los mismos. Los ejemplos de derivados de pirrolina incluyen, pero no se limitan a Etiljatropham, Jatropham y sus glucósidos, citraconimida, pirrolina-2-ona y sus derivados incluyendo glucósidos, lilalina, 3-metilo-1-(2-oxopirrolidina-5-ilo)-2,5-dihidropirrol-2-ona y sus análogos.

**[0039]** Preferiblemente, los extractos de planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas, y/o bulbo comprenden al menos aproximadamente 0,001% en peso de uno o más aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodioicos y sus ésteres, y combinaciones de dos o más de los mismos. Los extractos pueden comprender de aproximadamente 0,0011 a aproximadamente 60% en peso de aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodioicos y sus ésteres, y combinaciones de dos o más de los mismos, más preferiblemente de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 40% en peso, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso de aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodioicos y sus ésteres, y combinaciones de dos o más de los mismos.

**[0040]** Preferiblemente, el extracto *Lilium martagon* comprende preferiblemente una relación en peso de sólidos de materiales lipófilos a materiales hidrófilos de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 10:90. Como se usa en este documento, un "material lipófilo" generalmente se refiere a un material que tiene una constante dieléctrica de aproximadamente 1 a aproximadamente 15, preferiblemente de aproximadamente 2 a 15, a 22°C (ejemplos de materiales lipófilos incluyen, entre otros, alcoholes/ácidos/ésteres grasos (poli)saturados e insaturados y similares) y un "material hidrófilo" generalmente se refiere a un material que tiene una constante dieléctrica mayor que 15 a aproximadamente 90, preferiblemente mayor que 15 a aproximadamente 80, y más preferiblemente, de aproximadamente 35 a aproximadamente 80, a 22°C (los ejemplos de materiales hidrófilos incluyen, pero sin limitación, polisacáridos, oligosacáridos, disacáridos, aminoácidos, derivados de pirrolina, ácidos butanodioicos y sus ésteres, y similares). Más preferiblemente, el extracto de la presente invención comprende una relación en peso de sólidos de materiales lipófilos a materiales hidrófilos de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 20:80, más preferiblemente de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 40:60. Lo más preferiblemente, el extracto comprende una relación en peso de sólidos de materiales lipófilos a materiales hidrófilos de aproximadamente 80:20.

**[0041]** El extracto *Lilium martagon* y/o la composición de la presente invención se pueden preparar para tener una cantidad relativamente baja de ácidos grasos saturados en la misma. Preferiblemente, el extracto es esencialmente libre, más preferiblemente libre, de uno o más ácidos grasos saturados. Además, la composición global es preferiblemente esencialmente libre, más preferiblemente libre, de uno o más ácidos grasos saturados. Preferiblemente, el extracto tiene una relación en peso de ácidos grasos poliinsaturados totales de Fórmula I con respecto a ácidos grasos saturados totales (sólidos totales en peso de ácidos grasos poliinsaturados: sólidos totales en peso de ácidos grasos saturados) de aproximadamente 3:1 o más. Más preferiblemente, la relación en peso de ácidos grasos poliinsaturados totales de Fórmula I a ácidos grasos saturados totales en el extracto es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 9:1 o mayor. Más preferiblemente, la relación en peso de ácidos grasos poliinsaturados totales de Fórmula I a ácidos grasos saturados totales es aproximadamente 99:1 o mayor.

**[0042]** El extracto y/o composiciones de la presente invención puede estar esencialmente libre de otros materiales. En una realización, el extracto está esencialmente libre de uno o más flavonoides, saponinas y/o glucósidos de flavonoides o saponinas. Alternativamente o además, el extracto y la composición resultante pueden estar esencialmente libres de flavonoides, saponinas y sus glucósidos. Por ejemplo, de la presente invención, un extracto polar o no polar se puede extraer adicionalmente con, por ejemplo, metanol para eliminar esencialmente todos los flavonoides, saponinas y/o glucósidos de flavonoides o saponinas, y/o se puede someter a métodos cromatográficos u otros para eliminar dichos materiales. Los ejemplos de flavonoides, saponinas y/o sus glucósidos incluyen, pero no están limitados a: Luteolina, Apigenina, Sapogenina, Rutinosidos, Tangeritina, Quercetina, Kaempferol, 8-(3-Metilsuccinilo) Kaempferol, Myricetina, Fisetina, Isorhamnetina, Pachypodol, Ramnazina, Hesperetina, Naringenina, Eriodictiol, Etiolina, Homoeriodictiol, Taxifolina (o Dihidroquercetina), Dihidrokaempferol, Genisteína, Daidzeína, Gliciteína, Epicatequina, 2-feniletilo palmitato, Lilalina, Proantocianidinas, 3,6'-diferuloylsucrosa, Heloniosida A, Isorhamnetina-3-rutinósido, Kaempferol-3-O-[bD-xilopiranosilo-(1 $\rightarrow$ 2)-b-D-glucopiranosido], Kaempferol-3-O-[bD-

glucopiranosilo-(1→2)-bD-galactopiranosido] ,y similares.

**[0043]** Cualesquiera cantidades adecuadas de planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas, y/o extracto de bulbo se pueden usar en las composiciones de la presente invención. Preferiblemente, las composiciones comprenden una cantidad segura y efectiva de la planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas y/o extracto de bulbo. Preferiblemente, las composiciones comprenden desde más de cero hasta aproximadamente un 20% de planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas y/o extracto de bulbo. Preferiblemente, las composiciones comprenden de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% de planta entera de *Lilium martagon*. planta, flor, tallo, hojas y/o extracto de bulbo. Preferiblemente, las composiciones comprenden de más de cero a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% de planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas y/o extracto de bulbo. Preferiblemente, las composiciones comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% de planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas y/o extracto de bulbo. Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes de ingredientes en las composiciones son porcentajes en peso de ingrediente activo/sólido basado en el peso total de la composición.

**[0044]** Preferiblemente, las composiciones de la presente invención comprenden un porcentaje en peso total de 0,001 a 20% en peso (basado en el peso total de ácidos grasos poliinsaturados en el peso total de la composición global) de ácidos grasos poliinsaturados que tienen una estructura de fórmula I (arriba). Los ácidos grasos poliinsaturados de Fórmula I pueden introducirse en la composición como parte del extracto de *Lilium martagon* y/o pueden introducirse en la composición independientemente del extracto de *Lilium martagon*. En realizaciones preferidas, el extracto de *Lilium martagon* en la composición comprende al menos una parte de los ácidos grasos poliinsaturados de Fórmula I en la composición. En realizaciones más preferidas, las composiciones de la presente invención comprenden un porcentaje en peso total de 0,01 a 10% en peso, más preferiblemente 0,1 a 5% en peso, e incluso más preferiblemente 0,1 a 3% en peso o 0,5 a 5% en peso de ácidos grasos poliinsaturados de Fórmula I.

**[0045]** Cualquier vehículo adecuado puede ser utilizado en las composiciones de la presente invención. Preferiblemente, para una composición para el cuidado de la piel, el vehículo es un vehículo cosméticamente aceptable. Como reconocerán los expertos en la materia, los vehículos aceptables cosméticamente comprenden vehículos que son adecuados para su uso en contacto con el cuerpo, en particular la piel para aplicaciones de blanqueamiento de la piel, sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, y similares. Una cantidad segura y efectiva de portador es de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,999%, preferiblemente de aproximadamente 80% a aproximadamente 99,9%, más preferiblemente de aproximadamente 99,9% a aproximadamente 95%, lo más preferiblemente de aproximadamente 99,8% a aproximadamente 98% de la composición. El portador puede estar en una amplia variedad de formas. Por ejemplo, los vehículos de emulsión, que incluyen, pero no se limitan a, emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua y aceite en agua en silicona son útiles en este documento. Estas emulsiones pueden cubrir un amplio intervalo de viscosidades, por ejemplo, de aproximadamente 100 cps a aproximadamente 200.000 cps. Ejemplos de vehículos cosméticamente aceptables adecuados incluyen disolventes y materiales cosméticamente aceptables para soluciones cosméticas, suspensiones, lociones, cremas, sueros, esencias, geles, tóner, barras, aerosoles, ungüentos, lavados líquidos y pastillas de jabón, champús, acondicionadores del cabello, pastas. Espumas, polvos, cremas de afeitar, toallitas, parches, tiras, parches con motor, parches de microagujas, vendajes, hidrogeles, productos formadores de película, máscaras faciales y para la piel, maquillaje, gotas líquidas y similares. Estos tipos de producto pueden contener varios tipos de vehículos cosméticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a soluciones, suspensiones, emulsiones tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos, liposomas, otras tecnologías de encapsulación y similares. Los siguientes son ejemplos no limitativos de tales transportadores. Otros vehículos pueden ser formulados por los expertos en la técnica.

**[0046]** En una realización, el vehículo contiene agua. En una realización adicional, el transportista también puede contener uno o más disolventes acuosos u orgánicos. Los ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero sin limitación: isosorbida de dimetilo; miristato de isopropilo; tensioactivos de naturaleza catiónica, aniónica y no iónica; aceites vegetales; aceites minerales; ceras; ceta; agentes gelificantes sintéticos y naturales; alcanoles; glicoles; y polioles. Los ejemplos de glicoles incluyen, entre otros, glicerina, propilenglicol, butilenglicol, pentalenoglicol, hexilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, capirilglicol, glicerol, butanodiol y hexanotriol, y copolímeros o mezclas de los mismos. Los ejemplos de alcanoles incluyen, pero no se limitan a, aquellos que tienen de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 12 átomos de carbono (por ejemplo, de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 4 átomos de carbono), tales como isopropanol y etanol. Los ejemplos de polioles incluyen, pero no se limitan a, aquellos que tienen de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 15 átomos de carbono (por ejemplo, de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 10 átomos de carbono) tales como propilenglicol. Los disolventes orgánicos pueden estar presentes en el vehículo en una cantidad, basada en el peso total del vehículo, de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 99,99 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50 por ciento). El agua puede estar presente en el vehículo (antes del uso) en una

cantidad, basada en el peso total del vehículo, de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 95 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 90 por ciento). Las soluciones pueden contener cualquier cantidad adecuada de disolvente, que incluye de aproximadamente 40 a aproximadamente 99,99%, preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99,9%, de aproximadamente 60 a aproximadamente 99%, de aproximadamente 70 a aproximadamente 99%, de aproximadamente 80 a aproximadamente 99%, o de aproximadamente 90 a 99%.

**[0047]** Una loción puede hacerse a partir de una solución de este tipo. Las lociones típicamente contienen al menos un emoliente además de un solvente. Las lociones pueden comprender de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente(s) y de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% (por ejemplo, de aproximadamente 60% a aproximadamente 80%) de agua.

**[0048]** Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es una crema. Una crema contiene típicamente de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% (por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%) de un(os) emoliente(s) y de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (por ejemplo, de aproximadamente 50% a aproximadamente 75%) de agua.

**[0049]** Sin embargo, otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es un ungüento. Una pomada puede contener una base simple de aceites animales, vegetales o sintéticos o hidrocarburos semisólidos. Una pomada puede contener de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de un(os) emoliente(s) más de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% de un(os) agente(s) espesante(s).

**[0050]** Las composiciones útiles en la presente invención también se pueden formular como emulsiones. Si el vehículo es una emulsión, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) del vehículo contiene un(os) emulsionante(s). Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos.

**[0051]** Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones. Típicamente, tales lociones contienen de 0,5% a aproximadamente 5% de un(os) emulsionante(s), mientras que tales cremas típicamente contendrán de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un(os) emoliente(s); de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% (por ejemplo, de 30% a aproximadamente 70%) de agua; y de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) de un(os) emulsionante(s).

**[0052]** Preparaciones para el cuidado de la piel de emulsión individuales, tales como lociones y cremas, del tipo aceite-en-agua y agua-en-aceite son bien conocidos en la técnica y son útiles en la presente invención. Las composiciones de emulsiones multifásicas, tales como el tipo agua en aceite en agua o el tipo aceite en agua en aceite, también son útiles en la presente invención. En general, tales emulsiones simples o multifase contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

**[0053]** Las composiciones de esta invención también pueden formularse como un gel (por ejemplo, una solución acuosa, alcohol, alcohol/agua, o gel de aceite con un agente gelificante adecuado(s)). Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos y/o alcohólicos incluyen, pero sin limitación, gomas naturales, ácido acrílico y polímeros y copolímeros de acrilato, y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilcelulosa de etilo e celulosa de hidroxipropilo). Los agentes gelificantes adecuados para aceites (tales como aceite mineral) incluyen, pero no se limitan a, copolímero de etileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Tales geles contienen típicamente entre aproximadamente 0,1% y 5%, en peso, de tales agentes gelificantes.

**[0054]** Las composiciones de la presente invención también se pueden formular en una formulación sólida (por ejemplo, una barra basada en cera, composición de jabón en barra, polvo o toallita). La composición de la presente invención también puede combinarse con un sustrato sólido, semisólido o soluble (por ejemplo, una toallita, máscara, almohadilla, guante o tira).

**[0055]** Las composiciones de la presente invención pueden comprender además cualquiera de una variedad de agentes cosméticamente activos adicionales. Ejemplos de agentes activos adicionales adecuados incluyen: agentes aclarantes de la piel adicionales, agentes de oscurecimiento, agentes anti-acné, agentes de control del brillo, agentes antimicrobianos tales como agentes anti-levadura, agentes antifúngicos y antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, protectores solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/surfactantes, humectantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de la energía, antitranspirantes, astringentes, desodorantes, depiladores, agentes potenciadores del crecimiento del cabello, agentes retardantes del crecimiento del cabello, agentes reafirmantes, refuerzos de hidratación, refuerzos de eficacia, agentes anti-insensibles, agentes para el acondicionamiento de la piel, agentes anticelulíticos, fluoruros, agentes blanqueadores de dientes, agentes antiplaca y agentes que disuelven placas, agentes de control de olores tales como enmascaramiento de olores o agentes de cambio de pH, y cosas por el estilo. Los ejemplos de diversos agentes activos cosméticamente aceptables adicionales adecuados incluyen hidroxiacidos, peróxido de benzoílo, D-

pantenol, filtros UV tales como, pero sin limitación, avobenzona (Parsol 1789), disodio de bisdiisozona (Neo Heliopan AP), benzoato de dietilaminohidroxibenzoilhexilo (Uvinul. A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), antranilato de metilo, ácido 4-aminobenzoico (PABA), cinoxato, triazona de etilhexilo (Uvinul T 150), homosalato, 4-metilbencilideno alcanfor (Parsol 5000), metoxicinamato de octilo (Octinoxate), salicilato de octilo (Octisalato), padimato O (Escalol 507), ácido sulfónico de fenilbenzimidazol (Ensulizol), polisilicona-15 (Parsol SLX), salicilato de trolamina, bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, trisiloxano de drometrizol (Mexorilo XL), isotrizinol (Uvabust HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctrizol (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de zinc, carotenoides, eliminadores de radicales libres, trampas de spin, retinoides y precursores de retinoides como retinol, ácido retinoico y palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores de enzimas, minerales, hormonas como estrógenos, esteroides como la hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre como Cu: Gly-His-Lys, coenzima Q10, aminoácidos como prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetilo-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones tales como NADH y FADH<sub>2</sub>, y otros extractos botánicos tales como avena, aloe vera, matricaria, soja, extractos de setas shiitake y derivados y mezclas de los mismos.

**[0056]** Preferiblemente, las composiciones de la presente invención son composiciones para el cuidado de la piel que comprenden una planta entera de *Lilium martagon*, la flor y/o extracto de bulbo y al menos un agente activo adicional de aligeramiento de la piel. Ejemplos de agentes activos iluminadores de piel adicionales adecuados incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosinasa, inhibidores de melanina, agentes inhibidores de transferencia de melanosoma incluyendo antagonistas PAR-2, exfoliantes, protectores solares, retinoides, antioxidantes, ácido tranexámico, agentes blanqueadores de piel, alantoína, opacificadores, talcos y sílices, sales de cinc y similares, y otros agentes como se describe en Solano et al. Pigment Cell Res 19 (550-571).

**[0057]** Los ejemplos de inhibidores de tirosinasa adecuados incluyen, pero no se limitan a, vitamina C y sus derivados, vitamina E y sus derivados, ácido kójico, arbutina, resorcinol, hidroquinona, flavonas, por ejemplo, flavonoides de regaliz, extracto de raíz de regaliz, extracto de raíz de morera, Extracto de raíz de Dioscorea Coptis, extracto de Saxifraga y similares, ácido elágico, salicilatos y derivados, glucosamina y derivados, fullereno, hinokitiol, ácido dioico, acetilglucosamina, magnolignano, combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. Los ejemplos de derivados de vitamina C incluyen ácido ascórbico y sales, ácido ascórbico-2-glucósido, fosfato de ascorbilo sódico, fosfato de ascorbilo de magnesio y extracto natural enriquecido en vitamina C. Ejemplos de derivados de vitamina E incluyen, pero no están limitados a: no limitado a, alfa-tocoferol, beta, tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, delta-tocotrienol y mezclas de los mismos, acetato de tocoferol, fosfato de tocoferol y extractos naturales enriquecidos en derivados de vitamina E. Los ejemplos de derivados de resorcinol incluyen, pero no se limitan a, resorcinol, resorcinol 4-sustituidos como 4-alkilresorcinol tales como 4-butirresorcinol (rucinol), 4-hexilresorcinol, feniletilsorcinol, 1-(2,4-dihidroxifenilo)-3-(2,4-dimetoxi-3-metilfenilo)-propano y similares y extractos naturales enriquecidos en resorcinol. Los ejemplos de salicilatos incluyen, pero no se limitan a, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido 4-metoxisalicílico y sus sales. Preferiblemente, los inhibidores de tirosinasa incluyen un resorcinol 4-sustituido, un derivado de vitamina C o un derivado de vitamina E. En realizaciones más preferidas, el inhibidor de tirosinasa comprende feniletilsorcinol, 4-hexilresorcinol o ascorbilo-2-glucósido.

**[0058]** Los ejemplos de agentes de degradación de melanina adecuados incluyen, pero no se limitan a, peróxidos y enzimas tales como peroxidasas y ligninasas. Preferiblemente, los agentes inhibidores de melanina incluyen un peróxido o una ligninasa.

**[0059]** Ejemplos de agentes inhibidores de transferencia de melanosomas adecuados incluyendo antagonistas PAR-2 tales como inhibidor de tripsina de soja o de Inhibidor Bowman-Birk, la vitamina B3 y derivados tales como niacinamida, soja esencial, soja entera, extracto de soja. Preferiblemente, los agentes inhibidores de la transferencia del melanosoma incluyen un extracto de soja o niacinamida.

**[0060]** Los ejemplos de exfoliantes incluyen, pero no se limitan a, alfa-hidroxiácidos tales como ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores, ácidos beta-hidroxi tales como ácido salicílico, polihidroxiácidos, como ácido lactobiónico y ácido glucónico, y exfoliación mecánica, como la microdermabrasión. Preferiblemente, el exfoliante incluye ácido glicólico o ácido salicílico.

**[0061]** Los ejemplos de filtros solares incluyen, pero sin limitación, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol disódico (Neo Heliopan AP), dietilaminohidroxibenzoilhexil benzoato (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), antranilato de metilo, ácido 4-aminobenzoico (PABA), cinoxato, triazona de etilhexilo (Uvinul T 150), homosalato, 4-metilbencilideno alcanfor (Parsol 5000), metoxicinamato de octilo (Octinoxate), salicilato de octilo (Octisalato), padimato O (Escalol 507), ácido sulfónico de fenilbenzimidazol (Ensulizol), polisilicona-15 (Parsol SLX), salicilato de trolamina, Bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, trisiloxano de drometrizol (Mexoryl XL), isotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex) 4360, sulisobenzona, bisoctrizol (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de cinc y similares.

**[0062]** Los ejemplos de retinoides incluyen, pero no se limitan a, retinol, retinaldehído, ácido retinoico, retinilo palmitato, isotretinoína, tazaroteno, bexaroteno y adapaleno. Preferiblemente, el retinoide es retinol.

**[0063]** Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetilo-cisteína, glutatión), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, estilbenoides tales como resveratrol y derivados, lactoferrina, y ácido ascórbico y derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, ascobilo-2-glucósido, ascobilo palmitato y polipéptido de ascobilo). Los antioxidantes solubles en aceite adecuados para uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin limitación, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Ejemplos de tales extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, corteza de pino, matricaria, matricaria sin partenólidos, extractos de avena, extracto de pomelo, extracto de germen de trigo, hisperedina, extracto de uva, extracto de portulaca, licocalcona, chalcona, 2,2'-dihidroxi-chalcona, extracto de primula, porópolis, y similares.

**[0064]** El agente cosméticamente activo adicional puede estar presente en una composición en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 20% en peso de la composición, por ejemplo, aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, tal como de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%. Preferiblemente, el agente cosméticamente activo adicional puede estar presente en una composición en una cantidad de 0,1% a 5%, preferiblemente de 1% a 2%.

**[0065]** Una variedad de otros materiales también puede estar presente en las composiciones de la presente invención. Estos incluyen, por ejemplo, agentes quelantes, humectantes, opacificadores, acondicionadores, conservantes, fragancias y similares. Las composiciones pueden incluir tensioactivos, por ejemplo, los seleccionados del grupo que consiste en aniónico, no iónico, anfótero, catiónico o una combinación de dos o más de los mismos.

**[0066]** Preferiblemente, la presente invención está en la forma de un sustrato que comprende una composición de la presente invención. Se puede usar cualquier sustrato adecuado en la presente invención. Se describen ejemplos de sustratos y materiales de sustrato adecuados, por ejemplo, en las solicitudes publicadas de EE.UU. N<sup>os</sup> 2005/0226834 y 2009/0241242 que se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

**[0067]** Preferiblemente, el sustrato es una toallita o una máscara facial. Preferiblemente, tales realizaciones comprenden un sustrato insoluble en agua, tal como se define en las referencias citadas anteriormente. El sustrato insoluble en agua puede tener un tamaño y una forma tal que cubra la cara de un usuario humano para facilitar la colocación del sustrato insoluble en agua sobre la cara del usuario como un sustrato de máscara. Por ejemplo, el sustrato de máscara insoluble en agua puede tener aberturas para la boca, la nariz y/o los ojos del usuario. Alternativamente, el sustrato insoluble en agua puede no tener tales aberturas. Dicha configuración sin aberturas puede ser útil para realizaciones de la invención en las que el sustrato insoluble en agua está destinado a cubrirse con una extensión de piel no facial o si el sustrato insoluble en agua está destinado a usarse como toallita. El sustrato insoluble en agua puede tener diversas formas, tales como una forma angular (por ejemplo, rectangular) o una forma arqueada tal como circular u ovalada.

**[0068]** En una realización de la invención, el producto incluye una pluralidad de sustratos insolubles en agua de diferentes formas. En una realización de la invención, el producto incluye un primer sustrato insoluble en agua y un segundo sustrato insoluble en agua. El primer sustrato insoluble en agua está conformado para aplicación sobre la frente y el segundo sustrato insoluble en agua está conformado para su aplicación próxima a la boca, tal como áreas arriba y/o debajo de los labios, el mentón y/o las mejillas. En una realización de la invención, el primer sustrato insoluble en agua también se aplica a la región de la nariz de la cara. El primer sustrato insoluble en agua puede tener un área superficial de aproximadamente 100 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 200 cm<sup>2</sup>, tal como de aproximadamente 120 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 160 cm<sup>2</sup> y el segundo sustrato insoluble en agua tiene un área superficial de aproximadamente 100 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 300 cm<sup>2</sup>, tal como de aproximadamente 150 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 250 cm<sup>2</sup>. En una realización de la invención, el sustrato insoluble en agua tiene una baja rigidez de manera que puede, por ejemplo, cubrirse fácilmente o adaptarse a la cara u otras partes del cuerpo del usuario.

**[0069]** La presente invención comprende además métodos de aclarar la piel, al aplicar a la piel en necesidad de tratamiento de aclaramiento de la piel de un extracto de planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas, y/o el bulbo, como tales extractos y realizaciones de los mismos se describen arriba. El método puede comprender la aplicación de una composición de la presente invención que comprende un extracto de planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas y/o bulbo, como tales composiciones se describen anteriormente en diversas realizaciones, para la piel que necesita un tratamiento aclarador de la piel.

**[0070]** La presente invención puede comprender la aplicación a cualquier piel en necesidad de tratamiento en el cuerpo. Por ejemplo, se puede aplicar a una o más de las pieles de la cara, el cuello, el pecho, la espalda, los brazos, la axila, las manos y/o las piernas.

**[0071]** Preferiblemente, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación de una cantidad efectiva

segura y aclaradora de la piel de planta entera de *Lilium martagon*, flor, tallo, hojas, y/o extracto de bulbo a la piel. Preferiblemente, los métodos comprenden aplicar desde más de cero a aproximadamente 20% de extracto de *Lilium martagon* a la piel que lo necesita. Preferiblemente, los métodos comprenden aplicar de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% de extracto de *Lilium martagon* a la piel necesitada. Preferiblemente, los métodos comprenden de más de cero a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% de extracto de *Lilium martagon* a la piel. Preferiblemente, los métodos comprenden aplicar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% de extracto de *Lilium martagon* a la piel.

**[0072]** Cualquier método adecuado de aplicar el extracto a la piel en necesidad puede ser utilizado de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el extracto puede aplicarse directamente desde un paquete a la piel que lo necesite, por la mano a la piel que lo necesita, o puede transferirse desde un sustrato tal como una toallita o máscara, o una combinación de dos o más de los mismos. En otras realizaciones, el extracto puede aplicarse a través de un gotero, tubo, rodillo, pulverizador, parche o añadirse a un baño o de otro modo a agua para aplicación a la piel, y similares.

**[0073]** Los métodos de la presente invención pueden comprender además la etapa de dejar la planta entera de *Lilium martagon*, la flor y/o extracto de bulbo en contacto con la piel durante un período de tiempo. Por ejemplo, después de la aplicación, el extracto puede dejarse preferiblemente en contacto con la piel durante un período de aproximadamente 15 minutos o más. Más preferiblemente, el extracto se deja en contacto con la piel durante aproximadamente 20 minutos o más, más preferiblemente aproximadamente 1 hora o más.

**[0074]** El método de la presente invención puede comprender un régimen que comprende aplicar la planta entera de *Lilium martagon*, flores y/o extractos de bulbos en la piel varias veces durante un período de tiempo seleccionado. Por ejemplo, la presente invención puede proporcionar un método para aclarar la piel que comprende aplicar a la piel que necesita aclaramiento de la piel una composición que comprende una planta entera de *Lilium martagon*, una flor y/o extracto de bulbo una o dos veces al día durante al menos 12 semanas, preferiblemente al menos 8 semanas y más preferiblemente durante al menos 2 semanas.

**[0075]** Preferiblemente, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación de al menos dos composiciones o productos diferentes que comprenden planta entera de *Lilium martagon*, la flor y/o extracto de bulbo a la piel. Por ejemplo, los métodos pueden comprender aplicar una primera composición que comprende *Lilium martagon*, extracto de flor, y/o bulbo a la piel que necesita aclaramiento de la piel, seguido de aplicar una segunda composición que comprende *Lilium martagon*, extracto de flor, bulbo, etc. que por lo demás es diferente de la primera composición, para la piel que necesita aclarar la piel. Preferiblemente, la primera y la segunda composición se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en lociones, productos de limpieza, máscaras, toallitas, cremas, sueros, geles y similares. Preferiblemente, al menos una de las composiciones primera y segunda es un limpiador, loción, crema, esencia o suero y la otra es una máscara o toallita facial. Preferiblemente, al menos una de las composiciones primera y segunda es un limpiador y la otra es una loción o crema.

**[0076]** Preferiblemente, el método comprende la aplicación de al menos tres productos que comprenden planta entera de *Lilium martagon*, la flor y/o extracto de bulbo a la piel. En la necesidad de aclarar la piel. Preferiblemente, dichos tres productos se seleccionan del grupo que consiste en limpiadores, lociones, cremas, esencias y máscaras faciales.

#### EJEMPLOS

**[0077]** Los siguientes métodos de ensayo se usaron en los Ejemplos:

#### Ensayo de inhibición de síntesis de melanina

**[0078]** Las muestras de control de células de melanoma murino B16(F10) se prepararon y se recogieron tal como se indica a continuación, pero sin la adición de cualquier muestra de ensayo y sin exposición a UVB (control no tratado). Se prepararon y recogieron otras muestras de control como se indica a continuación sin la adición de la muestra de ensayo y se expusieron a UVB como se describe a continuación (control tratado). Se prepararon una o más muestras de células B16(F10) y cada una se pretrató con una muestra de ensayo (por ejemplo, E1) seguido de exposición a UVB como se describe a continuación. Tras el tratamiento, la UVB estimuló la melanogénesis en las células y los compuestos de prueba se evaluaron en función de su capacidad para inhibir o ralentizar la velocidad de la melanogénesis. Las células se lisaron para la medición de proteínas a 595 nm y el contenido de melanina a 470 nm. La potencia de los compuestos de prueba se determinó comparando el % de inhibición alcanzado por los compuestos de prueba contra el control tratado.

#### Procedimiento de prueba:

**[0079]** En un primer día, células de melanoma murino B16(F10) se sembraron en placas de 60 mm con una densidad de 1 millón de células por placa ~ y se incubaron durante 48 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. El día 2, las células con una tasa de confluencia de 90-100% se trataron con el compuesto de prueba a una concentración predeterminada (por ejemplo, 25 µg/ml) durante dos horas (solo para muestras del compuesto de prueba) seguido de exposición a UVB 20mJ/cm<sup>2</sup> (para muestras de prueba y control tratado). Las células se cosecharon el día 3 (24 horas después de irradiación UVB para muestras de prueba y control tratado) y se lisaron en tampón de lisis de proteínas (Tris 50 mM, pH 8, EDTA 2 mM, NaCl 150 mM y Triton X100 al 1% - un surfactante no iónico comprado de BioRad Cat. n°: 161-0407), y centrífugo. El sobrenadante resultante se mezcló bien con un ensayo de colorante de proteína (reactivo de ensayo de proteína Bio-rad) y se usó un espectrofotómetro (Molecular Devices VERSAmax) para determinar la densidad óptica (OD de ensayo de proteína) de la muestra a 595 nm. El sedimento celular restante después de la eliminación del sobrenadante se disolvió en tampón de DMSO alcalino, y la solución resultante se usó para el ensayo de absorbancia de melanina a 470 nm para determinar la OD de ensayo de melanina.

**[0080]** Se prepararon tres muestras, se hicieron cada una del control no tratado, el control tratado y cada muestra de prueba, y se midieron la melanina y la proteína OD para cada una de ellas. La melanina normalizada para cada control no tratado (3 muestras), control tratado (3 muestras) y muestra de prueba (3 muestras para cada compuesto de prueba) se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Melanina normalizada} = \text{OD de ensayo de melanina} / \text{OD de ensayo de proteína}.$$

**[0081]** La melanina normalizada media de los controles no tratados se calculó (suma de los tres valores calculados/3), y la melanina normalizada media de los controles tratados calculados de manera similar.

**[0082]** El valor de inducción del control se calculó mediante la ecuación:

$$\text{Valor de inducción del control} = \text{melanina normalizada media del control tratado} - \text{melanina normalizada media del control no tratado}.$$

**[0083]** El valor de inducción con cada muestra de ensayo se calcula entonces mediante la ecuación:

$$\text{Valor de inducción de la muestra de ensayo} = \text{melanina normalizada de la muestra de ensayo} - \text{melanina normalizada media del control no tratado}.$$

**[0084]** El % de inhibición para cada muestra de ensayo se calcula entonces mediante la ecuación:  $100 \times [(\text{Valor de inducción del control} - \text{Valor de inducción con muestra de prueba}) / \text{Valor de inducción del control}]$ . el % de inhibición promedio se calcula como la suma de los tres valores resultantes de % de inhibición para cada muestra de prueba dividida por tres.

**[0085]** La secuencia de cálculo de % de inhibición se explican mediante un ejemplo teórico, véase la siguiente tabla.

|                                                    |                                               |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Melanina normalizada media Control no tratado      | 0,98                                          |
| Melanina normalizada media Control tratado con UVB | 2,56                                          |
| Valor de inducción del control                     | $2,56 - 0,98 = 1,58$                          |
| Melanina normalizada media Muestra de ensayo       | 1,04                                          |
| Valor de inducción con Muestra de ensayo           | $1,04 - 0,98 = 0,06$                          |
| % de inhibición para la muestra de ensayo          | $[(1,58 - 0,06) / 1,58] \times 100 = 96,20\%$ |

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

**[0086]** tejidos equivalentes epidérmicos de la piel están disponibles comercialmente de Sistema MelanoDerm™ de MatTek y se utilizaron para las siguientes pruebas. El sistema MelanoDerm™ de MatTek consiste en queratinocitos epidérmicos normales (NHEK) derivados de humanos y melanocitos (NHM) que se han cultivado para formar un modelo de la epidermis humana de múltiples capas y altamente diferenciado. Específicamente, los tejidos MEL-300-B, cada uno de 9 mm de diámetro se usaron en las siguientes pruebas.

**[0087]** Los materiales de ensayo preparados en un vehículo apropiado y concentraciones ensayadas se aplicaron tópicamente en el modelo de piel diario y el experimento se prolongó durante 8 días. La medición se realizó en el día 9.

**[0088]** Los puntos finales de oscurecimiento de tejido visual macroscópico y microscópico se midieron mediante la toma de fotografías con una cámara digital. El grado de luminosidad para cada tejido (valor L) se midió usando un espectrofotómetro (Konica Minolta CM-2600d). El ΔL (grado de luminosidad en comparación con el control) para cada muestra de prueba se calcula según la siguiente fórmula:

$\Delta L$  = L-valor de la muestra tratada - L-valor de muestra de control.

[0089] Las composiciones de la presente invención son preferiblemente eficaces para conseguir una  $\Delta L$  de acuerdo con este ensayo de mayor que cero. Más preferiblemente, las composiciones de la presente invención son eficaces para lograr un  $\Delta L$  de aproximadamente 0,15 o mayor, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 o mayor, más preferiblemente aproximadamente 1 o mayor, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 o mayor, y más preferiblemente aproximadamente 2 o mayor.

#### Prueba de viabilidad celular

[0090] La viabilidad de la célula del tejido durante el experimento se evaluó usando el ensayo MTT descrito del siguiente modo. El Ensayo de Viabilidad de Tejido MTT es un sistema de ensayo colorimétrico que mide la reducción de un bromuro de metiltiazolidifeniltetrazolio (MTT) amarillo en un producto púrpura insoluble por las mitocondrias de células viables.

[0091] Los tejidos epidérmicos de la piel previamente utilizados para determinar el grado de ligereza para cada material de ensayo y de los tejidos no tratados se utilizaron para determinar porcentaje de células viables restantes al final del experimento. Los tejidos epidérmicos de la piel después del grado de prueba de los rayos se incubaron con reactivo MTT durante 3h. Después de la incubación, se agrega tampón de extracción para lisar las células y se deja continuar durante la noche. Las muestras se leen usando un lector de placas a una longitud de onda de 570 nm y se comparan con el control no tratado y se expresan en % de Viabilidad Celular a partir del control. Una reducción de la viabilidad celular  $\geq 30\%$  como control se considera como una indicación significativa de la citotoxicidad celular causada por los materiales de prueba. La cantidad de color púrpura producida es directamente proporcional a la cantidad de células viables.

#### Ejemplo 1: Preparación de extractos de flores de *Lilium martagon* (E1 - E4):

[0092] Los extractos se preparan del siguiente modo: polvo seco de flores de *Lilium martagon*, obtenido a partir de Prisna, se suspendió con disolvente (como se muestra en la Tabla 1) en una relación aproximada de 1:10 (materia prima/disolvente). La suspensión se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El sobrenadante se eliminó por filtración. El disolvente se evaporó a presión reducida en un evaporador a 30-40°C.

Tabla-1: Extractos de E1-E4 obtenidos de polvo seco de flor de *Lilium martagon*.

| Extracto de flor | Disolvente |
|------------------|------------|
| E1               | Hexano     |
| E2               | Agua       |
| E3               | Metanol    |
| E4               | Cloroformo |

El análisis por HPLC de E1 y E4 reveló que están compuestos principalmente por lípidos (al menos 50% o más) ácidos grasos omega específicamente insaturados y sus ésteres. Una cantidad de ácidos grasos omega y ácidos grasos saturados identificados a partir de E1 y E4, por ejemplo, ácido linoleico, ácidos linolénico, triglicéridos y ácido palmítico. Los extractos E2 y E3 se componen principalmente de componentes polares con poca o nula retención en la columna C18 y tampoco mostraron ningún lípido.

#### Ejemplo 2: Extractos de bulbo de *Lilium martagon* (E5 - E8):

[0093] Los extractos E5-E7 se prepararon del siguiente modo: polvo seco de bulbos de *Lilium martagon*, obtenidos a partir de Prisna, se suspendió con un disolvente (como se muestra en la Tabla 2) en una relación aproximada 1:10 (materia prima/disolvente). La suspensión se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El sobrenadante se eliminó por filtración. El disolvente se evaporó a presión reducida en un evaporador a 30-40°C. E8 era un extracto no polar obtenido directamente de Prisna, Holanda.

Tabla-2: extractos de E5-E7 obtenidos de polvo seco de bulbo de *Lilium martagon*.

| Extracto de bulbo | Disolvente | Rendimiento (%) |
|-------------------|------------|-----------------|
| E5                | Hexano     | 0,57            |
| E6                | Agua       | 28,2            |
| E7                | Metanol    | 12,9            |

**[0094]** El análisis por HPLC de E5 reveló que el extracto se compone principalmente de lípidos (al menos 50% o más) ácidos grasos omega específicamente insaturados y sus ésteres. El extracto E8 tiene cantidades significativas de componentes y lípidos polares en una proporción aproximada de 1:3-1:4, resp. Los componentes polares presentes en E8 muestran cierta retención en C18 y el perfil de lípidos es diferente de E5. Se identificaron varios ácidos grasos omega y ácidos grasos saturados de E5 y E8, por ejemplo, ácido linoleico, ácidos linolénicos, triglicéridos y ácido palmítico. Los extractos E6 y E7 están compuestos principalmente por componentes polares con pocos o ningún lípido.

#### **Ejemplo 3: Preparación de extractos de hojas de *Lilium martagon* (E9 - E12):**

**[0095]** Los extractos se prepararon del siguiente modo: polvo seco de hojas de *Lilium martagon*, obtenido de Prisma, se suspendió con disolvente (que se enumera en la Tabla 3) en una relación aproximada 1:10 (materia prima/disolvente). La suspensión se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El sobrenadante se eliminó por filtración. El disolvente se evaporó a presión reducida en un evaporador a 30-40°C.

Tabla-3: Extractos de E9-E12 obtenidos de hojas de *Lilium martagon* de polvo seco.

| Extracto de flor | Disolvente |
|------------------|------------|
| E9               | Hexano     |
| E10              | Agua       |
| E11              | Metanol    |
| E12              | Cloroformo |

#### **Ejemplo 4: Preparación de extractos de la planta de *L. martagon*, bulbo, flor o hoja:**

**[0096]** En otro ejemplo extractos de suero de planta se prepararon a partir de la planta entera, bulbo entero, jugo celular de flor entera o mezclas de dos o más de los mismos. El método detallado de extracción se publica en la literatura de patentes US 7442391 B2. Este método proporciona una oportunidad única para maximizar la inhibición de la melanogénesis concentrando selectivamente los bioactivos deseados en un extracto.

#### **Ejemplo 4: Determinación de la actividad de inhibición de la síntesis de melanina:**

**[0097]** Los extractos E1-E12 se ensayaron en células B16 para la inhibición de la síntesis de melanina UVB inducida de acuerdo con la prueba de inhibición de síntesis de melanina. Los datos de bioactividad resultantes como valores de CI50 para los extractos E1-E12 se enumeran en la Tabla-4.

Tabla-4: Datos de inhibición de la síntesis de melanina inducida por UVB

| Extracto | Parte de <i>L. martagon</i> utilizado | Inhibición de síntesis de melanina UVB, CI50 ( $\mu\text{g/mL}$ ) |
|----------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| E1       | Flor                                  | 80                                                                |
| E2       | Flor                                  | 400                                                               |
| E3       | Flor                                  | 400                                                               |
| E4       | Flor                                  | 40                                                                |
| E5       | Bulbo                                 | 80                                                                |
| E6       | Bulbo                                 | 700                                                               |
| E7       | Bulbo                                 | >500                                                              |
| E8       | Bulbo                                 | 8                                                                 |
| E9       | Hoja                                  | >100                                                              |
| E10      | Hoja                                  | >500                                                              |
| E11      | Hoja                                  | >500                                                              |
| E12      | Hoja                                  | >100                                                              |

**[0098]** Los extractos de E1-E12 también se ensayaron para la inhibición de la enzima de tirosinasa de champiñón hasta 0,1% y no encontró ninguna actividad significativa para cualquier extracto. Ninguno de los extractos de flor de *Lilium martagon*, bulbo o hoja es un inhibidor de la tirosinasa.

#### **Ejemplo 5: Determinación de la actividad de inhibición de la síntesis de melanina en el modelo equivalente epidérmico de la piel:**

[0099] El extracto E8 se ensayó para determinar su eficacia para aclarar la piel en un modelo epidérmico de piel 3D para la inhibición de la síntesis de melanina de acuerdo con el modelo de equivalentes epidérmicos de la piel como prueba de aclaramiento de la piel. Los resultados de la prueba confirmaron la eficacia de aclarado de E8 y esto se puede utilizar en cosméticos como un agente aclarador de la piel. Los datos de los tejidos equivalentes epidérmicos de piel 3D se registran en la Tabla 5.

Tabla 5: Grado de ligereza como medida de la inhibición de la síntesis de melanina en el modelo equivalente epidérmico de la piel con dosis tópica de extracto de bulbo de *Lilium martagon*, E8.

| Extracto | Parte de Planta utilizada | Conc. utilizada (%) | Grado de ligereza (valor $\otimes$ L) | Desviación estándar |
|----------|---------------------------|---------------------|---------------------------------------|---------------------|
| E8       | bulbo                     | 1                   | 0,53                                  | 0,39                |
|          |                           | 2                   | 1,8                                   | 0,17                |
|          |                           | 5                   | 4,1                                   | 0,52                |

#### **Ejemplo 6: Preparación de la composición**

[0100] Se prepara una fórmula de producto típica en crema con activos aclaradores de la piel de *Lilium martagon* utilizando los ingredientes en la Tabla 6 de la siguiente manera.

Tabla 6

| Nº de Artículo | Ingrediente/Función                    | Nombre comercial/INCI                                                                                              | % Peso            |
|----------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1              | Agua purificada                        | Agua                                                                                                               | Balance           |
| 2              | EDTA BD                                | Disodio EDTA                                                                                                       | 0,10              |
| 3              | Emulsionantes                          | Pemulen TR-1, Brij 721, Lanette 22, Amphisol K, Simulgel EG                                                        | 4,90              |
| 4              | Espesores                              | Carbopol Ultrez 20, goma xantana 180                                                                               | 0,20              |
| 5              | Humectantes                            | Butilenglicol, glicerina                                                                                           | 9,00              |
| 6              | Agente de acondicionamiento de la piel | Prodew 300, Cetiol SB-45, Edenor ST 1 MY, Miglyol 812N, Finsolve TN, DC 200 50 cps, DC 345 Fluído, DC 1403, SP-500 | 15,75             |
| 7              | Digluconato de Clorohexidina 20%       | Digluconato de clorohexidina                                                                                       | 0,25              |
| 8              | Extracto de <i>Lilium superbum</i>     | Extracto de flor <i>Lilium martagon</i>                                                                            | 1,00              |
| 9              | Conservantes                           | Parabeno de metilo, parabeno de etilo, parabeno de propilo                                                         | 0,60              |
| 10             | Base Neutralizante                     | Hidróxido sódico                                                                                                   | según se requiera |
| 11             | Hidrolito-5                            | Pentilenglicol                                                                                                     | 1,00              |

[0101] Los ingredientes se mezclan según procedimientos estándar. Aquí se describe un breve procedimiento general como guía.

Premezcla A: Disolver el extracto de flor *Lilium martagon* en butilenglicol y agua  
 Premezcla B: Mezclar glicerina y xantano 180 hasta obtener una mezcla uniforme  
 Premezcla C: Dispersar SP 500 en butilenglicol

#### **FASE DE AGUA:**

##### **[0102]**

- Agregue agua al recipiente, comience la agitación, agregue EDTA BD y mezcle hasta uniformizar
- Espolvorear en Pemulen TR-1 y Carbopol Ultrez 20 y mezclar hasta que se obtenga una mezcla translúcida
- Agregar Prodew 300, butilenglicol y Xantural Premezcla B hasta uniformidad
- Comience a calentar a 80-83°C

- A 70-75°C, agregue metilparabén y mezcle hasta uniformidad
- A 80°C, agregue hidróxido de sodio para neutralizar la fase acuosa, mantenga la temperatura hasta el ajuste de fase

**FASE DE ACEITE:**

**[0103]** Mezcle Miglyol 815, Finsolve TN, Lanette 22, Edenor ST<sub>1</sub> MY, BriJ721, Cetiol SB45, parabén de etilo, parabén de propilo, y caliente a 80°C, verifique que se obtenga una fusión transparente antes de la mezcla durante 20 minutos. A 80°C, agregue Amphisol K y mezcle hasta que se disperse uniformemente. Mantenga la temperatura a 80-83°C hasta el ajuste de fase.

**AJUSTE DE FASE:**

**[0104]**

- Agregar fase de aceite a fase de agua bajo homogenización
- Agregue Simulgel EG y mezcle hasta que esté uniforme. No continúe hasta que se observe un efecto espesante.
- Comience a enfriar a 60-65°C
- A 60-65°C, agregue lentamente Premezcla A.
- A 55-60°C, agregue DC 200 50 cst, DC 345 y DC 1403 y mezcle hasta uniformidad
- A 45°C, agregue Premezcla C
- A menos de 35°C, agregue Hidrolito 5, digluconato de clorohexidina, y mezcle hasta homogeneizar y homogeneizar el lote durante 5 minutos.

**Ejemplo 7 Preparación de la composición**

**[0105]** Otra composición de acuerdo con la invención se preparó usando los ingredientes mostrados en la siguiente Tabla 7.

Tabla 7

| Nº de serie | Nombre INCI                                 | Nombre comercial       | Porcentaje |
|-------------|---------------------------------------------|------------------------|------------|
| 1           | AGUA                                        | AGUA PURIFICADA        | Balance    |
| 2           | Goma xantana                                | Keltrol CG             | 0,16       |
| 3           | Disodio de edetato                          | Versene NA             | 0,15       |
| 4           | Petrolato blanco                            | Perfecta               | 5          |
| 5           | Triglicérido de cadena media                | Labrafac CC            | 0,75       |
| 6           | Glicerina                                   | GLYCEROL               | 5,50       |
| 7           | Aceite de semillas de ricino                | Aceite de ricino       | 1,8        |
| 8           | Alcohol de cetilo, NF                       | Lanette 16             | 2,2        |
| 9           | Cera emulsionante, NF                       | PolaWax, NF            | 1,5        |
| 10          | Manteca de cacao                            | Manteca de cacao, NF   | 2          |
| 11          | Estearato Glicerilo SE                      | Estearato Glicerilo SE | 3,00       |
| 12          | Estearato Glicerilo/Estearato PEG 100       | Lexemul 561            | 5,00       |
| 13          | Urea de diazolidinilo                       | Germall II             | 0,25       |
| 14          | Extracto <i>Lilium martagon</i> (5% activo) | -                      | 5,00       |
| 15          | Butilcarbonato de yodopropinilo             | Glicacilo L            | 0,1        |

La composición anterior se preparó de la siguiente manera:

## FASE DE AGUA

### **[0106]**

- 5 Paso 1. Cargue agua purificada en el contenedor principal a una temperatura de 20-40°C.  
 Paso 2. Agregue goma xantana NF al contenedor principal. \* Nota: Si la goma xantana tiene grumos, use una malla 30.  
 Paso 3. Enjuague la pared del recipiente principal con agua purificada para eliminar cualquier goma xantana de las paredes.  
 10 Paso 4. Mezcle el lote por 15-25 minutos. Verifique la hidratación de la encía y proceda si es aceptable.  
 Paso 5. Continúe mezclando y agregando glicerina USP especial y disodio de edetato USP  
 Paso 6. Comience a calentar el lote a 65°C (63- 67°C) y continúe mezclando.

## FASE DE ACEITE

### **[0107]**

- Paso 1. En un recipiente de fase adecuado limpio agregue los siguientes productos químicos en este orden: triglicéridos de cadena media, aceite de ricino, manteca de cacao y vaselina premezclada  
 20 Paso 2 de USP. Configure la temperatura de la fase oleosa a 65°C (63 a 67°C) y comienza a mezclar a velocidad media.  
 Paso 3. Mientras que se calienta el lote a 65°C, agregue los siguientes químicos en este orden, permitiendo que cada uno se disuelva antes de agregar el siguiente: estearato de glicerilo SE, alcohol cetílico, cera emulsionante y estearato de glicerilo.  
 25 Paso 4. Cuando la temperatura alcance los 65°C (63- 67°C) mezcle durante 15 - 25 minutos

## AJUSTE DE FASE

### **[0108]**

- 30 Paso 1, Cuando ambas fases son homogéneas y a una temperatura de 63-67°C, transfiera la fase de aceite a la fase de agua mientras que se mezcla la fase de agua a velocidad media.  
 Paso 2. Cuando se complete la transferencia, enjuague el tanque de fase de aceite con agua purificada. Enjuague con calor a 63-67°C y agréguelo al contenedor principal.  
 35 Paso 3. Mezcle el lote durante 10-20 minutos  
 Paso 4. Encienda el enfriamiento y enfríe el lote hasta 40°C (38-42°C).  
 Paso 5. Cuando la temperatura es de 48-50°C, aumente la velocidad de mezclado a medio-alto.  
 Paso 6. Agregue el extracto de *Lilium martagon* (5% activo)  
 Paso 7. Cuando la temperatura esté a 44°C o menos, agregue la premezcla de urea de diazolidinilo.  
 40 Paso 8. Agregue el butilcarbamato de yodopropilo.  
 Paso 9. Mezcle el lote por 5-10 minutos.  
 Paso 10. Si es necesario, QS el lote con agua purificada.  
 Paso 11. Continúe mezclando y comience a enfriar el lote a 32-34°C.  
 Paso 12. Cuando el lote alcance los 33°C (32-34°C), apague la mezcla y deje de enfriar.

## Premezcla de urea de diazidinilo (Germall II)

### **[0109]**

- 50 Paso 1. En un tanque de premezcla de acero inoxidable, agregue agua purificada.  
 Paso 2. Comience a mezclar el agua y agregue urea de diazolidinilo.  
 Paso 3. Mezcle durante 10 a 20 minutos adicionales para disolver completamente.  
 Paso 4. Sostenga la premezcla para agregarla al lote.

55

60

65

## REIVINDICACIONES

- 5     **1.** Una composición que comprende un extracto de *Lilium martagon* seleccionado del grupo que consiste en extractos de flores de *Lilium martagon*, extractos madre de *Lilium martagon*, extractos de hojas de *Lilium martagon*, extractos de bulbo no polares de *Lilium martagon*, extractos de plantas enteras no polares de *Lilium martagon* y combinaciones o dos o mas de los mismos.
- 10    **2.** Un método de aclarar la piel que comprende aplicar a la piel en la necesidad de tratamiento de aclaramiento de la piel de un extracto de *Lilium martagon* seleccionado del grupo que consiste en extractos de bulbo de *Lilium martagon*, extractos de flores de *Lilium martagon*, extractos de plantas enteras de *Lilium martagon*, extractos madre de *Lilium martagon*, extractos de hojas de *Lilium martagon*, y combinaciones o dos o más de los mismos.
- 15    **3.** La composición de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 2, que comprende un extracto seleccionado entre el grupo que consiste en extractos de flores de *Lilium martagon*, extractos de bulbo de *Lilium martagon*, y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 20    **4.** La composición o método de cualquier reivindicación precedente, que comprende un agente activo aclarador de la piel adicional.
- 25    **5.** La composición o método de la reivindicación 4, en donde dicho agente aclarante de la piel adicional se selecciona del grupo que consiste en resorcinol de feniletilo, resorcinol de 4-hexilo,  $\alpha$ -arbutina, ácido kójico, nivotol (1-(2,4-dihidroxifenilo)-3-(2,4-dimetoxi-3-metilfenilo)propano), ascorbilo-2-glucósido, extracto de soja, niacinamida y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 30    **6.** La composición o el método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho extracto comprende un extracto no polar.
- 35    **7.** La composición o método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición comprende de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5% del extracto de *Lilium martagon*.
- 40    **8.** La composición o el método de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde dicho extracto no polar se extrajo usando uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en alcanos  $C_1$ - $C_8$  y cloroformo.
- 45    **9.** La composición o método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde dicho extracto comprende un extracto no polar de bulbo de *Lilium martagon* o en donde dicho extracto comprende un extracto no polar de flor de *Lilium martagon*.
- 50    **10.** La composición o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho extracto comprende un extracto polar.
- 55    **11.** La composición o método de la reivindicación 10, en donde dicho extracto polar se extrajo usando uno o más disolventes que comprenden agua, etanol, metanol o combinaciones de los mismos.
- 60    **12.** La composición de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, donde dicho extracto comprende un extracto polar de flor de *Lilium martagon* o el método de la reivindicación 10 u 11, en donde dicho extracto comprende un extracto de bulbo polar de *Lilium martagon* o un extracto polar de flor de *Lilium martagon*.
- 65    **13.** La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición comprende desde más de cero hasta aproximadamente el 20% de extracto de *Lilium martagon*, o en donde dicha composición comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% del extracto de *Lilium martagon*.
- 70    **14.** La composición de cualquier reivindicación precedente, en la que dicha composición está en forma de una solución, suspensión, loción, crema, suero, gel, barra, spray, pomada, lavado líquido, barra de jabón, champú, acondicionador del cabello, pasta, espuma, polvo, mousse, crema de afeitar, hidrogel o producto formador de película.
- 75    **15.** La composición de cualquier reivindicación precedente, que comprende además un vehículo.
- 80    **16.** La composición de la reivindicación 15, en donde dicho vehículo comprende una emulsión.
- 85    **17.** La composición de cualquier reivindicación precedente, que comprende además al menos un material seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, agentes quelantes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificantes, fragancias y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 90    **18.** Una máscara facial que comprende un sustrato de máscara y una composición de cualquier reivindicación precedente.

**19.** El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en el que dicha etapa de aplicación comprende aplicar desde más de cero hasta aproximadamente el 20% del extracto de *Lilium martagon* a la piel que necesita tratamiento para aclarar la piel o donde dicha etapa de aplicación comprende la aplicación desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% del extracto de *Lilium martagon* para la piel que necesita un tratamiento para aclarar la piel.

**20.** El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12 o 19, en el que dicha etapa de aplicación comprende aplicar una composición que comprende un extracto de *Lilium martagon* y un vehículo a la piel, estando dicha composición en forma de una solución, suspensión, loción, crema, suero, gel, barra, spray, pomada, lavado líquido, barra de jabón, champú, acondicionador para el cabello, pasta, espuma, polvo, crema batida, crema de afeitar, hidrogel o producto formador de película.

**21.** El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, 19 ó 20, en el que la etapa de aplicación comprende aplicar a la piel una composición que comprende un extracto de *Lilium martagon* y un agente activo adicional para aclarar la piel.

**22.** El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12 o 19 a 21, en el que dicha etapa de aplicación comprende transferir dicha composición desde un sustrato a la piel, en donde dicho sustrato comprende preferiblemente una toallita o máscara facial.

**23.** El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12 o 19 a 22, que comprende además las etapas de aplicar a la piel que necesita aclarar la piel una composición que comprende un extracto de *Lilium martagon* una o dos veces al día durante al menos 2 semanas.

**24.** El método de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12 o 19 a 23, en donde dicho método comprende aplicar dos o más composiciones diferentes que comprenden extracto de *Lilium martagon* a la piel que necesita aclaramiento de la piel, donde dichas dos o más composiciones diferentes que comprenden el extracto de *Lilium martagon* son preferiblemente independientemente seleccionadas del grupo que consiste en lociones, limpiadores, máscaras, esencia, toallitas, cremas, sueros y geles.

**25.** El método de la reivindicación 24, en el que una de dichas dos o más composiciones diferentes es un limpiador y otra de dichas dos o más composiciones diferentes es una loción o crema.

**26.** Método según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12 o 19 a 25, en el que dicho método comprende aplicar al menos tres composiciones diferentes que comprenden extracto de *Lilium martagon* a la piel que necesita aclaramiento de la piel, seleccionándose dichas composiciones del grupo que consiste en limpiadores, lociones, cremas, esencias y máscaras faciales.