

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 075**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/36</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/194</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/889</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/353</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/02</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/375</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/51</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/97</b>	(2007.01)	<b>A61K 31/525</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/19</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/352</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/185</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/02</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/085</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2015 PCT/EP2015/072982**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2016 WO16055440**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2015 E 15774923 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3203977**

54 Título: **Kit dermatológico que comprende composiciones a base de flor de hibisco y aceite de burití**

30 Prioridad:

**06.10.2014 EP 14187814**

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

**27.05.2019**

73 Titular/es:

**MEDICAL BRANDS RESEARCH B.V. (100.0%)  
Piet Heinkade 199  
1019 HC Amsterdam, NL**

72 Inventor/es:

**HENDRIKS, MAIKEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 714 075 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

Kit dermatológico que comprende composiciones a base de flor de hibisco y aceite de buriti

### Campo de la invención

5 La invención se relaciona con un kit que comprende al menos dos composiciones. La invención se relaciona además con dicho kit para uso en el tratamiento de manchas marrones.

### Antecedentes de la invención

10 En la técnica se conocen diversas composiciones para el tratamiento de la hiperpigmentación de la piel. El documento WO 2012/007584, por ejemplo, describe una composición para el tratamiento de lesiones superficiales, en particular lesiones cutáneas, lesiones de la membrana mucosa y/o lesiones en las uñas. El documento WO 2012/007584 describe además un aplicador que comprende dicha composición y el uso de dicha composición. La composición comprende una cantidad eficaz de ácido tricloroacético, al menos un espesante y un disolvente fisiológicamente aceptable. Y es eficaz contra una gran cantidad de lesiones superficiales seleccionadas del grupo que consiste en verrugas virales, verrugas, verrugas de agua (*molluscum contagiosum*), callos y callosidades, e hiperpigmentación de la piel: manchas de la edad, lentigo solar, seniallentigo, acné, keratosis pilaris, keratosis actínica, úlceras en la boca (úlceras bucales), herpes labial, uñas encarnadas, onicomicosis y xantelasma del párpado.

### Sumario de la invención

20 La piel es un órgano vivo formado por millones de células. Cada día, miles de células mueren, se caen y son reemplazadas por nuevas células desde abajo. Desafortunadamente, a medida que envejecemos, este proceso se vuelve más lento y más aleatorio, lo que hace que la piel no pueda mudar anomalías y lesiones pequeñas, como manchas oscuras y daños causados por el sol.

25 Un lentigo solar (plural, lentígenes solares), también conocido como pecas inducidas por el sol o lentigo senil, hiperpigmentación, mancha de la edad, mancha marrón, mancha del hígado y mancha negra, es una lesión oscura asociada con el envejecimiento y la exposición al sol o a luz ultravioleta artificial (UV). Los lentígenes solares se producen principalmente en las partes del cuerpo expuestas al sol, como la cara, cuello, escote, parte superior de la espalda, brazos, manos y pies. Su color varía de marrón claro a marrón oscuro, no es doloroso, generalmente de color uniforme, tiene un borde liso y permanece estable en apariencia. Los lentígenes solares pueden ser únicos o múltiples. Aunque los lentígenes solares ocurren con mayor frecuencia en adultos mayores, en particular en aquellos que se quemaron con el sol fácilmente y no se broncean, también pueden ocurrir en niños.

30 Se conocen diversas composiciones (tópicas) para el tratamiento de manchas marrones. Muchas de estas composiciones no tienen o solo tienen un efecto moderado y/o tienen efectos secundarios no deseados. Además, muchas de esas composiciones incluyen una cantidad significativa de componentes activos no naturales, que pueden ser menos deseables para la persona que usa las composiciones. Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar una composición alternativa, especialmente una composición más eficaz y mejorada. Un objeto adicional de la invención es proporcionar un kit alternativo que comprenda (recipientes que comprenden) dicha composición, para el tratamiento de la hiperpigmentación de la piel.

40 Para un tratamiento duradero de las manchas marrones, parece deseable que después de la eliminación y/o el tratamiento de la mancha marrón, la piel esté reforzada y protegida de la radiación UV dañina. La presente invención combina esta restricción plural en un kit dermatológico que tiene múltiples funcionalidades. Para este fin, la invención proporciona dos composiciones (dermatológicas). Se proporciona una primera composición especialmente por su funcionalidad de descamación. Cuando se utiliza en una mancha marrón, las propiedades exfoliantes de la composición se aprovechan para tratar y eliminar constantemente la mancha marrón. Después de la aplicación de la primera composición, se proporciona la segunda composición dermatológica a la mancha marrón que se está tratando con la primera composición, para apoyar el proceso de descamación, para estimular la renovación celular natural en la piel y para proteger la piel sensible de la radiación UV dañina.

50 Se encontró que el material de la flor o cáliz de *Hibiscus sabdariffa* tiene propiedades ventajosas, como una o más de propiedades antioxidantes (y por lo tanto pueden proteger a las células contra los daños del ADN), propiedades antibacterianas y propiedades de descamación. Especialmente el ácido de *Hibiscus sabdariffa* tiene propiedades exfoliantes suaves pero eficientes y estimula la renovación de la piel. Por lo tanto, los ácidos de *Hibiscus sabdariffa*, especialmente el ácido de hibisco, se ajustan a la primera composición, así como a la segunda composición. Mientras que los ácidos de hibisco pueden tener apoyo de un segundo agente exfoliante como el ácido tricloroacético en la primera composición, se puede aplicar como agente exfoliante único en la segunda composición para inducir una acción de descamación menos severa pero prolongada. Además, sorprendentemente, parece que una combinación de ácido tricloroacético y ácido de hibisco tiene ventajas en el tratamiento de manchas marrones.

55 Se descubrió, además, sorprendentemente, que el material de origen de *Mauritia flexuosa* es capaz de filtrar y absorber los rayos UV del sol y proporciona propiedades calmantes naturales a la piel. Por lo tanto, el material de

origen de *Mauritia flexuosa* es el más apropiado para la segunda composición para proteger de la radiación UV la piel tratada y para apoyar el proceso de curación.

- 5 Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona un kit (dermatológico) (en la presente memoria indicado también como "kit") que comprende un primer recipiente que comprende una primera composición (dermatológica) y un segundo recipiente que comprende una segunda composición (dermatológica) (diferente de la primera composición), en la que la primera composición comprende ácido tricloroacético (TCA) y otro ácido orgánico, especialmente en el que la primera composición comprende ácido tricloroacético y un ácido de hibisco, y en la que la segunda composición también comprende un ácido de hibisco y además un material de origen de *Mauritia flexuosa*.  
 10 Especialmente, la invención proporciona un kit (dermatológico) que comprende un primer recipiente que comprende una primera composición y un segundo recipiente que comprende una segunda composición, diferente de la primera composición, en el que la primera composición comprende ácido tricloroacético y un ácido de hibisco, en el que la segunda composición comprende un material de origen de *Mauritia flexuosa* y un ácido de hibisco, y en el que la segunda composición tiene especialmente un factor de protección solar (SPF) de al menos 15, tal como al menos 20, incluso más al menos 25, tal como al menos 30, aún más al menos 50.
- 15 La aplicación subsiguiente de la primera composición y la segunda sorprendentemente parece proporcionar un efecto mucho mejor que la primera composición sola, o la segunda composición sola o la primera composición y un filtro UV de última generación (material filtrante de UV, como un bronceador).

20 En otro aspecto adicional, la invención también proporciona dicho kit (dermatológico), especialmente para uso en el tratamiento y/o prevención de una hiperpigmentación de la piel inducida por el sol, especialmente manchas marrones (lentigo solar), en el que la primera composición se usa especialmente para eliminar y/o atenuar la hiperpigmentación y en el que la segunda composición se utiliza especialmente para eliminar y/o atenuar la hiperpigmentación y para prevenir el nuevo desarrollo de la hiperpigmentación.

25 En otro aspecto adicional, la invención también proporciona dicho kit, especialmente para uso en la prevención de una hiperpigmentación de la piel inducida por el sol, especialmente manchas marrones, en el que la segunda composición se usa para proteger la piel de la radiación UV-A y UV-B. Por lo tanto, el kit puede ser utilizado para un tratamiento médico y/o cosmético.

30 Por lo tanto, la invención también proporciona un kit (dermatológico) tal como se define en la presente memoria, para uso en un procedimiento para el tratamiento de una mancha marrón, comprendiendo el procedimiento: (i) proporcionar la primera composición sobre la mancha marrón (y permitir que la primera composición se seque); (ii) proporcionar la segunda composición a la mancha marrón (cubriendo la primera composición seca); y (iii) repetir la etapa (ii) (permitiendo que la primera composición exfolie la piel).

35 En otro aspecto, la invención también proporciona las composiciones respectivas per se. En otro aspecto adicional, la invención también proporciona tales composiciones contenidas por aplicadores, respectivamente. Por lo tanto, la invención también proporciona un dispositivo aplicador que comprende la primera composición o la segunda composición como se define en la presente memoria. La invención también proporciona un recipiente que comprende la primera composición o la segunda composición como se define en la presente memoria.

#### Descripción detallada de las realizaciones

40 En la presente memoria, el término "ácido de hibisco" indica especialmente que un ácido presente de forma natural en una especie de *Hibiscus* y/o su compuesto o compuestos derivados, presentes de forma natural, está comprendido especialmente del éster del ácido y la sal del ácido. El término "ácido de hibisco" puede referirse a un compuesto ácido presente de manera natural en cualquier parte de una especie de *Hibiscus*, como hojas, raíces, ramas. También puede referirse a un compuesto ácido presente de manera natural en la flor o cáliz de una especie de *Hibiscus*.

45 Especialmente el "ácido de hibisco", se puede extraer de la flor de la especie *Hibiscus*. Como se indica a continuación, el "ácido de hibisco" puede estar especialmente presente en la flor o el cáliz de *Hibiscus sabdariffa*. Especialmente "ácido de hibisco" puede referirse a (+) ácido hidroxicítrico y/o (+) lactona de ácido hidroxicítrico (lactona de ácido 2S,3R-dihidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico). Por lo tanto, en una realización, el ácido de hibisco comprende ácido (+) ácido hidroxicítrico y/o (+) lactona de ácido hidroxicítrico (lactona de ácido 2S,3R-dihidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico).

50 El término "kit" puede referirse especialmente a una combinación de dos o más componentes separados, es decir, en la presente memoria especialmente las composiciones, proporcionando el efecto deseado colectivamente, aunque la aplicación de los componentes se puede realizar posteriormente. El kit comprende al menos dos recipientes, cada uno de los cuales comprende una de las dos composiciones (dermatológicas). El kit, sin embargo, no se limita a dos recipientes y dos composiciones. El kit, por ejemplo, también puede comprender uno o más dispositivos aplicadores, o aplicadores. Un aplicador (dispositivo) es especialmente un dispositivo configurado para sostener uno de los recipientes que contienen la composición o composiciones como se describe en la presente memoria y además está especialmente configurado para liberar parte de la composición ante una acción del usuario, como un barrido o presión de una parte de acceso a la composición del dispositivo aplicador a la piel, o aplicando

55

por aspersión la composición con un dispositivo aplicador de aspersión. En una realización adicional, el aplicador comprende el recipiente.

Además, el aplicador puede comprender el recipiente y un elemento de aplicación tal como la punta de un lápiz, una unidad de aspersión, etc. El elemento de aplicación, es decir, un elemento con el que se puede aplicar la composición a la piel, está conectado funcionalmente con el recipiente.

Además, si se proporciona más de un aplicador en el kit, estos aplicadores pueden ser iguales o diferentes para las dos composiciones diferentes. También se pueden incluir diferentes aplicadores para la misma composición, lo que permite aplicar la composición en diferentes ubicaciones en un cuerpo. Especialmente, el aplicador puede comprender un lápiz ("lápiz aplicador"). Especialmente el aplicador que comprende la primera composición comprende un lápiz, y especialmente la primera composición contenida por el aplicador comprende un gel.

El aplicador y el recipiente respectivos pueden configurarse para conectarse de manera desmontable. De esta manera, cuando un recipiente está vacío, un nuevo recipiente puede conectarse funcionalmente al aplicador. Cabe notar que el kit puede incluir opcionalmente un único aplicador, por ejemplo, sólo para la primera composición. La segunda composición puede estar contenida en el recipiente y puede ser recuperada del mismo (por ejemplo, un recipiente con una crema).

En la presente memoria, el término "dermatológico" y términos similares se relacionan especialmente con la piel. Una composición dermatológica es una composición adecuada para ser aplicada a la piel. Este término es conocido por la persona experta en la técnica. La composición (dermatológica) en la presente memoria se puede aplicar especialmente para (uso en) el tratamiento y/o prevención de la hiperpigmentación inducida por el sol. La composición (dermatológica) en la presente memoria también por lo tanto, puede usarse en un tratamiento profiláctico.

En una realización preferida, la primera composición solo se aplica una o dos veces en la mancha marrón, mientras que la segunda composición se aplica al menos una vez al día durante un período prolongado, tal como semanas, un mes o incluso más de un mes. En una realización específica, por lo tanto, puede ser deseable tener al menos un recipiente que comprenda la primera composición dermatológica y uno o más, especialmente al menos dos, recipientes que comprenden la segunda composición dermatológica.

Por lo tanto, la invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de una mancha marrón de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo el procedimiento: (i) proporcionar la primera composición sobre la mancha marrón (y permitir que la primera composición se seque); (ii) proporcionar la segunda composición a la mancha marrón (cubriendo la primera composición seca); (iii) repetir la etapa (ii) (y permitir que la primera composición exfolie la piel), en el que en una realización específica adicional, la primera composición se proporciona en un primer día, y en la que posteriormente se proporciona la segunda composición diariamente durante al menos dos semanas. Opcionalmente, la primera composición se puede aplicar un par de días, y la segunda composición se aplica un par de semanas. En una realización, durante un período corto, tal como un día o unos pocos días, ambas composiciones se aplican, aunque en general cuando se aplican el mismo día, primero se aplica la primera composición y después (después del secado) se aplica la segunda composición. Especialmente, el número de días en que se aplica la primera composición será sustancialmente más corto que el número de días en que se aplica la segunda composición, como 2 veces, incluso más especialmente 5 veces, y aún más especialmente 10 veces más corto. Los ejemplos son 1 día la primera composición y un mes la segunda composición, o dos días la primera composición, y la segunda composición un mes o dos meses. Cabe notar que la primera composición se aplicará en general no más de 5 veces, como no más de tres veces al día, como solo una vez al día (como en una realización solo una vez). Lo mismo se puede aplicar para la segunda composición.

Opcionalmente, el procedimiento comprende lavar la mancha marrón (y/o el área tratada) con agua y, opcionalmente, un limpiador (antes, después o entre pasos sucesivos del procedimiento). Especialmente, el procedimiento puede comprender lavar el área/mancha marrón (tratada) después de proporcionar la primera composición a la mancha marrón y permitir que la primera composición se seque y/o exfolie la piel y (la etapa de) proporcionar la segunda composición a la mancha marrón (tratada por la primera composición). Por lo tanto, en una realización, el procedimiento comprende: (i) proporcionar la primera composición sobre la mancha marrón, y opcionalmente (después de permitir que la primera composición trate la mancha marrón) lavar (con agua) el área que se está tratando con la primera composición; (ii) proporcionar la segunda composición a la mancha marrón (que cubre al menos parcialmente el área tratada con la primera composición (y opcionalmente lavada)); (iii) repetir la etapa (ii) (y permitir que la primera composición y/o la segunda composición exfolien la piel), en la que en una realización específica adicional la primera composición se proporciona en un primer día, y en la que posteriormente se proporciona la segunda composición diariamente durante al menos dos semanas.

En una realización adicional, la primera composición se proporciona a la mancha marrón en cinco días consecutivos. Especialmente, se permite que la primera composición se absorba en la piel durante un período de tiempo determinado (y trate la piel), como a un máximo de 10 minutos, como a 5 minutos. Después del tiempo determinado, el área tratada (por la primera composición) se puede lavar con agua. Después de tratar la mancha marrón con la primera composición, especialmente después de lavar el área tratada, la segunda composición se proporciona al

área tratada. Especialmente, el área tratada se proporciona (diariamente) con la segunda composición durante al menos 30 días consecutivos.

- La realización de un aplicador puede depender de las características de la composición o composiciones. Por ejemplo, para una composición acuosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 1 mPas, se puede usar un aplicador por aspersión, mientras que otra realización del aplicador será más apropiada para una composición que tenga una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1.000-250.000 Pas. En una realización, el kit comprende un aplicador de lápiz (en la presente memoria también se indica como "lápiz aplicador") para contener el primer recipiente que comprende la primera composición. La primera composición puede ser en una realización una composición tópica, tal como una crema, una espuma, un gel, una loción y un ungüento. En una realización específica, la primera composición comprende un gel. Además, el kit comprende un aplicador por aspersión para el segundo recipiente y el segundo recipiente comprende la segunda composición que está en un estado acuoso. En otra realización, la primera composición comprende un gel y el aplicador que comprende la primera composición comprende un lápiz aplicador. Además, el kit comprende un aplicador que comprende la segunda composición, especialmente que comprende una crema.
- En otra realización más, el dispositivo aplicador por aspersión puede incluir un pulverizador de aerosol en polvo (dispositivo aplicador). Otros dispositivos aplicadores pueden incluir un aplicador de bola, una espátula, un aplicador por aspersión que incluye una máscara, un lápiz aplicador, etc. También pueden ser posibles otras opciones, como una pasta o polvo. El dispositivo de lápiz aplicador puede ser especialmente un lápiz puntual (dispositivo aplicador). Además, la composición puede incluirse en un tubo. Por lo tanto, también se proporciona un tubo que incluye la composición como se describe en la presente memoria.

La primera y la segunda composiciones pueden estar disponibles en forma de, por ejemplo, un líquido, una espuma, una crema, una pasta, un polvo, etc. Por lo tanto, especialmente las composiciones son composiciones tópicas, tales como una crema, una espuma, un gel, una loción y un ungüento, etc. Las composiciones se pueden aplicar en diferentes maneras, como por ejemplo como por aspersión, como crema, como barra, como lápiz, etc. Además, una de las composiciones también puede estar disponible como recubrimiento o material impregnado en o sobre un vendaje, un parche, un emplasto, como un vendaje adhesivo, o un apósito de una herida, etc.

Por lo tanto, en una realización, la primera composición comprende un líquido o gel y/o la segunda composición comprende una loción, una crema, un ungüento, una espuma, una pasta o un gel. En una realización específica, la primera composición comprende un gel. Además, el kit dermatológico puede comprender un primer aplicador que comprende la primera composición, o que comprende un segundo aplicador que comprende la segunda composición, o que comprende tanto el primer aplicador que comprende la primera composición como el segundo aplicador que comprende la segunda composición. Especialmente, el primer aplicador comprende un pulverizador o un lápiz aplicador.

Preferiblemente, la viscosidad de la primera al igual que la viscosidad de la segunda composición es de al menos 1 mPas a 25 °C, preferiblemente de al menos 3.000 mPas. Tales composiciones tienen un efecto adherente significativo sobre la piel, permitiendo un tratamiento muy local, como el tratamiento de manchas marrones. Las composiciones con viscosidades de hasta 60.000 mPas se consideran útiles. Las composiciones con viscosidades superiores a 100.000 se consideran difíciles de manejar.

En una realización, la segunda composición es un líquido que se puede aplicar por aspersión, que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1-2.000 mPas. La aspersión es una forma rápida y fácil de aplicar la composición a la superficie de la piel con un aplicador por aspersión. En otra realización, la viscosidad de la segunda composición está en el intervalo de aproximadamente 5.000 mPas-60.000 mPas, y la segunda composición es preferiblemente una composición de gel y se aplica a la piel con una espátula. La composición de gel es relativamente fácil de aplicar, ya sea manualmente o mediante un dispositivo aplicador adecuado y comprende un efecto de adherencia relativamente grande.

Preferiblemente, la viscosidad de la primera composición y la viscosidad de la segunda composición están en el intervalo de 450 mPas a 10.000 mPas a 25 °C, más preferiblemente las viscosidades están en el intervalo de 5.000 a 10.000 mPas a 25 °C. Dicha composición muestra un efecto de adherencia suficiente a la piel, a la vez que es relativamente fácil de aplicar y procesar.

En una realización, la primera composición y la segunda composición del kit (dermatológico) comprenden cada uno, uno o más compuestos fenólicos, uno o más compuestos de polifenol de tipo flavonoide, uno o más compuestos de ácido orgánico, y uno o más compuestos de vitamina y/o provitamina. Por lo tanto, especialmente la primera composición y la segunda composición comprenden cada una independientemente un compuesto fenólico, un compuesto de polifenol de tipo flavonoide, un ácido orgánico y uno o más de una vitamina y provitamina.

Diferentes compuestos naturales pueden estar presentes en la composición. En una realización, la primera y la segunda composiciones pueden comprender ácido protocatéquico y/o eugenol, antocianinas, antocianidinas o un glucósido de quercetina. La primera y la segunda composiciones pueden comprender además ácidos orgánicos como ácido maleico, ácido cítrico, ácido oxálico, (+)- ácido tartárico y vitaminas como ácido ascórbico, riboflavina,

pirofosfato de tiamina o la provitamina betacaroteno. Por lo tanto, en una realización específica, el compuesto fenólico se selecciona del grupo que consiste en ácido protocatéuico y eugenol, el polifenol de tipo flavonoide se selecciona del grupo que consiste en antocianinas, antocianidinas y un glucósido de quercetina, el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido maleico, ácido cítrico, ácido oxálico, (+)- ácido tartárico y uno o más de una vitamina y provitamina se seleccionan del grupo que consiste en ácido ascórbico, riboflavina, pirofosfato de tiamina y betacaroteno. Cabe notar que algunos de los ácidos mencionados anteriormente pueden ser proporcionados por el extracto de Hibiscus sabdariffa (flor).

Dado que la apariencia y el tratamiento de la piel son importantes para muchas personas, se puede desear, especialmente, utilizar compuestos de productos completamente naturales en la primera y la segunda composiciones. Para este fin, el extracto de Hibiscus sabdariffa se usa preferiblemente como un ingrediente base activo en la primera y la segunda composiciones.

Por lo tanto, en una realización preferida, la primera composición y la segunda composición en el kit dermatológico comprenden cada una independientemente uno o más de, pero especialmente, todo el grupo (a) ácido de hibisco (es decir, (+) ácido hidroxicítrico y/o (+) lactona de ácido hidroxicítrico (lactona de ácido 2S,3R-dihidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico)), (b) ácido protocatéuico, (c) eugenol, (d) cianuración-3-sambubiósido, (e) cianuración-3-glucósido, (f) delfinidina-3-sambubiósido, (g) delfinidina-3-glucósido, (h) cianina, (i) malvina, (j) delfinidina, (k) quercetina-3-O-rutinósido, (l) ácido maleico, (m) ácido cítrico, (n) ácido oxálico, (o) (+)- ácido tartárico, (p) ácido ascórbico, (q) riboflavina, (r) pirofosfato de tiamina y (s) betacaroteno. Los términos "un ácido de hibisco" o "ácidos de hibisco" se refieren especialmente a uno o más o una pluralidad, respectivamente, de ácidos orgánicos que pueden extraerse de Hibiscus sabdariffa. El término "ácido de hibisco" puede referirse especialmente al ácido hidroxicítrico y/o lactona de este.

En la presente memoria, el término "independientemente" indica especialmente que esto puede aplicarse a la primera composición, pero no a la segunda composición, o puede aplicarse a la segunda composición, pero no a la primera composición, o puede aplicarse a ambas composiciones.

La segunda composición (dermatológica) se proporciona especialmente para la mancha marrón que se está tratando con la primera composición para apoyar el proceso de descamación, para estimular la renovación natural de las células en la piel y para proteger la piel sensible de la radiación UV dañina. Especialmente la segunda composición se proporciona para estimular el proceso de exfoliación. Especialmente, la segunda composición también proporciona propiedades hidratantes. El aceite de burití es el aceite extraído de la fruta Mauritia flexuosa, especialmente de la pulpa de la fruta Mauritia flexuosa. El aceite botánico contiene concentraciones relativamente altas de ácido oleico, tocoferoles y carotenoides, especialmente betacaroteno, y se puede usar para tratar quemaduras debido a sus cualidades calmantes. El aceite proporciona una protección solar natural y puede filtrar y absorber los rayos UV del sol.

Por lo tanto, en una realización, la segunda composición del kit (dermatológico) comprende al menos uno o más de, pero especialmente, todo el grupo de ácido oleico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido linoleico, carotenoides, especialmente betacaroteno, un tocoferol, un polifenol y un fitosterol.

Especialmente, en una realización, el kit (dermatológico) comprendía la primera composición y la segunda composición comprende un extracto de Hibiscus sabdariffa, especialmente un extracto de flor de Hibiscus sabdariffa y la segunda composición comprende además el aceite extraído de Mauritia flexuosa, especialmente de la fruta Mauritia flexuosa. Por lo tanto, la primera composición y la segunda composición comprenden cada una independientemente un extracto de flor de Hibiscus sabdariffa y en la que la segunda composición comprende un extracto de fruta Mauritia flexuosa, especialmente un aceite la fruta de Mauritia flexuosa.

En una realización específica, la primera composición tiene una concentración de extracto de flor de Hibiscus sabdariffa, definida como proporción en peso con respecto al peso total de la primera composición, en la que la segunda composición tiene una concentración de extracto de flor de Hibiscus sabdariffa, definida como proporción en peso con respecto al peso total de la segunda composición, con proporciones de peso en el intervalo de 4:1-1:4. Por lo tanto, asumiendo que 100 gramos de la primera composición comprenden 1 gramo de extracto de flor de Hibiscus sabdariffa y 100 gramos de la segunda composición que comprende 0,5 gramos de extracto de flor de Hibiscus sabdariffa, entonces la proporción (en el kit) es de 1:2.

Los extractos se pueden obtener de diferentes formas. En una realización específica, la extracción (procedimiento) para proporcionar los extractos, ya sea el extracto de Hibiscus sabdariffa o el extracto de Mauritia flexuosa, se puede obtener mediante un procedimiento que comprende una extracción de agua-alcohol. El alcohol puede comprender uno o más de un alcohol C1-4, especialmente al menos etanol.

En otra realización adicional, la primera composición tiene una concentración de ácido de hibisco, definida como proporción en peso con respecto al peso total de la primera composición, en la que la segunda composición tiene una concentración de ácido de hibisco, definida como proporción en peso con respecto al peso total de la segunda composición, con proporciones de peso en el intervalo de 4:1-1:4. Anteriormente, se proporcionan las proporciones

de la contribución del extracto; en la presente memoria se dan las proporciones del ácido de hibisco en las composiciones.

5 En una realización específica, la primera composición tiene una concentración de ácido tricloroacético seleccionada del intervalo de 1-20 % en peso, tal como 5-15 % en peso y una concentración de ácido de hibisco seleccionada dentro del intervalo de 0,02-15 % en peso, tal como 0,05-12 % en peso, como especialmente 0,5-10 % en peso, como 0,5-5 % en peso, tal como al menos 0,75 % en peso con respecto al peso total de la primera composición, y el pH es especialmente en el intervalo de igual o menor que 2, tal como igual o menor que 1, como 0,5-1. Tal composición puede ser más efectiva. Cabe notar que otros componentes pueden estar comprendidos por la primera composición (ver también a continuación).

10 En otra realización específica adicional, la segunda composición comprende además un filtro UV seleccionado del grupo que consiste en metoxicinamato de etilhexilo, salicilato de etilhexilo, dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato y metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, en el que en la segunda composición se selecciona una concentración de aceite que se extrae de la fruta de *Mauritia flexuosa* en el intervalo de 0,2-10 % en peso, tal como especialmente 1-3 % en peso, se selecciona una concentración de ácido de hibisco en el intervalo de 0,02-15 % en peso, tal como 0,05-12 % en peso, como especialmente 0,5-10 % en peso, como 0,5-5 % en peso, como al menos 0,75 % en peso, y una concentración de tocoferol está en el intervalo de 0,05-10 % en peso, tal como especialmente 0,1-4 % en peso con respecto al peso total de la primera composición, y en el que especialmente el factor de protección solar de la segunda composición es al menos 20, tal como al menos. Especialmente, la segunda composición tiene un pH en el intervalo de 3-6, tal como especialmente 4-5.

20 La concentración de ácido de hibisco indicada anteriormente se relaciona con la cantidad total de ácidos orgánicos (que pueden estar disponibles en un extracto de *Hibiscus sabdariffa*) que se encuentran en una realización seleccionada del grupo que consiste en (a) ácido hidroxicítrico y/o lactona de ácido hidroxicítrico, (b) ácido garcina, (c) ácido pirúvico, (d) ácido tartárico, (e) ácido salicílico, (f) ácido fumárico, (g) ácido cítrico, (h) ácido málico, (i) ácido fórmico, (j) ácido láctico, (k) ácido glicólico, (l) ácido ascórbico y (m) ácido acético. Como se indicó anteriormente, la primera y segunda composiciones, especialmente al menos, comprenden (+) ácido hidroxicítrico (HCA) y/o (+) lactona de ácido hidroxicítrico (lactona de ácido 2S,3R-dihidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico). En una realización específica, el ácido de hibisco comprende uno o más de (-) HCA y (+) HCA. El contenido de HCA (incluida la lactona) parece ser del orden del 70 % de todos los ácidos orgánicos en el extracto de *Hibiscus sabdariffa*.

30 Además, alternativa o adicionalmente al extracto de *Hibiscus sabdariffa* se puede aplicar un extracto de *Garcinia cambogia*. También se pueden usar opcionalmente otros extractos equivalentes (como alternativa o como aditivo). Por lo tanto, la invención también proporciona un kit (dermatológico) que comprende un primer recipiente que comprende una primera composición (dermatológica) y un segundo recipiente que comprende una segunda composición (dermatológica) (diferente de la primera composición), en el que la primera composición comprende ácido tricloroacético (TCA) y un ácido orgánico de un extracto de *Garcinia cambogia*, especialmente en el que la primera composición comprende ácido tricloroacético y un extracto de *Garcinia cambogia*, y en el que la segunda composición también comprende un ácido orgánico de un extracto de *Garcinia cambogia*, especialmente dicho extracto, y además un material de origen de *Mauritia flexuosa*. Aún más especialmente, la invención proporciona un kit (dermatológico) que comprende un primer recipiente que comprende una primera composición y un segundo recipiente que comprende una segunda composición, diferente de la primera composición, en el que la primera composición comprende ácido tricloroacético y un ácido orgánico de un extracto de *Garcinia cambogia* (o tal extracto), en el que la segunda composición comprende un material de origen de *Mauritia flexuosa* y un ácido orgánico de un extracto de *Garcinia cambogia* (o dicho extracto), y en el que la segunda composición tiene especialmente un factor de protección solar (SPF) de al menos 15, tal como al menos 20, incluso más al menos 25, tal como al menos 30, incluso más al menos 50. En la presente memoria, la invención se describe especialmente en relación con el ácido de hibisco. La invención se describe especialmente en la presente memoria en relación con el kit con ácido de hibisco; las realizaciones descritas en relación con esto también pueden ser aplicables a un ácido orgánico a partir de un extracto de *Garcinia cambogia* (o tal extracto).

El término factor de protección solar (SPF) es conocido en la técnica. Especialmente, el factor de protección solar se determina de acuerdo con la norma ISO 24444:2010.

50 Además, las composiciones descritas en la presente memoria, especialmente las composiciones (dermatológicas) que comprenden extracto de flor de *Hibiscus sabdariffa* y/o aceite de Burití, pueden incluir otros ingredientes, no originarios de la fruta de *Hibiscus sabdariffa* y/o *Mauritia flexuosa*.

60 Por ejemplo, la composición (primera y/o segunda, especialmente al menos la segunda) puede incluir además uno o más excipientes. Un excipiente es especialmente una sustancia inactiva formulada junto con el ingrediente o ingredientes activos de un producto o medicamento, con el propósito de abultar fórmulas que contengan tal ingrediente o ingredientes activos. Los excipientes también pueden indicarse, por ejemplo, como agentes de relleno o diluyente. Los excipientes pueden, por ejemplo, incluir uno o más de los aglomerantes, recubrimientos, desintegrantes, agentes de relleno, sabores, colorantes, lubricantes, deslizantes, sorbentes, conservantes, edulcorantes, etc. La composición puede comprender (también) pentilenglicol. El pentilenglicol se utiliza como agente hidratante. Es un líquido incoloro, de muy bajo olor, que es soluble en agua y en aceite. Debido a sus

propiedades moleculares únicas, que incluyen un patrón de distribución de carga bien separado, el pentilenglicol realiza su actividad hidratante mucho mejor que los productos químicos comparables, es decir, el propilenglicol.

5 La composición (primera y/o segunda, especialmente al menos la segunda) puede, además, por ejemplo, comprender glicerina. La glicerina (o glicerol) es un compuesto de poliol. Es un líquido incoloro, inodoro y viscoso que se usa ampliamente en formulaciones farmacéuticas. El glicerol tiene tres grupos hidroxilo que son responsables de su solubilidad en agua y su naturaleza higroscópica. El elemento principal glicerol es fundamental para todos los lípidos conocidos como triglicéridos. El glicerol es de sabor dulce y de baja toxicidad. El glicerol se usa (en preparaciones médicas y farmacéuticas y de cuidado personal), principalmente como un medio para mejorar la suavidad, proporcionar lubricación y como humectante.

10 La composición (primera y/o segunda, especialmente al menos la segunda) puede, por ejemplo, comprender Pemulen®. La composición puede, además, por ejemplo, comprender uno o más de óxido de zinc, mentol, bisalol, parafina, lauril-9, pentilenglicol, diestearato de poligliceril-3 metilglucosa y ácido cítrico. Pemulen® es un emulsionante polimérico que tiene la capacidad de absorber aceite y agua, formando una emulsión muy estable de aceite en agua. El óxido de zinc es un pigmento blanco opaco que previene el crecimiento bacteriano y ofrece protección UV. El mentol puede proporcionar un efecto de enfriamiento, que desvía la atención de la picazón. Debido al efecto de enfriamiento, la composición, como cuando se usa por aspersión, también puede ser efectiva para aliviar el efecto de picazón. El bisalol se puede usar como agente acondicionador con propiedades calmantes y antiirritantes, acelerando la cicatrización de heridas. Lauril-9 es un emulsionante con propiedades antipicazón y se puede usar parafina líquida como lubricante; ambos ingredientes calman, suavizan y protegen la piel. El pentilenglicol es un humectante que facilita el proceso de curación natural. El diestearato de poligliceril-3-metilglucosa se puede usar como un emulsionante que forma emulsiones estables con todos los aceites y grasas comunes. El ácido cítrico es un conservante natural y se usa para bajar el pH.

25 La segunda composición puede comprender además uno o más de, especialmente todos los seleccionados del grupo de metoxicinamato de etilhexilo, salicilato de etilhexilo, dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato y metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol. Todos estos compuestos ofrecen protección UV y especialmente pueden estar comprendidos en la segunda composición.

30 Por lo tanto, parece proporcionar los mejores resultados en términos de eficiencia de tratamiento cuando la primera composición comprende agua, el material de origen de Hibiscus sabdariffa, tal como el ácido de hibisco o un extracto de Hibiscus sabdariffa (que comprende ácido de hibisco), ácido tricloroacético y opcionalmente un material gelificante tal como una goma, especialmente goma xantana. La goma xantana puede mejorar la aplicación a la piel. Por lo tanto, también parece proporcionar los mejores resultados en términos de eficiencia de tratamiento cuando la segunda composición comprende (i) uno o más de agente quelante y un agente gelificante, especialmente al menos un agente gelificante, (ii) un humectante y un estabilizador, especialmente al menos un humectante, (iii) uno o más de agua y un agente calmante, especialmente al menos agua, (iv) un filtro UV, (v) uno o más de un emulsionante de aceite en agua y un emoliente, especialmente al menos un emulsionante de aceite en agua (O/W), (vi) el material de origen de Mauritia flexuosa y el material de origen de Hibiscus sabdariffa, especialmente al menos uno o más aceites que se sabe se encuentran en Mauritia flexuosa y ácido de hibisco, y (vii) opcionalmente uno o más de otros componentes, como por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en un conservante, una fragancia y un ajustador de pH.

40 En la presente memoria, el kit se explica especialmente con referencia a dicho kit que comprende ambas composiciones, es decir, al menos dos recipientes, cada uno de los cuales comprende una de las composiciones. Sin embargo, el kit también puede incluir uno o más recipientes con una o más composiciones respectivamente. Por ejemplo, un tercer recipiente puede comprender sustancialmente la misma composición que el segundo recipiente, pero sin incluir el ácido de hibisco.

45 El kit puede incluir además un manual. El manual puede incluir, entre otras cosas, información sobre cómo aplicar la primera composición. El manual puede incluir, entre otras cosas, información sobre cómo aplicar la segunda composición. Cuando se incluyen uno o más aplicadores en el kit, el manual también puede incluir información sobre cómo aplicar uno o más aplicadores. En otro aspecto adicional, la invención también proporciona un kit (dermatológico) que comprende el primer recipiente con la primera composición o el segundo recipiente con la segunda composición, y opcionalmente un manual que incluye información sobre cómo aplicar la primera composición o la segunda composición, respectivamente.

55 Por lo tanto, en una realización, la invención también proporciona un kit (dermatológico) que comprende una (segunda) composición que comprende un material de origen de Mauritia flexuosa y un ácido de hibisco, en el que la segunda composición tiene especialmente un factor de protección solar (SPF) de al menos 15. Dicho kit también puede incluir opcionalmente un manual (para el uso de la composición). Por lo tanto, la invención también proporciona en una realización una (segunda) composición que comprende un material de origen de Mauritia flexuosa y un ácido de hibisco, en el que la segunda composición tiene especialmente un factor de protección solar (SPF) de al menos 15, tal como al menos 30.

El material de origen de *Mauritia flexuosa* puede en una realización al menos comprender uno o más de, pero especialmente, todo el grupo de ácido oleico, ácido palmítico, ácido palmítoleico, ácido esteárico, ácido linoleico, carotenoides, especialmente betacaroteno, tocoferol, un polifenol, y un fitosterol. En otra realización más, el material de origen de *Mauritia flexuosa* comprende un extracto de *Mauritia flexuosa*.

5 La primera composición y la segunda composición difieren. La diferencia puede estar especialmente en la composición de los ingredientes, es decir, diferentes componentes y/o los mismos componentes, pero diferentes contribuciones relativas (pesos relativos a las composiciones respectivas). Alternativa o adicionalmente, la primera composición y la segunda composición difieren (también) con respecto a la viscosidad, con especialmente la segunda composición que tiene una viscosidad más alta que la primera composición.

10 En un aspecto adicional de la invención proporcionar un kit (dermatológico) para tratar y/o prevenir la hiperpigmentación inducida por UV (sol). En una realización específica, el kit (dermatológico) de acuerdo con la presente invención se proporciona para uso en el tratamiento y/o prevención de una hiperpigmentación de la piel inducida por el sol, especialmente manchas marrones (lentigo solar), en el que la primera composición se usa para eliminar y/o atenuar la hiperpigmentación y la segunda composición se usa para eliminar y/o atenuar la  
15 hiperpigmentación y para prevenir el desarrollo recurrente de la hiperpigmentación.

Se encontró sorprendentemente que la aplicación de la primera composición para iniciar la descamación de la piel, incluida la mancha marrón, y en una segunda etapa, la aplicación de la segunda composición de tratamiento para un tratamiento posterior, curar y proteger la piel de la radiación solar y prevenir la reaparición de la mancha marrón, conduce a obtener mejores resultados que utilizar una leche solar estándar con el mismo factor de protección solar  
20 en la segunda etapa en lugar de aplicar la segunda composición. Especialmente el proceso de curación es apoyado por la segunda composición, mientras que la segunda composición evita la reaparición de la mancha marrón.

Especialmente la segunda composición puede comprender una crema. Por lo tanto, la invención también proporciona una crema que comprende una segunda composición, en la que la segunda composición comprende un material de origen de *Mauritia flexuosa* y un ácido de hibisco, y en el que la segunda composición tiene un factor de protección solar (SPF) de al menos 15, tal como al menos 30, como al menos 50. Especialmente, dicha crema se  
25 puede proporcionar en una mancha marrón tratada con la primera composición, especialmente para apoyar el proceso de exfoliación, y especialmente para estimular la regeneración de la piel. Dicha crema puede proporcionar además protección UV y propiedades hidratantes. Especialmente, el material de *Mauritia flexuosa* puede proporcionar propiedades calmantes a la piel.

30 En una realización del tratamiento, se proporciona un dispositivo de lápiz aplicador con una primera composición tópica. La punta húmeda del lápiz aplicador se aplica con suavidad y precisión contra la mancha marrón. Después de la aplicación, la mancha húmeda se deja secar durante 5 minutos para formar una capa seca, especialmente en la que la primera composición se deja penetrar (al menos parcialmente) en la piel (la mancha marrón). A continuación, la piel se enjuaga con agua fría y se deja secar. A continuación, se aplica la segunda composición al  
35 área tratada. En un período de al menos 30 días después de la aplicación de la primera composición, la descamación toma lugar gradualmente. Durante este período, la segunda composición se aplica al menos una vez al día, como al menos dos veces al día, en el área tratada. Durante este período, la primera composición puede proporcionarse especialmente a los 5 días consecutivos.

El término "sustancialmente" en la presente memoria, tal como en "sustancialmente libre" o en "sustancialmente consiste", será entendido por la persona experta en la técnica. El término "sustancialmente" también puede incluir realizaciones con "enteramente", "completamente", "todo", etc. Por lo tanto, en las realizaciones, el adjetivo también puede eliminarse sustancialmente. Cuando sea aplicable, el término "sustancialmente" también puede referirse a 90 % o más, tal como 95 % o más, especialmente 99 % o más, incluso más especialmente 99,5 % o más, incluyendo  
40 100 %. El término "comprende" incluye también realizaciones en las que el término "comprende" significa "consiste en". El término "y/o" se relaciona especialmente con uno o más de los elementos mencionados antes y después de "y/o". Por ejemplo, una frase "elemento 1 y/o elemento 2" y frases similares pueden relacionarse con uno o más del elemento 1 y el elemento 2. El término "que comprende" puede en una realización referirse a "que consiste en" pero en otra realización también puede referirse a "que contiene al menos las especies definidas y opcionalmente una o más especies".

45 Además, los términos primero, segundo, tercero y similares en la descripción y en las reivindicaciones, se usan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico. Debe entenderse que los términos así utilizados son intercambiables bajo circunstancias apropiadas y que las realizaciones de la invención descritas en la presente memoria pueden funcionar en otras secuencias distintas de las descritas o ilustradas en la presente memoria. Los dispositivos en la presente memoria pueden, entre otros,  
50 describirse durante el funcionamiento. Como quedará claro para la persona experta en la técnica, la invención no se limita a los procedimientos de funcionamiento o los dispositivos en funcionamiento. Debe observarse que las realizaciones mencionadas anteriormente ilustran en lugar de limitar la invención, y que las personas expertas en la técnica podrán diseñar muchas realizaciones alternativas sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas. En las reivindicaciones, cualquier signo de referencia colocado entre paréntesis no debe interpretarse como una  
55 limitación de la reivindicación. El uso del verbo "comprender" y sus conjugaciones no excluye la presencia de

5 elementos o etapas que no sean los indicados en una reivindicación. El artículo "un" o "una" que precede a un elemento no excluye la presencia de una pluralidad de tales elementos. El simple hecho de que ciertas medidas se reciten en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que una combinación de estas medidas no se pueda utilizar para obtener ventajas. La invención se refiere además a un procedimiento o proceso que comprende una o más de las características de caracterización descritas en la descripción. Los diversos aspectos discutidos en esta patente se pueden combinar para proporcionar ventajas adicionales. Además, algunas de las características pueden formar la base para una o más aplicaciones divisionales.

10 El uno o más ingredientes activos, tales como el ácido de hibisco y/o el ácido tricloroacético no pueden excluirse para tener una función de dispositivo físico; por lo tanto, podrían tener tal función. Por lo tanto, uno o más ingredientes activos pueden no producir ninguna reacción química o cambio en las células del cuerpo y el efecto puede ser sólo físico. Por lo tanto, la primera composición y/o la segunda composición tienen un modo físico de acción (función) (a diferencia de, por ejemplo, un ingrediente activo farmacéutico, inmunológico o metabólico).

#### Parte experimental

##### La acción exfoliante de diversos extractos vegetales

15 Se evalúa la acción exfoliante de diversos extractos de plantas de explantes de piel humana ex vivo. Se presta especial atención a la morfología del estrato córneo.

La actividad se evalúa mediante el examen de la morfología.

El extracto de flor de Hibiscus sabdariffa está disponible comercialmente y es conocido, entre otros, como CAS 84775-96-2. Esto puede incluir 45 % en peso de ácidos orgánicos.

20 Tabla 1: Productos probados

Producto	Identificación	Apariencia	Cantidad
P1	Ácido Salicílico Natural	Polvo blanco	3g
P2	Cereza acerola 34	Polvo beige	3g
P3	Ácido láctico	Líquido transparente	2mL
P4	Ácido glicólico	Líquido transparente	2mL
P5	Limón 150-BS_100347	Polvo beige	3g
P6	Muestra TCA-Activo 15 %	Líquido transparente	5mL
P7	Ácidos orgánicos de hibisco 50 %	Polvo beige	3g

##### Preparación de los productos

25 El producto P1 se disolvió al 1 % en etanol/agua estéril destilada (2:10) y luego se diluyó a ½ y ¼ en agua destilada estéril para obtener soluciones al 0,5 % y 0,25 %.

Los productos P2 a P7 se solubilizaron al 1 % en agua destilada estéril, luego se diluyeron a ½ y ¼ en agua destilada estéril para obtener soluciones al 0,5 % y agua al 0,25 %.

##### Preparación de los explantes

30 Se prepararon 69 explantes con un diámetro de 11 mm ( $\pm$  1 mm) a partir de una abdominoplastía en una mujer caucásica de 53 años (referencia P1206-AB53).

Los explantes se almacenaron en BEM (Medio de Explantes de BIO-EC) a 37 °C en una atmósfera húmeda enriquecida con CO<sub>2</sub> al 5 %.

## ES 2 714 075 T3

La distribución de explantes en 23 lotes se realizó como se indica en la tabla 2.

Tabla 2: distribución de explantes

<b>Lote</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>No. de explantes</b>	<b>Muestra</b>
T0	Ninguno	3	Día 0
T	Ninguno	3	DÍA 4
P1C1	Ácido Salicílico Natural, 1 %	3	DÍA 4
P1C2	Ácido Salicílico Natural, 0,5 %	3	DÍA 4
P1C3	Ácido Salicílico Natural, 0,25 %	3	DÍA 4
P2C1	Cereza acerola 34, 1 %	3	DÍA 4
P2C2	Cereza acerola 34, 0,5 %	3	DÍA 4
P2C3	Cereza acerola 34, 0,25 %	3	DÍA 4
P3C1	Ácido láctico, 1 %	3	DÍA 4
P3C2	Ácido láctico, 0,5 %	3	DÍA 4
P3C3	Ácido láctico, 0,25 %	3	DÍA 4
P4C1	Ácido glicólico, 1 %	3	DÍA 4
P4C2	Ácido glicólico, 0,5 %	3	DÍA 4
P4C3	Ácido glicólico, 0,25 %	3	DÍA 4
P5C1	Limón 150-BS_100347, 1 %	3	DÍA 4
P5C2	Limón 150-BS_100347,0,5 %	3	DÍA 4
P5C3	Limón 150-BS_100347, 0,25 %	3	DÍA 4
P6C1	Muestra TCA-Activo 15 %, 1 %	3	DÍA 4
P6C2	Muestra TCA-Activo 15 %, 0,5 %	3	DÍA 4
P6C3	Muestra TCA-Activo 15 %, 0,25 %	3	DÍA 4
P7C1	Ácidos orgánicos de hibisco 50 %, 1 %	3	DÍA 4
P7C2	Ácidos orgánicos de hibisco 50 %, 0,5 %	3	DÍA 4

Lote	Tratamiento	No. de explantes	Muestra
P7C3	Ácidos orgánicos de hibisco 50 %, 0,25 %	3	DÍA 4

Aplicación del producto

5 El producto de prueba se aplica tópicamente a una rata de 2 µl por explante, usando una espátula para esparcirse, en los días 0, 2 y 3. Los lotes de explantes T no recibieron tratamiento, excepto por una renovación del medio que se logró para todos los artículos en el Día 3

Muestras

En el día 0, los 3 explantes del lote T0 se retiraron y se cortaron en 2. Una porción se fijó en una solución de formalina regulada y la segunda parte se congeló a -80 °C. En el día 4, los 3 explantes de cada lote fueron tomados y tratados de la misma manera.

10 Tratamientos histológicos

Después de una fijación de 24 horas en formalina regulada, las muestras se secaron y se empaparon en parafina utilizando un sistema de deshidratación automático, Leica TP 1020. Se incrustaron en una resina utilizando un sistema de recubrimiento Leica EG 1160.

15 Se produjeron rebanadas de 5 micrómetros utilizando un microtomo tipo Minot Leica RM 2125 y se montaron en portaobjetos de microscopio del tipo histológico SuperFrost®.

Las observaciones microscópicas se realizaron mediante microscopía óptica, utilizando un microscopio Leica Orthoplan y un Olympus BX43. Las fotografías se realizaron con una cámara Olympus DP72 y el software Cell ^ D.

Revisión de la morfología general

20 Las secciones de parafina se tiñeron con la tinción tricrómica de Masson, variante de Goldner. Se realizó un examen microscópico para evaluar la morfología general de las estructuras dérmicas y epidérmicas.

Se prestó especial atención a la morfología del estrato córneo.

Resultados

Morfología general

25 Lote de control en el día 0 (T0): el estrato córneo es delgado, ligera a moderadamente foliado, con superficie y base claramente queratinizadas. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La epidermis tiene 4-5 capas celulares con buena morfología. El alivio de la unión dermo-epidérmica es claro. La dermis papilar muestra haces de colágeno moderadamente gruesos que forman una red densa. La morfología de las células dérmicas es buena.

30 Lote de control en el día 4 (TJ4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La epidermis tiene 4-5 capas celulares con una morfología bastante buena. El alivio de la unión dermo-epidérmica es claro. La dermis papilar muestra haces de colágeno moderadamente gruesos que forman una red densa. La morfología de las células dérmicas es buena.

35 Lote P1 1 %, en el día 4 (P1C1J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene un buen número de capas celulares con una ligera exfoliación de las capas superiores. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.

Lote P1 0,5 %, en el día 4 (P1C2J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.

40 Lote P1 0,25 %, en el día 4 (P1C3J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.

Lote P2 1 %, en el día 4 (P2C1J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas de células con una exfoliación muy ligera de las capas superiores. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.

## ES 2 714 075 T3

- Lote P2 0,5 %, en el día 4 (P2C2J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- 5 Lote P2 0,25 %, en el día 4 (P2C3J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- Lote P3 1 %, en el día 4 (P3C1J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene un buen número de capas celulares con una ligera exfoliación de las capas superiores. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- 10 Lote P3 0,5 %, en el día 4 (P3C2J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas de células con una exfoliación muy ligera de las capas superiores.
- 15 Lote P3 0,25 %, v (P3C3J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, moderadamente a bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- Lote P4 1 %, en el día 4 (P4C1J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, moderadamente a bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas celulares con una exfoliación ligera e irregular de las capas superiores. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- 20 Lote P4, 0,5 %, en el día 4 (P4C2J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, moderadamente foliado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas celulares con una exfoliación muy ligera e irregular de las capas superiores. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- 25 Lote P4, 0,25 %, en el día 4 (P4C3J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- Lote P5 1 %, en el día 4 (P5C1J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie y en su base claramente queratinizadas. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- 30 Lote P5 0,5 %, en el día 4 (P5C2J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie y en su base claramente queratinizadas. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- 35 Lote P5 0,25 %, en el día 4 (P5C3J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- Lote P6 1 %, en el día 4 (P6C1J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie y en su base claramente queratinizadas. Tiene un número moderado de capas celulares con exfoliación moderada de las capas superiores. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- 40 Lote P6 0,5 %, en el día 4 (P6C2J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, laminado bastante bien, superficie y en su base claramente queratinizadas. Tiene una gran cantidad de capas celulares con una exfoliación ligera e irregular de las capas superiores. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- Lote P6 a 0,25 %, en el día 4 (P6C3J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie y en su base claramente queratinizadas. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- 45 Lote P7 1 %, en el día 4 (P7C1J4): el estrato córneo es poco a moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie moderadamente queratinizada y claramente en su base. Tiene un número moderado de capas celulares con exfoliación moderada de las capas superiores. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.
- 50 Lote P7 0,5 %, en el día 4 (P7C2J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie y en su base claramente queratinizadas. Tiene un buen número de capas celulares con una exfoliación muy ligera de capas superiores.

La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.

Lote P7 a 0,25 %, en el día 4 (P7C3J4): el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, superficie y en su base claramente queratinizadas. Tiene muchas capas de células con una exfoliación muy ligera de las capas superiores. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4.

5 Discusión

Morfología general

10 En el día 0, el estrato córneo es delgado, ligera a moderadamente foliado, bien queratinizado en la superficie y en su base. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La epidermis tiene 4-5 capas celulares con buena morfología. El alivio de la unión dermo-epidérmica es claro. La dermis papilar muestra haces de colágeno moderadamente gruesos que forman una red densa. La morfología de las células dérmicas es buena. En el día 4, el estrato córneo es moderadamente grueso, bastante bien laminado, moderadamente queratinizado en la superficie y claramente en su base. Tiene muchas capas celulares y parece normal. La morfología dérmica y epidérmica es similar a la observada en TJ4. Para todos los grupos tratados, la morfología epidérmica y dérmica es similar a la observada en TJ4. La morfología de la exfoliación del estrato córneo es más o menos pronunciada y se describe a continuación.

15 El producto P1 redujo ligeramente el número de capas celulares de SC y tiene una exfoliación ligera a la concentración del 1 % (C1). No presenta una actividad exfoliante significativa en concentraciones de 0,5 % y 0,25 % (C2 y C3). El producto P2 muestra una ligera exfoliación a la concentración de 1 % (C1). No muestra actividad significativa exfoliante a otras concentraciones. El producto P3 redujo ligeramente el número de capas celulares del SC y tiene una exfoliación ligera a la concentración de 1 % (C1). Tiene una exfoliación muy ligera a la concentración de 0,5 % (C2) y no tiene actividad exfoliante apreciable a la concentración de 0,25 % (C3). El producto P4 tiene una ligera exfoliación irregular a una concentración de 1 % (C1). Tiene una exfoliación muy ligera a la concentración de 0,5 % (C2) y no tiene actividad exfoliante apreciable a la concentración de 0,25 % (C3). El producto P5 no presenta una actividad exfoliante significativa en las concentraciones probadas. El producto P6 muestra un número moderadamente reducido de capas celulares en el SC y tiene una exfoliación moderada a una concentración de 1 % (C1). El número de capas celulares se reduce ligeramente y se muestra una exfoliación desigual a una concentración de 0,5 % (C2) y no se muestra actividad significativa en la exfoliación a una concentración de 0,25 % (C3). El producto P7 redujo moderadamente el número de capas celulares del SC y tiene una exfoliación moderada a una concentración de 1 % (C1). El número de capas celulares se reduce ligeramente y se muestra una exfoliación muy baja a la concentración de 0,5 % (C2) y se muestra una actividad de exfoliación muy leve a la concentración de 0,25 % (C3).

Usando las condiciones operativas dadas y comparadas con el grupo de control en el Día 4 (TJ), los resultados se visualizan en la Tabla 3. Como se puede ver en la Tabla 3, el TCA (P6) y los ácidos de hibisco (P7) muestran la mejor actividad exfoliante, especialmente muestras de concentración de 1 %.

Tabla 3: Actividad exfoliante; n.a.= ninguna actividad exfoliante significativa detectada en el día 4.

Prueba	Resultado		Prueba	Resultado
P1C1	4		P5C1	n.a.
P1C2	n.a.		P5C2	n.a.
P1C3	n.a.		P5C3	n.a.
P2C1	2		P6C1	6
P2C2	n.a.		P6C2	4
P2C3	n.a.		P6C3	n.a.
P3C1	4		P7C1	6
P3C2	2		P7C2	4
P3C3	n.a.		P7C3	2

Prueba	Resultado		Prueba	Resultado
P4C1	4			
P4C2	3			
P4C3	n.a.			

A continuación, se da una realización de las dos composiciones y sus aplicaciones. Se refiere a un kit que comprende la primera composición comprendida por un lápiz aplicador y la segunda composición como crema comprendida en un recipiente.

5 Lápiz de tratamiento y crema preventiva de manchas marrones

10 El lápiz para manchas marrones es un dispositivo médico para el tratamiento local de la hiperpigmentación, conocido como manchas de la edad. Las manchas marrones son causadas por un aumento de la pigmentación de la piel bajo la influencia de la luz solar. El envejecimiento y la exposición frecuente a la luz solar tiende a manchar la piel. Los ingredientes del lápiz para manchas marrones inducen la decoloración de la piel para desvanecer la mancha marrón mediante la regeneración de la piel para un nuevo aspecto uniforme. El lápiz permite un tratamiento rápido, fácil y preciso de la mancha.

El lápiz para manchas marrones se puede utilizar para cualquier tipo de piel con manchas marrones causadas por la luz solar. Hasta donde se sabe, el tratamiento de las manchas marrones se puede utilizar durante el embarazo y la lactancia.

15 La piel es un órgano vivo formado por millones de células. Cada día, miles de células mueren, se caen y son reemplazadas por nuevas células desde abajo. Desafortunadamente, a medida que envejecemos, este proceso se vuelve más lento y caótico, lo que hace que la piel no pueda mudar manchas oscuras ni daños por el sol.

20 Las manchas marrones también llamadas manchas del hígado son manchas en la piel asociadas con el envejecimiento y la exposición al sol. Se producen principalmente en las partes del cuerpo expuestas al sol, como la cara, cuello, escote, parte superior de la espalda, brazos, manos y pies. Su color varía de marrón claro a marrón oscuro, no son dolorosas, generalmente de color uniforme, tiene un borde liso y permanece estable en apariencia. Deben diferenciarse de pecas, lunares y melanoma (cáncer de piel).

El lápiz para manchas marrones administra localmente los ingredientes que crean una lesión en la piel con el objetivo de estimular el crecimiento de la nueva piel y mejorar la textura y apariencia de la superficie.

25 Algunos problemas de la piel pueden ser más profundos que otros. Dependiendo de la profundidad de la mancha marrón, es posible que se requiera más de una descamación para lograr los mejores resultados.

Antes de aplicar el producto, es conveniente lavar bien la piel. No se recomienda el uso de una crema o loción, ya que puede dejar residuos.

30 Después de la aplicación, se recomienda esperar unos minutos, tal como 5 minutos para que la primera capa se seque. Si la mancha marrón es oscura, opcionalmente se puede aplicar una segunda capa después de que se haya secado la primera capa. Después de la aplicación, se recomienda esperar unos minutos, tal como 5 minutos para que la segunda capa se seque. Posteriormente, se recomienda enjuagar con agua fría y secar la piel con cuidado una vez que se haya secado la primera o la segunda capa. Se recomienda además aplicar después la crema de prevención en el área tratada.

35 El producto secará las capas superiores de las células de la piel. El usuario puede experimentar escozor, picazón, ardor, dolor leve, opresión y costras en el área tratada que disminuirá a medida que la piel vuelva a su "normal". La piel puede descamarse durante un periodo de varios días. Cuando la piel vieja se ha descamado, expone una nueva capa de piel no dañada con una textura más suave y un color más uniforme. Se recomienda no usar exfoliantes o productos abrasivos en el área tratada.

40 Se recomienda lavar el área tratada muy suavemente con un limpiador suave dos veces al día. Especialmente es deseable evitar que la piel se seque.

45 Durante este periodo de descamación, se recomienda en la presente memoria usar la segunda composición, la crema de prevención de manchas marrones todos los días, para proteger la piel de los rayos del sol. El usuario debe usarlo incluso si está fuera solo por 5 minutos, si está nublado o si usa un sombrero. El usuario debe usar la crema de prevención de manchas marrones u otro tipo de segunda composición de forma continua durante 1 mes después

de la primera aplicación del lápiz de tratamiento de manchas marrones u otra forma de aplicar la primera composición.

5 Aunque una aplicación puede desvanecer significativamente la mancha marrón, el usuario puede necesitar aplicaciones adicionales para lograr mejores resultados, ya que algunas manchas marrones son más profundas que otras. Para el siguiente uso, el usuario debe esperar hasta que la piel tratada vuelva a lo "normal". Esto podría tomar 2-4 semanas.

Estudio de eficacia sobre el lápiz de tratamiento para manchas marrones.

10 Se realiza un estudio de eficacia para evaluar clínicamente la eficacia y la seguridad del lápiz de tratamiento para manchas marrones en combinación con la crema de prevención para manchas marrones, una crema que comprende aceite de Burití y ácidos de hibisco con un SPF 30 para proteger la piel tratada. El objetivo secundario del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de dos concentraciones diferentes de TCA en el lápiz de tratamiento: 10 % y 15 %, con la misma cantidad de ácido de hibisco HA. La cantidad de TCA en el gel en el lápiz de tratamiento se calcula utilizando el procedimiento del peso en volumen (P/V). Cuando se reivindica una concentración del 10 %, esto significa que la preparación contiene 10 gramos de cristales de TCA en 100 ml de solución.

15 En total, se reclutaron 40 sujetos y 36 sujetos (33 mujeres y 3 hombres), de 29 a 89 años (media 55), participaron desde septiembre de 2014 hasta enero de 2015 y completaron el estudio. Cuatro sujetos no se presentaron para las visitas de seguimiento. Los 36 sujetos se dividieron en dos grupos. Un grupo recibió el tratamiento con un 10 % de TCA y el otro recibió un 15 % de TCA, aplicado durante cinco días consecutivos asociados con la crema protectora aplicada durante 30 días. El tratamiento de las manchas marrones para ambas concentraciones de TCA se realizó de acuerdo con el protocolo de tratamiento estándar: la piel se lava primero con un limpiador. Sucesivamente, el gel (que comprende la composición 1) del lápiz de tratamiento se aplica precisamente sobre la mancha marrón. Después de 5 minutos, la piel tratada se lava con agua. Sucesivamente, la piel en el lugar de la mancha marrón se proporciona con la crema de tratamiento (que comprende la composición 2). El tratamiento con el lápiz de tratamiento se proporciona durante 5 días consecutivos. La crema de tratamiento se aplica diariamente durante el período de 30 días.

20 La mejoría clínica se calificó de acuerdo con una escala estandarizada de colores de piel por parte de profesionales y especialistas de piel con gran experiencia en el Día 0, Día 5, Día 15 y Día 30, y también se tomaron fotografías. Los sujetos llenaron un diario todos los días durante los primeros cinco días, y luego en el Día 7, Día 15, Día 20 y Día 30. Cada sujeto respondió un cuestionario de satisfacción una vez que se completó el estudio. Un total de 46 manchas marrones fueron tratadas con una composición con 10 % de TCA y 21 manchas fueron tratadas con 15 % de TCA. Para ambas concentraciones, después de 30 días, se logró la desaparición de la mancha marrón en 17 manchas de las 46 manchas tratadas (37 %).

25 En general, las manchas se volvieron más oscuras (parduzcas/rosadas) formando una costra delgada, hasta el día 4. Las costras se cayeron alrededor del día 7/día 15, dejando una piel renovada alrededor del día 20/día 30. Para ambas concentraciones, después de 30 días, la desaparición de la mancha marrón se logró en 17 manchas de las 46 manchas tratadas (37 %). Para el tratamiento con 10 % de TCA, desaparecieron 11 manchas de 25 tratadas (44 %). Para el tratamiento con 15 % de TCA, desaparecieron 6 manchas de 21 tratadas (29 %). Las otras 28 manchas se aclararon con el tratamiento (61 %). El pigmento de una mancha no cambió, ya que probablemente se diagnosticó erróneamente como una lentígine solar. Los resultados se dan en la siguiente tabla:

40 Tabla 4: Número de manchas que responden al tratamiento.

	Día 15		Día 30	
	Desaparecieron	Aclaradas	Desaparecieron	Aclaradas
Respuesta a 10 % de TCA de 25 manchas tratadas	3 (12 %)	20 (80 %)	11 (44 %)	12 (48 %)
Respuesta a 15 % de TCA de 21 manchas tratadas	0 (0 %)	16 (76 %)	6 (29 %)	15 (71 %)

45 Durante el estudio de eficacia realizado con el lápiz de tratamiento para manchas marrones en combinación con la crema protectora de prevención, no se informaron efectos adversos graves. Los efectos muy comunes observados durante el tratamiento fueron la formación de un glaseado durante unos minutos después de la aplicación de TCA. Los efectos adversos comunes observados solo durante el tratamiento fueron ardor, escozor, picazón, enrojecimiento o irritación en la mancha tratada de 2 a 5 minutos después de la aplicación de TCA, ver la tabla a

5 continuación. Los sujetos con el tratamiento con 10 % de TCA experimentaron efectos adversos más comunes, como ardor, escozor y enrojecimiento que los sujetos con el tratamiento con 15 % de TCA. Esta sensibilidad se debería a una menor tasa de pigmentación de las manchas incluidas en el grupo del 10 % de TCA. La hipopigmentación temporal observada en el día 30 fue más dominante en sujetos con 15 % de TCA. Esto podría explicarse por un daño más profundo en la piel inducido por el tratamiento con 15 % de TCA. De hecho, cuanto más profundo es el daño en las capas de la piel, más tarda la curación. Se produjeron efectos adversos poco comunes en sujetos tratados con 15 % de TCA, como picazón en el día 7 en un sujeto, vena inflamada después de una aplicación en un sujeto, sangrado después de limpiar el lugar tratado en el día 5 y ligera inflamación de la mancha tratada en el día 2 en un sujeto. El sujeto que experimentó una vena inflamada después de una aplicación del lápiz cesó inmediatamente el tratamiento. La relación entre este efecto adverso y el tratamiento no ha sido establecida.

Tabla 5: Número de sujetos que experimentaron efectos adversos comunes durante el estudio de eficacia de 21 sujetos para TCA al 10 % y 18 sujetos para TCA al 15 %.

	Sujetos tratados con TCA al 10 %	Sujetos tratados con TCA al 15 %
Sensación de ardor después de la aplicación	19	11
Escozor después de la aplicación	19	13
Picazón después de la aplicación	9	8
Enrojecimiento/irritación después de la aplicación	15	7
Hipopigmentación en el Día 30	13	12

Conclusión

15 Los resultados demuestran que el kit de prevención y tratamiento para manchas marrones es un tratamiento eficaz y seguro de lentígenes solares. Después de un tratamiento (aplicación del lápiz durante 5 días consecutivos y la crema durante 30 días), ambas concentraciones del 10 % y el 15 % inducen una desaparición parcial o completa significativa de las manchas marrones. Sin embargo, la comparación de la seguridad de ambas concentraciones indica que el tratamiento con 10 % de TCA es más seguro que el 15 % de TCA para el uso del kit de mancha marrón en auto cuidado.

Mecanismo de acción

25 El lápiz para el tratamiento de manchas marrones, con base en TCA y ácidos de hibisco que comprende ácidos alfa hidroxilo (AHAs), induce la descamación de la piel al destruir la epidermis y la dermis parcial a través de la queratocoagulación y precipitación de proteínas. Unos minutos después de la aplicación en la lentigine solar, se producirá un glaseado. Al aplicar el gel una vez al día durante 5 días consecutivos, los ingredientes médicos activos precipitan los queratinocitos de la mancha tratada hasta alcanzar la capa superficial de la dermis. Los resultados experimentales indicaron que se formó una costra comúnmente hasta el día 5. Este es un indicador de que las capas superiores de la piel tratada están lesionadas. La costra cayó alrededor del día 7/día 15, revelando una piel renovada alrededor del día 20/día 30. Dañar la piel automáticamente estimula el proceso de renovación de la piel.

30 Por lo tanto, se producirán nuevas células sanas de la piel mientras que las viejas células hiperpigmentadas dañadas se descamarán. A menos que se exponga excesivamente a la luz UV durante el proceso de renovación de la piel, la nueva piel regenerada aparecerá como nueva sin hiperpigmentación. Treinta días después de la primera aplicación del tratamiento, la piel puede aparecer como una cicatriz rosada. Esta hipopigmentación ocurre con cualquier descamación química ya que las células de la epidermis y la dermis que contienen pigmentos de melanina se han eliminado y se deben formar nuevos pigmentos de melanina. Sin embargo, esta hipopigmentación secundaria es transitoria a medida que se forma continuamente nueva melanina.

35 Se sugiere que la descamación química con TCA, después de la exfoliación, induce la formación de colágeno y conduce a una piel más gruesa y una mejor organización de las fibras elásticas en la dermis. En el envejecimiento de la piel, conocida por su "delgadez" y pérdida de elasticidad, estos efectos contribuyen al rejuvenecimiento de la piel, que también se ha demostrado en estudios clínicos. En consecuencia, además de eliminar los lentígenes solares, la descamación con TCA/ácido de hibisco induce el rejuvenecimiento de la piel y mejora su elasticidad. Además del TCA, los HAs debilitan los enlaces de unión estrechos (proteína) entre las células en la capa externa

5 "muerta" de la piel, lo que acelera el proceso de desprendimiento normal de la piel muerta. Los HAs reducen la concentración de iones de calcio en la epidermis y eliminan los iones de calcio de las adherencias celulares mediante quelación. Esto causa una pérdida de iones de calcio de las cadherinas de los desmosomas y de las uniones adherentes, de las uniones estrechas, y posiblemente también de otras moléculas de adhesión de células dependientes de cationes metálicos divalentes. Las adherencias celulares son por lo tanto interrumpidas, lo que resulta en la descamación de la capa superficial de la piel. Los HA ayudarán a la exfoliación de las células muertas de la piel generadas por TCA.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un kit dermatológico que comprende un primer recipiente que comprende una primera composición y un segundo recipiente que comprende una segunda composición, diferente de la primera composición, en el que la primera composición comprende ácido tricloroacético y un ácido de hibisco, en el que la segunda composición comprende un material de origen de *Mauritia flexuosa* y un ácido de hibisco, y en el que la segunda composición tiene un factor de protección solar (SPF) de al menos 15.
- 10 2. El kit dermatológico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la primera composición y la segunda composición comprenden cada una independientemente un compuesto fenólico, un compuesto de polifenol de tipo flavonoide, un ácido orgánico y una o más de una vitamina y provitamina, en el que el compuesto fenólico se selecciona del grupo que consiste en ácido protocatéiquico y eugenol, en el que el polifenol tipo flavonoide se selecciona del grupo que consiste en antocianinas, antocianidinas y un glucósido de quercetina, en el que el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido maleico, ácido cítrico, ácido oxálico, (+)- ácido tartárico, y en el que uno o más de una vitamina y provitamina se seleccionan del grupo que consiste en ácido ascórbico, riboflavina, pirofosfato de tiamina y betacaroteno.
- 15 3. El kit dermatológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la primera composición y la segunda composición comprenden cada una independientemente ácido hidroxicítrico y/o lactona de ácido hidroxicítrico, eugenol, cianuración-3-sambubiósido, cianuración-3-glucósido, delfinidina-3-sambubiósido, delfinidina-3-glucósido, cianina, malvina, delfinidina, quercitina-3-O-rutinósido, ácido maleico, ácido cítrico, ácido oxálico, (+)- ácido tartárico, ácido ascórbico, riboflavina, tiamina pirofosfato y betacaroteno.
- 20 4. El kit dermatológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la segunda composición comprende ácido oleico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido estearico, ácido linoleico, un carotenoide, especialmente betacaroteno, un tocoferol, un polifenol y un fitosterol.
- 25 5. El kit dermatológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la primera composición y la segunda composición comprenden cada una independientemente un extracto de flor de *Hibiscus sabdariffa* y en la que la segunda composición comprende un extracto de fruta de *Mauritia flexuosa*, especialmente un aceite de fruta de *Mauritia flexuosa*, en el que los extractos se pueden obtener mediante un procedimiento que comprende una extracción con agua y alcohol.
- 30 6. El kit dermatológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la primera composición tiene una concentración de ácido de hibisco, definida como proporción en peso con respecto al peso total de la primera composición, en la que la segunda composición tiene una concentración de ácido de hibisco, definida como proporción en peso con respecto al peso total de la segunda composición, con proporciones en peso en el intervalo de 4:1-1:4.
- 35 7. El kit dermatológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la primera composición tiene una concentración de ácido tricloroacético seleccionada del intervalo de 5-15 % en peso y una concentración de ácido de hibisco seleccionada en el intervalo de 0,05-12 % en peso con respecto al peso total de la primera composición, en el que el pH está en el intervalo de igual a o menor de 2, y en el que el ácido de hibisco comprende un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido hidroxicítrico y/o lactona de ácido hidroxicítrico, ácido gárcina, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido ascórbico y ácido acético.
- 40 8. El kit dermatológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la segunda composición comprende además un filtro UV seleccionado del grupo que consiste en metoxicinamato de etilhexilo, salicilato de etilhexilo, dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato y metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, en el que en la segunda composición una concentración de un aceite extraído de la fruta de *Mauritia flexuosa* se selecciona en el intervalo de 1-3 % en peso, la concentración de ácido de hibisco se selecciona en el intervalo de 0,05-12 % en peso, en el que el ácido de hibisco comprende un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido hidroxicítrico y/o lactona de ácido hidroxicítrico, ácido gárcina, ácido pirúvico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido ascórbico y ácido acético, en el que una concentración de tocoferol está en el intervalo de 0,1-4 % en peso con respecto al peso total de la primera composición, en el que el factor de protección solar de la segunda composición es al menos 20, tal como al menos 30, y en el que el pH está en el intervalo de 4-5.
- 50 9. El kit dermatológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la primera composición comprende un gel y en la que la segunda composición comprende una loción, una crema, un ungüento, una espuma, una pasta o un gel.
- 55 10. El kit dermatológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un primer aplicador que comprende la primera composición, o que comprende un segundo aplicador que comprende la segunda composición, o que comprende tanto el primer aplicador que comprende la primera composición como el segundo aplicador que comprende la segunda composición, en el que el primer aplicador comprende un pulverizador o un lápiz aplicador.

11. El kit dermatológico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento y/o prevención de una hiperpigmentación de la piel inducida por el sol, especialmente manchas marrones (lentigo solar), en el que
- 5                   - la primera composición se utiliza para eliminar y/o atenuar la hiperpigmentación y la segunda composición se utiliza para eliminar y/o atenuar la hiperpigmentación y para prevenir el nuevo desarrollo de la hiperpigmentación, y/o
- la segunda composición se utiliza para proteger la piel de la radiación UV-A y UV-B.
12. El kit dermatológico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en un procedimiento para el tratamiento de una mancha marrón de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo el procedimiento:
- 10                   (i) proporcionar la primera composición sobre la mancha marrón;
- (ii) proporcionar la segunda composición a la mancha marrón;
- (iii) repetir la etapa (ii),
- 15                   en el que la primera composición se proporciona en un primer día, y en la que a partir de entonces la segunda composición se proporciona diariamente durante al menos dos semanas.
13. Un recipiente que comprende una primera composición que comprende ácido tricloroacético y un ácido de hibisco.
14. Un lápiz aplicador, que comprende el recipiente de acuerdo con la reivindicación 13, configurado para aplicar la primera composición a través de una punta de lápiz.
- 20                   15. Un segundo recipiente que comprende una segunda composición que comprende un material de origen de *Mauritia flexuosa* y un ácido de hibisco, y en el que la segunda composición tiene un factor de protección solar (SPF) de al menos 15.
- 25                   16. Una crema que comprende una segunda composición, en la que la segunda composición comprende un material de origen de *Mauritia flexuosa* y un ácido de hibisco, y en la que la segunda composición tiene un factor de protección solar (SPF) de al menos 15.