

## TÍTULO DE PATENTE No. 358857

**Titular(es):** STEMTECH INTERNATIONAL, INC.  
**Domicilio:** 151 Calle Iglesia, San Clemente, California, 92672, E.U.A.  
**Denominación:** COMPOSICIONES PARA EL CUIDADO DE LA PIEL QUE CONTIENEN COMBINACIONES DE INGREDIENTES NATURALES.  
**Clasificación:** CIP: A61K8/97; A61K8/60; A61K8/73  
 CPC: A61K8/97; A61K8/60; A61K8/73; A61K8/99; A61K8/896; A61K8/986; A61Q19/02; A61Q19/007; A61Q19/08  
**Inventor(es):** CHRISTIAN DRAPEAU; SHAKAHN KUKULCAN; GITTE S. JENSEN

### SOLICITUD

**Número:** MX/a/2014/001318  
**Fecha de Presentación Internacional:** 03 de Agosto de 2012

### PRIORIDAD

**País:** US  
**Fecha:** 5 de agosto de 2011  
**Número:** 61/515,754

**Vigencia:** Veinte años

**Fecha de Vencimiento:** 3 de agosto de 2032

**Fecha de Expedición:** 5 de septiembre de 2018

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud internacional y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 6º fracciones III y 7º bis 2 de la Ley de la Propiedad Industrial (Diario Oficial de la Federación (D.O.F.) 27/06/1991, reformada el 02/08/1994, 25/10/1996, 26/12/1997, 17/05/1999, 26/01/2004, 16/06/2005, 25/01/2006, 06/05/2009, 06/01/2010, 18/06/2010, 28/06/2010, 27/01/2012, 09/04/2012, 01/06/2016 y 13/03/2018); artículos 1º, 3º fracción V inciso a), 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 14/12/1999, reformado el 01/07/2002, 15/07/2004, 28/07/2004 y 7/09/2007); artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V inciso a), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (D.O.F. 27/12/1999, reformado el 10/10/2002, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007); 1º, 3º y 5º inciso a) del Acuerdo que delega facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. (D.O.F. 15/12/1999, reformado el 04/02/2000, 29/07/2004, 04/08/2004 y 13/09/2007).

El presente oficio se signa con firma electrónica avanzada (FIEL), con fundamento en los artículos 7 BIS 2 de la Ley de la Propiedad Industrial; 3o de su Reglamento, y 1 fracción III, 2 fracción V, 26 BIS y 26 TER del Acuerdo por el que se establecen los lineamientos para el uso del Portal de Pagos y Servicios Electrónicos (PASE) del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, en los trámites que se indican.

### LA DIRECTORA DIVISIONAL DE PATENTES NAHANNY CANAL REYES



Cadena Original:  
 NAHANNY MARISOL CANAL REYES|00001000000403252793|Servicio de Administración  
 Tributaria|1695|MX/2018/76999|MX/a/2014/001318|Título de patente PCT|1223|GAGV|Pág(s)  
 1|mNtQakt5OI/xE+3QdbLHXKl8x+g=

Sello Digital:  
 s+uluyW85Q8viKmu3onMv7i5nXiZebukc3EIkdiDpPLiTMEGTcTa59P/YLPkYQ2NdVwcv7bBFR8afACmcnQODtM/  
 QiQP7dQUGrYzagcXf0ZFGORfeWc3nIMCHpWvgEFPUCFQGFnl+t0bOod8h81Pjtsr9g3FbdhUJd2Econy90XeALpQ5  
 hzUSngKr8sIFS3TlxByQPWd7H87meOmBeoVefS6MrpNpV4NV6bp160eFy++tmVj3EzYH6UvI0AFolw33lpxOblgDS  
 gGpJLwUQWUUVdxH9K5ZO1uh/rpxB4nJ26E4Rex+v7Gvl9xeu87+8zrb3phw1wYVqP9lEXoOug==



**COMPOSICIONES PARA EL CUIDADO DE LA PIEL QUE CONTIENEN****COMBINACIONES DE INGREDIENTES NATURALES****CAMPO DE LA INVENCION**

5

La presente invención se refiere al uso de combinaciones de ingredientes naturales en aplicaciones relacionadas con la piel.

10

**ANTECEDENTES**

15

20

Todas las publicaciones en la presente se incorporan mediante esta referencia en la misma medida que si cada publicación o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente como incorporada mediante esta referencia. La siguiente descripción incluye información que puede ser útil en la comprensión de la presente invención. No se reconoce que la información proporcionada en la presente es técnica previa o pertinente a la invención actualmente reivindicada o que cualquier publicación a la que se hace referencia específica o implícitamente es técnica previa.

Aunque las composiciones para los productos del cuidado de la piel funcionan a través de una variedad de mecanismos, la

mayoría proporcionan únicamente retención temporal de humedad para mejorar la hidratación, mejora transitoria en la apariencia y/o alivio superficial de la integridad de la piel.

5

La piel humana está compuesta de tres capas primarias: la epidermis, dermis e hipodermis. Cada una de estas capas contiene poblaciones celulares específicas comprendidas dentro de una matriz física y bioquímica compleja, por lo tanto proporciona la organización mecánica y funcional necesaria para que la piel conserve la función de barrera. Es sabido que la epidermis desprende millones de células todos los días, lo cual genera una gran demanda de células de reemplazo. Son claves en este proceso, que opera continuamente a través de la vida de un organismo, las diversas poblaciones de células madre y progenitoras y los fibroblastos asociados que proporcionan apoyo biomecánico y trófico. Las células madre y progenitoras proliferan y se diferencian como parte del mecanismo de reparación y regeneración natural en el cuerpo, a modo de cumplir con esta demanda continua de células nuevas en la piel. Los fibroblastos, que habitan en la dermis, proveen apoyo trófico vital, en tanto que producen importantes componentes proteicos de la piel.

Existe una clara necesidad en la técnica de composiciones para productos del cuidado de la piel, ~~y métodos para la~~ preparación de productos del cuidado de la piel, que tienen una capacidad probada para actuar directamente en las células de la piel. Esto incluye la mejora en la proliferación y el mantenimiento de las poblaciones de células en la piel a los efectos de promover la reparación de la piel y los mecanismos de regeneración en el cuerpo.

10 Tal como se describe en la presente, el inventor ha descubierto composiciones nuevas y útiles derivadas de ingredientes naturales en muchas de estas plantas que actúan como apoyo a la proliferación, migración y diferenciación de células madre y progenitoras y/o fibroblastos. Estos

15 ingredientes naturales se pueden aplicar de manera tópica en una mezcla combinada (aceite de coco, manteca de nilótica, rosa mosqueta, Olivem 1000, manteca de cacao, lecitina de soja, nuez de sapindo, NovHyal, fucoidano optimizado con Maritech, moringa, aloe vera, genisteína, mamaku negro,

20 cehami, Amla, AFA, granada, sangre de drago, guar, vainilla, calostro, citocinas, maqui, bayas de sinergia, extracto de té verde, extracto de vainilla en 20 veces, cacao, extracto de oliva (hidroxitirosol), vitamina E (girasol), samambaia, rosa de Bulgaria, jazmín, naranja dulce, ylang-ylang, aceite

esencial de mandarina, extracto de naranjo (Lonicera), que prueba tener un efecto significativo en la retención de humedad en la piel, la elasticidad de la piel, así como también la reducción de arrugas.

5

#### COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona, en una modalidad, una composición para el cuidado de la piel purificada que incluye uno o más de los siguientes componentes seleccionados del grupo que incluye: fucoidano o sus extractos, *Moringa oleifera* o sus extractos, *Aloe* o sus extractos, soja o sus extractos, *Cyathea medularis* o sus extractos, *Centipeda cunninghamii* o sus extractos, *Phyllanthus emblica* o sus extractos, *Aphanizomenon flos-aquae* o sus extractos, *Punica granatum* o sus extractos, *Croton lechleri* o sus extractos, calostro o sus extractos, *Citrus aurantium* o sus extractos, *Lonicera japonica* o sus extractos, *Olea europaea* o sus extractos, *Polypodium leucotomos* o sus extractos, *Camellia sinensis* o sus extractos, *Aristotelia chilensis* o sus extractos, bayas o sus extractos, *Theobroma cacao* o sus extractos, *Cocos nucifera* o sus extractos, *Vitellaria nilotica* o sus extractos, *Rosa rubiginosa* o sus extractos, *Ceteryl olivate* o sus extractos, *Theobroma cacao* o sus

extractos, *Glycine max* o sus extractos, *Citrus sinensis* o sus extractos, *Quillaja saponaria* o sus extractos, *Helianthus annuus* o sus extractos, NAG6P, *E. coli* o sus extractos, *Rosa damascena* o sus extractos, *Jasminum grandiflorum* o sus extractos, *Cananga odorata* o sus extractos, *Citrus reticulata* o sus extractos, y/o vainilla o sus extractos, y un portador aceptable como cosmético. En otra modalidad, la composición purificada para el cuidado de la piel es una emulsión que carece sustancialmente de ingredientes artificiales.

10

Otro aspecto de la presente invención proporciona, en una modalidad, un método para acondicionar la piel de un sujeto, lo que incluye proporcionar una cantidad de una composición purificada, donde la composición incluye uno o más de los siguientes componentes seleccionados del grupo que incluye: fucoidano o sus extractos, *Moringa oleifera* o sus extractos, *Aloe* o sus extractos, soja o sus extractos, *Cyathea medularis* o sus extractos, *Centipeda cunninghamii* o sus extractos, *Phyllanthus emblica* o sus extractos, *Aphanizomenon flos-aquae* o sus extractos, *Punica granatum* o sus extractos, *Croton lechleri* o sus extractos, calostro o sus extractos, *Citrus aurantium* o sus extractos, *Lonicera japonica* o sus extractos, *Olea europaea* o sus extractos, *Polypodium leucotomos* o sus extractos, *Camellia sinensis* o sus extractos, *Aristotelia*

*chilensis* o sus extractos, bayas o sus extractos, *Theobroma*  
*cacao* o sus extractos, *Cocos nucifera* o sus extractos,  
*Vitellaria nilotica* o sus extractos, *Rosa rubiginosa* o sus  
extractos, *Ceteryl olivate* (olivato ceterilo) o sus  
5 extractos, *Theobroma cacao* o sus extractos, *Glycine max* o sus  
extractos, *Citrus sinensis* o sus extractos, *Quillaja*  
*saponaria* o sus extractos, *Helianthus annuus* o sus extractos,  
NAG6P, *E. coli* o sus extractos, *Rosa damascena* o sus  
extractos, *Jasminum grandiflorum* o sus extractos, *Cananga*  
10 *odorata* o sus extractos, *Citrus reticulata* o sus extractos,  
y/o *Vanilla* o sus extractos; y administrar una cantidad de la  
composición purificada al sujeto en una cantidad suficiente  
para acondicionar la piel del sujeto. En otra modalidad, el  
acondicionamiento de la piel del sujeto tiene como resultado  
15 el aumento de la proliferación de células progenitoras,  
células madre y/o fibroblastos dérmicos. En otra modalidad,  
el acondicionamiento de la piel del sujeto tiene como  
resultado el aumento de la movilización de células  
progenitoras, células madre y/o fibroblastos dérmicos. En  
20 otra modalidad, el acondicionamiento de la piel del sujeto  
tiene como resultado el aumento de la migración de células  
progenitoras, células madre y/o fibroblastos dérmicos. En  
otra modalidad, el acondicionamiento de la piel del sujeto  
tiene como resultado el aumento en la protección

antioxidante. En otra modalidad, el acondicionamiento de la piel del sujeto tiene como resultado la inhibición de la formación de los radicales libres.

5 Otro aspecto de la presente invención proporciona, en una modalidad, un método para mejorar la apariencia de la piel de un sujeto, lo que incluye proporcionar una cantidad de una composición purificada, donde la composición incluye uno o más de los siguientes componentes seleccionados del grupo que

10 incluye: fucoidano o sus extractos, *Moringa oleifera* o sus extractos, *Aloe* o sus extractos, soja o sus extractos, *Cyathea medularis* o sus extractos, *Centipeda cunninghamii* o sus extractos, *Phyllanthus emblica* o sus extractos, *Aphanizomenon flos-aquae* o sus extractos, *Punica granatum* o

15 sus extractos, *Croton lechleri* o sus extractos, calostro o sus extractos, *Citrus aurantium* o sus extractos, *Lonicera japonica* o sus extractos, *Olea europaea* o sus extractos, *Polypodium leucotomos* o sus extractos, *Camellia sinensis* o sus extractos, *Aristotelia chilensis* o sus extractos, bayas o

20 sus extractos, *Theobroma cacao* o sus extractos, *Cocos nucifera* o sus extractos, *Vitellaria nilotica* o sus extractos, *Rosa rubiginosa* o sus extractos, *Ceteryl olivate* o sus extractos, *Theobroma cacao* o sus extractos, *Glycine max* o sus extractos, *Citrus sinensis* o sus extractos, *Quillaja*

saponaria o sus extractos, *Helianthus annuus* o sus extractos, NAG6P, *E. coli* o sus extractos, *Rosa damascena* o sus extractos, *Jasminum grandiflorum* o sus extractos, *Cananga odorata* o sus extractos, *Citrus reticulata* o sus extractos, y/o *Vanilla* o sus extractos; y administrar una cantidad de la composición purificada al sujeto en una cantidad suficiente para mejorar la apariencia de la piel del sujeto. En otra modalidad, la apariencia mejorada de la piel incluye la mejora del tono de la piel. En otra modalidad, la apariencia mejorada de la piel incluye la mejora de la elasticidad de la piel. En otra modalidad, la apariencia mejorada de la piel incluye la mejora del espesor de la piel. En otra modalidad, la apariencia mejorada de la piel incluye la mejora de la hidratación de la piel.

15

Otro aspecto de la presente invención proporciona, en una modalidad, un método para reducir las características relacionadas con la edad en la piel de un sujeto, lo que incluye proporcionar una cantidad de una composición purificada, donde la composición incluye uno o más de los siguientes componentes seleccionados del grupo que incluye: fucoidano o sus extractos, *Moringa oleifera* o sus extractos, *Aloe* o sus extractos, soja o sus extractos, *Cyathea medularis* o sus extractos, *Centipeda cunninghamii* o sus extractos,

*Phyllanthus emblica* o sus extractos, *Aphanizomenon flos-aquae*  
o sus extractos, *Punica granatum* o sus extractos, *Croton*  
*lechleri* o sus extractos, calostro o sus extractos, *Citrus*  
*aurantium* o sus extractos, *Lonicera japonica* o sus extractos,  
5 *Olea europaea* o sus extractos, *Polypodium leucotomos* o sus  
extractos, *Camellia sinensis* o sus extractos, *Aristotelia*  
*chilensis* o sus extractos, bayas o sus extractos, *Theobroma*  
*cacao* o sus extractos, *Cocos nucifera* o sus extractos,  
*Vitellaria nilotica* o sus extractos, *Rosa rubiginosa* o sus  
10 extractos, *Ceteryl olivate* o sus extractos, *Theobroma cacao* o  
sus extractos, *Glycine max* o sus extractos, *Citrus sinensis* o  
sus extractos, *Quillaja saponaria* o sus extractos, *Helianthus*  
*annuus* o sus extractos, NAG6P, *E. coli* o sus extractos, *Rosa*  
*damascena* o sus extractos, *Jasminum grandiflorum* o sus  
15 extractos, *Cananga odorata* o sus extractos, *Citrus reticulata*  
o sus extractos, y/o vainilla o sus extractos; y administrar  
una cantidad de la composición purificada al sujeto en una  
cantidad suficiente para reducir las características  
relacionadas con la edad en la piel del sujeto. En otra  
20 modalidad, las características relacionadas con la edad  
incluyen las arrugas. En otra modalidad, las características  
relacionadas con la edad incluyen las líneas finas. En otra  
modalidad, las características relacionadas con la edad

incluyen marcas oscuras en la piel o manchas de envejecimiento.

---

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5

Las modalidades de ejemplo se ilustran en las figuras de referencia. Se pretende que las modalidades y figuras descritas en la presente sean consideradas ilustrativas en vez de taxativas.

10

La **Figura 1** ilustra los efectos de compuestos individuales en la proliferación celular. En los fibroblastos dérmicos neonatales, se observó un claro aumento en la proliferación de fibroblastos para los siguientes compuestos individuales tal como se describe: *Aphanizomenon flos-aquae* (AFA) (96 %), aloe (*Aloe Barbadensis*) (87 %), fucoidano a partir de *Undaria pinnatifida* (55 %), cehami (*Centipeda cunninghamii*) (30 %), cacao (*Theobroma cacao*) (54 %), baya de maqui (*Aristotelia chilensis*) (58 %) y vainilla (*Vanilla planifolia*) (25 %).

20

La **Figura 2** ilustra los efectos de compuestos individuales en la proliferación celular. En los fibroblastos dérmicos humanos de adultos, *Aphanizomenon flos-aquae* (AFA), aloe (*Aloe Barbadensis*), fucoidano a partir de *Undaria*

*pinnatifida*, mamaku negro (*Cyathea medullaris*)  
(*Centipeda cunninghamii*), mezcla de ~~citocina~~, cacao  
(*Theobroma cacao*) y baya de maqui (*Aristotelia chilensis*)  
aumentan significativamente la proliferación del fibroblasto  
5 dérmico, que oscila en un aumento de más del 10 % hasta cerca  
del 70 % en varios compuestos. La vainilla (*Vanilla*  
*planifolia*) y el calostro no aumentaron significativamente la  
proliferación de fibroblastos dérmicos adultos por sí mismos  
sino que potenciaron de forma sinérgica el efecto de AFA. Una  
10 mezcla de citocinas, que incluye el factor de crecimiento  
epidérmico, los factores de crecimiento de fibroblastos, el  
factor de crecimiento de queratinocitos, los factores de  
crecimiento de hepatocitos y el factor de células madre,  
llevó al aumento sustancial en la proliferación de  
15 fibroblastos dérmicos por encima de la referencia.

La **Figura 3** ilustra el efecto de las combinaciones de  
compuestos. En los fibroblastos dérmicos adultos, los  
compuestos individuales claramente demuestran efectos  
20 sinérgicos cuando se mezclan entre sí para mejorar la  
proliferación. AFA mejoró la proliferación de fibroblastos  
dérmicos adultos en un 26 %. Sin embargo, aloe (*Aloe*  
*Barbadensis*), fucoidano a partir de *Undaria pinnatifida* y  
cehami (*Centipeda cunninghamii*) reducen individualmente la

proliferación en un 37 %, 22 % y 30 %, respectivamente.

Cuando se combinan, las mezclas de ~~estos distintos~~ ingredientes mejoran la proliferación entre un 42 % y un 86 %. Los efectos más significativos se observaron en las  
5 mezclas de AFA, fucoidano y cehami (86 %), aloe y fucoidano (74 %), aloe, fucoidano y cehami (71 %), fucoidano y cehami (70 %), AFA, aloe y fucoidano (70 %) y una mezcla de los cuatro ingredientes (63 %). La mezcla de AFA con cacao (*Theobroma cacao*) y vainilla (*Vanilla planifolia*) también  
10 creó una sinergia que aumentó la proliferación de fibroblastos dérmicos adultos en un 30 % y 15 %.

La Figura 4 ilustra los efectos de compuestos individuales en la producción de colágeno. En los fibroblastos dérmicos  
15 humanos adultos, se aumentó la producción de colágeno mediante fibroblastos dérmicos humanos adultos primarios en cultivos con fucoidano a partir de *Undaria pinnatifida*, extracto de calostro bovino, citocinas, cehami (*Centipeda cunninghamii*), y amla (*Phyllanthus emblica*). Mientras que los  
20 fibroblastos de control no tratados secretaron aproximadamente 0,3 µg/mL de colágeno, las muestras tratadas secretaron cantidades que variaron entre 0,8 a cerca de 1,2 µg/mL de colágeno.

La **Figura 5A-B** ilustra una prueba de rasguño de cicatrización de heridas. **(A)**: Diagrama de un modelo de bioensayo celular *in vitro* utilizado para la cicatrización de heridas, donde se cultivaron los fibroblastos dérmicos humanos adultos hasta formar una monocapa densa. Se hizo un rasguño a través de la monocapa, y a continuación del tratamiento con compuestos individuales, luego de 36 horas, se observó una recuperación. Se muestran observaciones fenotípicas con un sistema de evaluación de ejemplo que varía de 0-10. **(B)**: Efecto de los ingredientes en la recuperación del rasguño *in vitro*. Una mezcla de citocinas, que incluye el factor de crecimiento epidérmico, los factores de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento de queratinocitos, los factores de crecimiento de hepatocitos y el factor de células madre, llevó a un aumento sustancial en la migración de fibroblastos dérmicos y la recuperación acelerada en el ensayo de rasguños *in vitro*. Además, el aloe (*Aloe Barbadensis*), *Aphanizomenon flos-aquae* (AFA), la Sangre de drago (*Croton lechleri*), las bayas de maqui (*Aristotelia chilensis*) y el extracto de calostro bovino sustentaron la recuperación acelerada.

La **Figura 6** ilustra el efecto de la proliferación y migración de las células madre. Los fibroblastos dérmicos adultos y los

neonatales se cultivaron para confluír en en de exponerse a sometidos a la prueba del rasguño antes de exponerse a extractos de varias plantas para estudiar el efecto de los extractos vegetales en la proliferación y migración de las

5 células madre. Los resultados representativos se muestran de la siguiente manera: (A): Control (B): aloe (*Aloe Barbadensis*) (C): mamaku negro (*Cyathea medullaris*) (D): cacao (*Theobroma cacao*) (E): bayas de maqui (*Aristotelia chilensis*) (F): mezcla de extractos de bayas.

10

La **Figura 7A-B** ilustra la reducción de arrugas después de la aplicación durante un corto período de tiempo. (A): Resultado representativo de aplicar una combinación de ingredientes naturales durante un período de 7 días. Las mediciones

15 indicaron una reducción del 74 % de las arrugas. (B): Resultado representativo de aplicar una combinación de ingredientes naturales durante un período de 7 días. Las mediciones indicaron una reducción del 81 % de las arrugas.

20 La **Figura 8** ilustra ejemplos de mejoras en la apariencia de la piel. La apariencia de la piel mejora luego de la aplicación de los ingredientes combinados durante 28 días, tal como se muestra con la profundidad de las arrugas, la sombra debajo de los ojos y la hidratación de la piel, los

cuales se indican mediante flechas rojas. En un estudio abierto, 10 individuos (5 hombres y 5 mujeres) usaron la combinación de ingredientes dos veces al día durante 28 días. Las mediciones de la elasticidad y humectación de la piel, junto con el análisis de la superficie de la piel, se llevaron a cabo en los días 0, 7, 14 y 28. En (A) se muestra un primer ejemplo de paciente representativo: 0 días, (B): 7 días, y (C): 28 días de tratamiento. En (D) se muestra un segundo ejemplo de paciente representativo: 0 días, (E): 7 días, y (F): 28 días de tratamiento.

La **Figura 9** ilustra ejemplos de la reducción de arrugas después de la aplicación prolongada en el tiempo. (A): La aplicación de la combinación de ingredientes en un período de 28 días tuvo como resultado una reducción de las arrugas del 82 % en la base del párpado. (B): El resultado representativo de la reducción de arrugas en la frente como resultado de la aplicación tópica de suero que contiene una combinación de ingredientes naturales.

20

La **Figura 10A-B** ilustra las mediciones de las propiedades de la piel. (A): El sistema de análisis de imágenes Visioscan se utilizó para generar la imagen de la aparición de arrugas según se asocian con la aspereza de la superficie a partir de

la profundidad de arrugas finas y ásperas. Las combinaciones de ingredientes aplicadas en un período de 28 días demostraron importantes disminuciones en la aspereza de la superficie, las disminuciones más significativas tienen lugar a los 7 días (\*\*\*) indican la importancia estadística,  $p < 0,001$ ), y siguieron siendo muy significativas a los 14 y 28 días de uso del producto (\*\*\*) indican la importancia estadística,  $p < 0,02$ ). Las reducciones promedio fueron de 9,8 %, 17,4 %, y 25,3 % después de 7, 14 y 28 días de uso, respectivamente, con un % máximo de mejora que alcanzó el 39,3 %. **(B)**: La evaluación de la elasticidad/flexibilidad de la piel mediante un Cutometer indicó un aumento de la elasticidad biológica en los sitios de prueba tratados con el producto de prueba. Los aumentos fueron estadísticamente significativos a partir de la referencia después de los 14 y 28 días de uso (tal como lo indica \*), y promedió un aumento del 10 % de la elasticidad, con un % máximo de mejora que alcanzó el 31,9 %. **(C)**: El Nova Dermal Phase meter (medidor de fase dérmica) se utilizó en la medición de hidratación de la piel. Las mediciones demostraron que el producto de prueba aumentó drásticamente el contenido de humedad de la piel. Los aumentos fueron estadísticamente significativos a partir de la referencia después de los 14 y 28 días de uso (tal como lo indica \*), con aumentos promedio de 29,7 % y 30,5 %.

La **Figura 11** ilustra mejoras en la retención de humedad, la elasticidad y la eliminación de arrugas. La aplicación tópica de suero que contiene extractos fríos infundidos de *Aphanizomenon flos-aquae* (AFA), fucoidano a partir de *Undaria pinnatifida*, aloe (*Aloe Barbadensis*), cehami (*Centipeda cunninghamii*), mamaku negro (*Cyathea medullaris*), cacao (*Theobroma cacao*), mezcla de extractos de bayas, bayas de maqui (*Aristotelia chilensis*), calostro, vainilla (*Vanilla planifolia*), granada (*Punica granatum*), Sangre de drago (*Croton lechleri*), y té verde (*Camellia sinensis*) llevó a una reducción del 25 % en las arrugas, un aumento del 30 % en la retención de humedad y un aumento del 10 % en la elasticidad. Los resultados a lo largo de períodos de 7 días, 14 días y 28 días demostraron claramente una mejora en el tiempo.

La Figura 12 ilustra los efectos de compuestos individuales en la protección antioxidante celular. Se evaluó la capacidad de protección antioxidante celular de cada ingrediente en el bioensayo CAP-e. Los datos in vitro demostraron una biodisponibilidad antioxidante potente mediante amla (*Phyllanthus emblica*), granada (*Punica granatum*), Sangre de drago (*Croton lechleri*), y té verde (*Camellia sinensis*).

La **Figura 13** ilustra los efectos de compuestos individuales en impedir la formación de radicales libres. Se evaluó el efecto inhibitor de cada ingrediente en la formación de radicales libres mediante células inflamatorias colocadas en condiciones de estrés oxidativo. Los datos *in vitro* demostraron una producción de radicales reducida mediante compuestos individuales, que incluye fucoidano a partir de *Undaria pinnatifida*, manteca de karité, rosa mosqueta (*Rosa rubiginosa*), bayas de maqui (*Aristotelia chilensis*), vainilla (*Vanilla planifolia*), y té verde (*Camellia sinensis*).

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

Todas las referencias mencionadas en la presente se incorporan mediante esta referencia en su totalidad como si se establecieran por completo. A menos que se indique de otro modo, los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado según lo entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Singleton *et ál.*, *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology* 3<sup>a</sup> ed., J. Wiley & Sons (Nueva York, NY 2001); marzo, *Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure* 5<sup>a</sup> ed., J. Wiley & Sons (Nueva York, NY 2001); y Sambrook y Russel, *Molecular*

*Cloning: A Laboratory Manual* 3ª ed., Cold Spring Harbor  
Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY 2001); ~~Dixon, Plant~~  
*Cell Culture: A Practical Approach*, Oxford University Press  
(EUA 1994) provee al experto en la técnica una guía general  
5 de muchos términos utilizados en la presente solicitud.

Un experto en la técnica podrá reconocer muchos métodos y  
materiales similares o equivalentes a los descritos en la  
presente, que se podrían utilizar en la práctica de la  
10 presente invención. En efecto, la presente invención no se  
encuentra de ninguna manera limitada por los métodos y  
materiales descritos. A efectos de la presente invención, a  
continuación se definen los siguientes términos.

15 Tal como se usa en la presente descripción y en las  
reivindicaciones que le siguen, el significado de "un/una",  
"uno" y "el/la", incluyen la referencia al plural salvo que  
el contexto indique claramente lo contrario. También, tal  
como se usa en la presente descripción, el significado de  
20 "en" incluye "en" y "sobre" salvo que el contexto indique  
claramente lo contrario.

Tal como se usa en la presente "ingredientes artificiales"  
hace referencia a ingredientes que no se encuentran en la

naturaleza y que por lo tanto se deben producir de manera  
sintética como ingredientes artificiales. Los ejemplos  
incluyen aditivos comúnmente producidos a los efectos de  
agregar color, sabor, gusto, las propiedades físicas deseadas  
5 de tensioactivos y emolientes o conservantes para el  
almacenamiento extendido.

Tal como se usa en la presente, "calostro" hace referencia a  
un fluido secretado por las glándulas mamarias de mamíferos  
del sexo femenino durante los primeros días de lactancia, el  
10 cual contiene varios nutrientes e inhibidores de proteasa que  
evita que se destruya mediante el proceso de digestión. Los  
humanos producen cantidades relativamente pequeñas de  
calostro en los primeros dos días después de dar a luz, pero  
las vacas producen aproximadamente nueve galones de calostro.

15

Tal como se usa en la presente "cantidad eficaz como  
cosmético" es la cantidad de una composición proporcionada  
para su administración y en un régimen de dosificación  
particular que es suficiente para lograr una apariencia, una  
20 sensación y/o un efecto protector deseado. Por ejemplo, una  
cantidad que tiene como resultado la prevención o la  
disminución de la aparición y/o síntomas asociados con una  
afección no deseada, tal como arrugas, líneas finas, espesor  
de la piel, pérdida de la elasticidad o flexibilidad de la

piel u otras características de la piel asociadas con el envejecimiento, los rayos UV, la exposición a químicos, el clima adverso (por ejemplo, temperatura, humedad), ingesta dietética, agentes biológicos, oxidantes ambientales, entre  
5 otros.

Tal como se usa en la presente, "fucoidano" describe fucanos sulfatados obtenidos a partir de algas. El fucoidano se ha obtenido a partir de una amplia variedad de especies de algas  
10 tal como se proporciona en la siguiente lista no taxativa:  
*Cladosiphon okamuranus*, *Chordaria flagelliformis*, *Ch. Gracilis*, *Saundersella simplex*, *Desmaestia intermedia*,  
*Dictyosiphon foeniculaceus*, *Dictyota dichotoma*, *Padina pavonica*, *Spatoglossum schroederi*, *Adernocystis utricularis*,  
15 *Pyralayella littoralis*, *Ascophyllum nodosum*, *Bifurcaria bifurcata*, *Fucus visiculosus*, *F. spiralis*, *F. serratus*, *F. evaescens*, *Himanthalia lorea*, *Hizikia fusiforme*, *Pelvetia canaliculata*, *P. wrightii*, *Sargassum stenophyllum*, *S. honeri*,  
*S. Khellmanium*, *S. muticum*, *Alaria fistulosa*, *A. marginata*,  
20 *Arthrothammus bifidus*, *Chorda film*, *Ecklonia kurome*, *E. cava*, *Eisenia bicyclis*, *Laminaria angustata*, *L. brasiliensis*, *L. cloustoni*, *L. digitata*, *L. japonica*, *L. religiosia*, *L. saccharina*, *Macrocystis integrifolia*, *M. pyrifera*,

*Nereocystis luetkeana*, *Undaria pinnatifida*, *Petalonia fascia*,  
*Scytosiphon lomentaria*.

---

Tal como se usan en la presente, "planta" y "plantas"  
5 incluyen todas las especies del reino Plantae, inclusive las  
plantas según la división Chlorophyta, división Rhodophora,  
división Paeophyta, división Bryophyta and división  
Tracheophyta; la subdivisión Lycopsida, subdivisión  
Sphenopsida, subdivisión Pteropsida y subdivisión  
10 Spermopsida, la clase Gymnospermae, clase Angiospermae,  
subclase Dicotyledonidae y subclase Monocotyledonidae. Las  
plantas incluyen hierbas, plantas inferiores tales como  
hongos y algas y cualquier organismo conocido coloquialmente  
como vegetal, fruta o verdura. Las plantas incluyen además  
15 células únicas, múltiples células, cultivos de células  
primarias, líneas celulares, explantes celulares, órganos  
individuales o cualquier otro derivado celular que se obtenga  
a partir de todas las especies del reino Plantae descrito en  
la presente. En la presente, "planta" y "plantas" se utilizan  
20 indistintamente como "botánico", donde "botánico" incluye  
todas las especies del reino Plantae descrito en la presente.

Tal como se usa en la presente, "célula progenitora" hace referencia a una célula que da origen a la progenie en un linaje celular definido.

5 Con "sujeto" se hace referencia a un mamífero, preferentemente un humano, en busca de mejorar una afección, trastorno o enfermedad, que incluye cambios en la apariencia estética, tal como la reducción/eliminación de características estéticas no deseadas (por ejemplo, la  
10 reducción de arrugas, mejora en la hidratación y la elasticidad de la piel).

Tal como se usa en la presente, "célula madre" hace referencia a una célula que tiene la capacidad de separarse  
15 (autorreplicarse) durante períodos indefinidos, a menudo a lo largo de la vida de un organismo, y que, en determinadas condiciones o señales específicas dadas, puede diferenciarse con respecto a muchos tipos celulares distintos que conforman el organismo. Es decir, las células madre tienen el potencial  
20 de convertirse en células maduras que tienen formas características y funciones especializadas, tales como queratinocitos, sebocitos, células amplificadoras de tránsito o melanocitos. Las células madre pueden residir en la lámina basal epitelial, los nichos de epidermis interfolicular

(IFE), la glándula sebácea y la protuberancia del folículo piloso.

Células madre y progenitoras en la piel. Un ejemplo clásico del papel principal de las células madre y progenitoras en la reparación y regeneración de la piel es el de las células madre de queratinocitos (KSC) que conservan la función de barrera epidérmica (Mimeault y Batra, 2010). La barrera epidérmica está caracterizada por la pérdida continua de queratinocitos diferenciados de manera terminal en la capa epidérmica más exterior, la capa córnea se libera de la superficie de la piel. Los queratinocitos que están ubicados próximos a la membrana basal de la lámina basal epidérmica más interior cumplen un papel esencial en la reposición de los queratinocitos maduros de la epidermis, tanto en condiciones homeostáticas normales como en respuesta a la cicatrización de heridas/lesiones en la piel. Esto se logra mediante una división asimétrica característica de los KSC dentro del nicho de la lámina basal, que tiene como resultado la propagación de los KSC y células amplificadoras de tránsito (TA)/intermedias más comprometidas. Estas células TA luego migran fuera del nicho, dando lugar a los queratinocitos diferenciados de manera terminal los cuales

constituyen aproximadamente el 95 % de las células que se encuentran en varias capas epidérmicas.

A pesar de que la piel contiene un amplio potencial para repararse y regenerarse, en la vida de un organismo, se combinan factores intrínsecos y extrínsecos para alterar colectivamente la integridad estructural y la capacidad de reparación y regeneración subyacentes de la piel (Racila y Bickenbach, 2009). El envejecimiento de la piel se caracteriza por la pérdida del tono y elasticidad, que puede sumarse al aumento de la deshidratación epidérmica, las arrugas, la susceptibilidad a las heridas y a la cicatrización lenta de las heridas. El principal factor extrínseco que provoca el envejecimiento de la piel es la exposición a los rayos UV, en que la exposición prolongada a la luz ultravioleta tiene como resultado la reticulación entre las proteínas de la piel. La reticulación de elastinas y colágenos, que son proteínas de matriz extracelular ("ECM") que se encuentran en la piel, reduce la reactividad con otros componentes de la matriz de la piel, por lo tanto reduce las propiedades mecánicas óptimas de la piel. Simultáneamente, los cambios moleculares más sutiles limitan la capacidad de autorrenovación y la capacidad regenerativa. Por ejemplo, las células madre que expresan el proteoglicano asociado al

melanoma sulfato de condroitina (MCSP) y  $\beta 1$  integrinas poseen un alto grado de capacidad autorrenovadora y ~~se halla que la~~ expresión de estos marcadores es drásticamente reducida en la piel envejecida. En relación a esto, el envejecimiento se puede visualizar como un proceso de cambio multifacético tanto en la estructura mecánica como en una reducción progresiva en la capacidad funcional subyacente.

Aunque los queratinocitos se encuentran entre las células madre y progenitoras más conocidas que sustentan las poblaciones de queratinocitos maduros en la epidermis, se sabe que existe una variedad de células progenitoras y células madre distintas, que cumplen roles especializados en el ambiente dinámico de mantenimiento, regeneración y reparación de la piel. Cabe destacar que muchos de estos tipos distintos de subpoblaciones de células madre y progenitoras se encuentran dentro de microambientes muy específicos ubicados en la estructura de la piel. Por ejemplo, se consideran los distintos tipos de subpoblaciones de células madre y progenitoras que se encuentran dentro de los nichos de epidermis interfolicular (IFE), los nichos de la región de la glándula sebácea y de la protuberancia del folículo piloso. Parece que existen células progenitoras unipotentes CK5/14 y BLIMP1 positivas cerca de la membrana

basal que rodea la glándula sebácea cutánea en el folículo piloso. Estas células cumplen un papel primario con el objetivo de regenerar la glándula sebácea que incluye la diferenciación terminal en sebocitos, que son responsables de la secreción del sebo. Por el contrario, la protuberancia del folículo piloso parece contener células madre epiteliales multipotentes (bESCs) que también dan origen a queratinocitos maduros, que a su vez regeneran células epidérmicas o reparan el tejido epitelial en respuesta a heridas (Fuchs y Horsley, 2008). Mediante la oposición adicional de estos dos ejemplos, la parte permanente inferior de la protuberancia parece contener una población de precursores de melanocitos, que cumplen una función importante en la pigmentación del cabello y de la piel. En breve, existe una interacción compleja entre las células madre y progenitoras que se encuentran en estas estructuras y su contribución específica al mantenimiento de la integridad y funcionamiento de la piel.

**Fibroblastos dérmicos.** Dado que la epidermis es avascular (es decir, no está asociada ni se administra por vasos sanguíneos), los medios primarios de apoyo a la función biológica se alcanzan a través de la difusión de nutrientes mediante la capa dérmica subyacente. Esta capa está caracterizada por la presencia de fibras de colágeno y

elastina que proporciona una estructura mecánica de tejido de la piel, estas mismas proteínas ECM son producidas por fibroblastos dérmicos. La producción de colágeno reducida es característica del envejecimiento acelerado, además de las modificaciones postranslacionales tales como la reticulación provocada por los rayos UV, tal como se describe anteriormente. En tanto que los fibroblastos son la fuente principal de ECM en la piel, también son una fuente primaria de proteínas metaloproteinasas ("MMP"), las cuales son moléculas clave implicadas en la degradación de las proteínas de ECM. En la medida que la expresión de MMP mediante fibroblastos es un proceso normal relacionado con el recambio natural de las proteínas de ECM en la piel, el nivel elevado de la expresión de MMP mediante los fibroblastos se han asociado con el envejecimiento acelerado. A su vez, estos niveles más altos de enzimas degradantes de las proteínas llevan a la disminución y fragmentación del colágeno en la piel, una reducción en la síntesis del colágeno, la disminución de factores de crecimiento y nutrientes dentro de los depósitos que proporcionan sustento biotrópico a las células de la piel, y disminuyen el sustento de los fibroblastos dérmicos y células madre y progenitoras de la piel dentro de la lámina basal y el epitelio. Estas observaciones afirman la visión de que el envejecimiento es

una combinación de cambios directos e inmediatos en la estructura y organización de la proteína de ECM a través de la actividad elevada de MMP, acoplada a una disminución progresiva y gradual en la capacidad regeneradora a través de la actividad disminuida de la célula madre y progenitora. Esta pérdida progresiva es el resultado del apoyo mecánico y trófico más bajo proporcionado por los fibroblastos que establecen los microambientes de los nichos de célula madre.

10 Ingredientes naturales. En el mercado actual existe una variedad de productos para el cuidado de la piel y antienvejecimiento. Sin embargo, la mayoría de estas composiciones apenas proporcionan una mejora temporal en la hidratación, tonicidad y apariencia de la piel, sin explorar el mecanismo de reparación y regeneración natural en el cuerpo. Además, los ingredientes naturales, cuando derivan de fuentes animales y/o botánicas, proporcionan una fuente renovable, no tóxica y consistente de materiales a partir de la derivación de componentes para el cuidado de la piel.

20

Se ha demostrado que una cantidad de ingredientes naturales tienen un efecto beneficioso en la cicatrización de heridas y en la regeneración de la piel, aunque muchas veces los mecanismos de acción siguen siendo poco claros. Por ejemplo,

la capacidad de la genisteína para acelerar la cicatrización de heridas está mediada solo parcialmente a través de vías de señalización clásicas dependientes del receptor de estrógeno, mientras que el otro mecanismo de acción sigue siendo desconocido. Se demostró que *Phyllanthus emblica* acelera la cicatrización de heridas, en parte mediante el apoyo a la formación de colágeno y la inhibición de metaloproteinasa de matriz. Se ha postulado un mecanismo de acción similar para el efecto beneficioso del cacao en la piel. El sustento de las funciones inmunes fue la hipótesis propuesta para el mecanismo de acción que subraya el efecto beneficioso de *Undaria pinnatifida* en la cicatrización de heridas asociados al herpes. Se demostró que los beneficios del té verde son parcialmente mediados por polifenoles que proporcionarán una protección antioxidante y apoyo a la secreción de los factores de crecimiento. Se demostró que los beneficios de *Aloe barbadensis* están al menos parcialmente ligados a la modulación de las citocinas y los factores de crecimiento en la piel. Por otro lado, muchas otras plantas tales como cehami (*Centipeda cunninghamii*), vainilla (*Vanilla planifolia*), *Aphanizomenon flos-aquae* (AFA), y mamaku negro (*Cyathea medullaris*) han adquirido la reputación de ser beneficiosas para la piel sin ninguna evaluación científica válida.

Tal como lo demuestra un ejemplo más amplio, el fucoidano es un fucano sulfatado que cumple un rol comprobado en la promoción del mecanismo de regeneración y reparación a través de la promoción de la actividad de las células madre de la sangre. Además, se ha demostrado que el fucoidano promueve la producción de colágeno en los fibroblastos dérmicos, a través de integrinas elevadas. Dado que cambiar los niveles de la producción de colágeno son etapas importantes en el envejecimiento y la cicatrización de heridas, es evidente que los ingredientes naturales como el fucoidano pueden servir como componentes importantes en las composiciones para mejorar el cuidado, la reparación y regeneración de la piel al apoyar la actividad de células madre y progenitoras, así como también los fibroblastos.

15

Estas muchas observaciones sugieren que los ingredientes naturales pueden servir como ingredientes eficaces para la reducción de características no deseadas asociadas al envejecimiento y/o compuestos para facilitar el cuidado de heridas en distintas aplicaciones para el cuidado de la piel. Sin embargo, la amplia variedad de tipos de importantes actores celulares y la complejidad de los procesos bioquímicos que rigen los mecanismos de reparación y regeneración de la piel, hacen que sea menos probable que un

ingrediente natural único pueda responder a la variedad de factores que causan una pérdida progresiva de la apariencia, integridad y función deseada de la piel. Como tal, sin limitarse por cualquier teoría, el inventor estima que las combinaciones de ingredientes naturales proporcionan efectos sinérgicos importantes en el sustento de muchos procesos distintos implicados en la reparación y regeneración de la piel. En tanto que los ingredientes únicos pueden comprender un proceso bioquímico importante que lleva a mejores resultados, es más probable que la aplicación de una combinación de más de un ingrediente natural proporcione efectos sinérgicos para vincularse más fácil y eficazmente con varios procesos distintos para mejorar la reparación y regeneración de la piel. Una mezcla combinada (aceite de coco, manteca de nilotica, rosa mosqueta, Olivem 1000, manteca de cacao, lecitina de soja, nuez de sapindo, NovHyal, fucoidano optimizado con Maritech, moringa, aloe vera, genisteína, mamaku negro, ceami, Amla, AFA, granada, sangre de drago, guar, vainilla, calostro, citocinas, maqui, bayas de sinergia, extracto de té verde, extracto de vainilla en 20 veces, Cacao, extracto de oliva (hidroxitirolosol), vitamina E (girasol), samambaia, rosa de Bulgaria, jazmín, naranja dulce, ylang-ylang, aceite esencial de mandarina, extracto de naranja amarga, y lonicera), que prueba tener un efecto

significativo en la retención de humedad en la piel, la elasticidad de la piel, así como también la reducción de arrugas. Este ejemplo demuestra los resultados efectivos que se pueden lograr usando una combinación de ingredientes naturales.

Además, como una ventaja adicional, las distintas propiedades bioquímicas de los ingredientes naturales permiten que sus características deseadas se combinen entre sí ante la exclusión de los ingredientes artificiales. Por ejemplo, la granada o sus extractos pueden proporcionar un color y/o aroma deseado a una composición, sin utilizar un tinte o saborizante sintético. Asimismo, *Croton lechleri* contiene un componente polímero elástico natural que puede proporcionar extensibilidad (es decir, capacidad de dispersión), que de otro modo podría requerir la adición de un polímero sintético. De manera similar, el extracto de aloe, el extracto de naranja amarga a partir de *Citrus aurantium*, y el extracto de lonicera a partir de *Lonicera Japonica*, todos contienen propiedades bacteriostáticas naturales, lo cual reduce la necesidad de conservantes sintéticos o la adición de un bactericida sintético. Juntos, los ingredientes naturales diferentes en una composición combinada proporcionan beneficios dobles: componentes eficaces para el

acondicionamiento del cuidado de la piel, sin la necesidad de ingredientes artificiales para colorar, ~~saborizar, dar gusto,~~ prolongar la conservación, entre otros.

- 5 La presente invención provee métodos y composiciones nuevas para proporcionar una amplia variedad de beneficios cosméticos y/o terapéuticos para el acondicionamiento de la piel mediante la administración a un sujeto de composiciones que contienen combinaciones de ingredientes naturales. En una
- 10 modalidad, la composición tópica para el cuidado de la piel contiene uno o más de los siguientes: fucoidano o sus extractos, *Moringa oleifera* o sus extractos, aloe o sus extractos, soja o sus extractos, *Cyathea medularis* o sus extractos, *Centipeda cunninghamii* o sus extractos,
- 15 *Phyllanthus emblica* o sus extractos, *Aphanizomenon flos-aquae* o sus extractos, *Punica granatum* o sus extractos, *Croton lechleri* o sus extractos, calostro o sus extractos, *Citrus aurantium* o sus extractos, *Lonicera japonica* o sus extractos, *Olea europaea* o sus extractos, *Polypodium leucotomos* o sus
- 20 extractos, *Camellia sinensis* o sus extractos, *Aristotelia chilensis* o sus extractos, bayas o sus extractos, *Theobroma cacao* o sus extractos, *Cocos nucifera* o sus extractos, *Vitellaria nilotica* o sus extractos, *Rosa rubiginosa* o sus extractos, *Ceteryl olivate* o sus extractos, *Theobroma cacao* o

sus extractos, *Glycine max* o sus extractos, *Citrus sinensis* o

sus extractos, *Quillaja saponaria* o sus extractos, ~~*Helianthus*~~

*annuus* o sus extractos, NAG6P, *E. coli* o sus extractos, *Rosa*

*damascena* o sus extractos, *Jasminum grandiflorum* o sus

5 extractos, *Cananga odorata* o sus extractos, *Citrus reticulata*

o sus extractos y/o vainilla o sus extractos y un portador

aceptable como cosmético. En otra modalidad, la composición

tópica para el cuidado de la piel es una emulsión que carece

sustancialmente de ingredientes artificiales.

10

En otras modalidades, la composición incluye uno o más de los

siguientes ingredientes naturales en una cantidad específica

(% p/p): El aceite de coco purificado a partir de *Cocos*

*nucifera* en una cantidad de aproximadamente 0 - 10 %, manteca

15 de karité Nilotica purificada a partir de *Vitellaria nilotica*

en una cantidad de aproximadamente 0 - 3,6 %, Rosa mosqueta

purificada a partir de *Rosa rubiginosa* en una cantidad de

aproximadamente 0 - 3,6%, Olivem 1000 purificado a partir de

*Ceteryl olivate* en una cantidad de aproximadamente 0 - 6,0 %,

20 manteca de cacao purificada a partir de *Theobroma cacao* en

una cantidad de aproximadamente 0 - 3,6 %, lecitina de soja

purificada a partir de *Glycine Max* en una cantidad de

aproximadamente 0 - 1,6 %, nuez de sapindo purificada a

partir de *Quillaja saponaria* en una cantidad de

aproximadamente 0 - 3,0 %, NovHyal purificada a partir de  
NAG6P en una cantidad de aproximadamente 0 - 4,0 %, fucoidano  
purificado a partir de *Laminaria japonica* en una cantidad de  
aproximadamente 0 - 3,0 %, Moringa purificada a partir de  
5 *Moringa oleifera* en una cantidad de aproximadamente 0 - 3,0  
%, aloe vera purificado a partir de *Aloe Barbadensis* en una  
cantidad de aproximadamente 0 - 2,0 %, genisteína purificada  
a partir de soja en una cantidad de aproximadamente 0 - 1,33  
%, mamaku negro purificado a partir de *Cyathea medularis* en  
10 una cantidad de aproximadamente 0 - 1,33 %, cehami purificada  
a partir de *Centipeda cunninghamii* en una cantidad de  
aproximadamente 0 - 1,33 %, Amla purificada a partir de  
*Phyllanthus emblica* en una cantidad de aproximadamente 0 -  
1,33 %, AFA purificada a partir de *Aphanizomenon flos-aquae*  
15 en una cantidad de aproximadamente 0 - 0,66 %, granada  
purificada a partir de *Punica granatum* en una cantidad de  
aproximadamente 0 - 0,66 %, sangre de drago purificada a  
partir de *Croton lechleri* en una cantidad de aproximadamente  
0 - 0,66 %, guar purificado a partir de *Cyamopsis*  
20 *tetragonolobus* en una cantidad de aproximadamente 0 - 1,33 %,  
vainilla purificada a partir de *Vanilla planifolia* en una  
cantidad de aproximadamente 0 - 1,33 %, calostro purificado a  
partir de la primera leche en una cantidad de aproximadamente  
0 - 0,66 %, citocinas purificadas a partir de *E. coli* en una

cantidad de aproximadamente 0 - 0,20 %, ~~partir de~~ *Aristotelia chilensis* en ~~una cantidad de~~ aproximadamente 0 - 0,50 %, extracto de bayas obtenido a partir de mirtilo silvestre, arándano rojo silvestre, 5 grosella negra, aronia, granada, arándano silvestre, uva frutilla, guindo, saúco silvestre, arándano rojo silvestre, frambuesa roja, y/o frambuesa negra en una cantidad de aproximadamente 0 - 0,50 %, extracto de té verde purificado a partir de *Camellia sinensis* en una cantidad de 10 aproximadamente 0 - 0,50 %, extracto de vainilla purificado a partir de *Vanilla planifolia* en una cantidad de aproximadamente 0 - 0,44 %, cacao purificado a partir de *Theobroma cacao* en una cantidad de aproximadamente 0 - 0,4 %, extracto de oliva (hidroxitirosol) purificado a partir de 15 *Olea europaea* en una cantidad de aproximadamente 0 - 2,0 %, vitamina E (girasol) purificada a partir de *Helianthus annuus* en una cantidad de aproximadamente 0 - 1,6 %, samambaia purificada a partir de *Polypodium leucotomos* en una cantidad de aproximadamente 0 - 1,0 %, rosa búlgara purificada a 20 partir de *Rosa damascena* en una cantidad de aproximadamente 0 - 0,44 %, jazmín purificado a partir de *Jasminum grandiflorum* en una cantidad de aproximadamente 0 - 0,48 %, naranja dulce purificada a partir de *Citrus sinensis* en una cantidad de aproximadamente 0 - 0,80 %, ylang-ylang purificada a partir

de *Cananga odorata* en una cantidad de aproximadamente 0 -  
0,24 %, aceite esencial de mandarina purificado a partir de  
*Citrus reticulata* en una cantidad de aproximadamente 0 -  
0,020 %, extracto de naranja amarga purificado a partir de  
5 *Citrus aurantium* en una cantidad de aproximadamente 0 - 2,5  
%, y/o lonicera purificada a partir de *Lonicera japonica* en  
una cantidad de aproximadamente 0 - 2,5 % y combinaciones de  
estos. En diferentes modalidades, las combinaciones de los  
ingredientes deberían constituir aproximadamente 12-15 % del  
10 volumen de la composición final.

La presente invención proporciona adicionalmente un método  
para acondicionar la piel de un sujeto, lo que incluye:  
proporcionar una cantidad de una composición, donde la  
15 composición contiene uno o más de los siguientes componentes  
seleccionados del grupo que incluye: fucoidano o sus  
extractos, *Moringa oleifera* o sus extractos, aloe o sus  
extractos, soja o sus extractos, *Cyathea medularis* o sus  
extractos, *Centipeda cunninghamii* o sus extractos,  
20 *Phyllanthus emblica* o sus extractos, *Aphanizomenon flos-aquae*  
o sus extractos, *Punica granatum* o sus extractos, *Croton*  
*lechleri* o sus extractos, calostro o sus extractos, *Citrus*  
*aurantium* o sus extractos, *Lonicera japonica* o sus extractos,  
*Olea europaea* o sus extractos, *Polypodium leucotomos* o sus

- extractos, *Camellia sinensis* o sus extractos, *Aristolochia*  
*chilensis* o sus extractos, bayas o sus extractos, *Theobroma*  
*cacao* o sus extractos, *Cocos nucifera* o sus extractos,  
*Vitellaria nilotica* o sus extractos, *Rosa rubiginosa* o sus  
5 extractos, *Ceteryl olivate* o sus extractos, *Theobroma cacao* o  
sus extractos, *Glycine max* o sus extractos, *Citrus sinensis* o  
sus extractos, *Quillaja saponaria* o sus extractos, *Helianthus*  
*annuus* o sus extractos, NAG6P, *E. coli* o sus extractos, *Rosa*  
*damascena* o sus extractos, *Jasminum grandiflorum* o sus  
10 extractos, *Cananga odorata* o sus extractos, *Citrus reticulata*  
o sus extractos, y/o vainilla o sus extractos; y administrar  
una cantidad de la composición al sujeto en una cantidad  
suficiente para acondicionar la piel del sujeto.
- 15 En otra modalidad, el acondicionamiento de la piel del sujeto  
tiene como resultado el aumento de la proliferación de  
células progenitoras, células madre y/o fibroblastos  
dérmicos. En otra modalidad, el condicionamiento de la piel  
del sujeto tiene como resultado el aumento de la movilización  
20 de células progenitoras, células madre y/o fibroblastos  
dérmicos. En otra modalidad, el acondicionamiento de la piel  
del sujeto tiene como resultado el aumento de la migración de  
células progenitoras, células madre y/o fibroblastos  
dérmicos. En otra modalidad, el acondicionamiento de la piel

del sujeto tiene como resultado la protección del daño antioxidante. En otra modalidad, el acondicionamiento de la piel del sujeto tiene como resultado la inhibición de la formación de radicales libres. En otra modalidad, el  
5 acondicionamiento de la piel del sujeto tiene como resultado la mejora de la producción de colágeno. En otra modalidad, el acondicionamiento de la piel del sujeto tiene como resultado mejoras en la retención de la humedad, reducción en la aparición de líneas finas, reducción en la aparición de  
10 arrugas, reducción en la aparición de manchas oscuras, manchas de envejecimiento, mejoras en la complejión, mejoras en el tono de la piel, mejoras en la elasticidad de la piel, mejoras en la cicatrización de heridas o mejoras en el espesor de la piel.

15

La presente invención proporciona adicionalmente un método para mejorar el tono de piel, mejorar la elasticidad de la piel o mejorar el espesor de la piel, lo que incluye: proporcionar una cantidad de una composición, donde la  
20 composición contiene uno o más de los siguientes componentes seleccionados a partir del grupo que incluye: fucoidano o sus extractos, *Moringa oleifera* o sus extractos, aloe o sus extractos, soja o sus extractos, *Cyathea medularis* o sus extractos, *Centipeda cunninghamii* o sus extractos,

*Phyllanthus emblica* o sus extractos, *Aphanizomenon aquae*  
 o sus extractos, *Punica granatum* o sus ~~extractos~~, ~~*Croton*~~  
*lechleri* o sus extractos, calostro o sus extractos, *Citrus*  
*aurantium* o sus extractos, *Lonicera japonica* o sus extractos,  
 5 *Olea europaea* o sus extractos, *Polypodium leucotomos* o sus  
 extractos, *Camellia sinensis* o sus extractos, *Aristolochia*  
*chilensis* o sus extractos, bayas o sus extractos, *Theobroma*  
*cacao* o sus extractos, *Cocos nucifera* o sus extractos,  
*Vitellaria nilotica* o sus extractos, *Rosa rubiginosa* o sus  
 10 extractos, *Ceteryl olivate* o sus extractos, *Theobroma cacao* o  
 sus extractos, *Glycine max* o sus extractos, *Citrus sinensis* o  
 sus extractos, *Quillaja saponaria* o sus extractos, *Helianthus*  
*annuus* o sus extractos, NAG6P, *E. coli* o sus extractos, *Rosa*  
*damascena* o sus extractos, *Jasminum grandiflorum* o sus  
 15 extractos, *Cananga odorata* o sus extractos, *Citrus reticulata*  
 o sus extractos y/o *Vanilla* o sus extractos; y administrar  
 una cantidad de la composición al sujeto en una cantidad  
 suficiente para mejorar el tono de piel, mejorar la  
 elasticidad de la piel o mejorar el espesor de la piel del  
 20 sujeto.

En otra modalidad, la mejora del tono de la piel, la mejora  
 de la elasticidad de la piel o la mejora del espesor de la  
 piel del sujeto tienen como resultado el aumento de la

proliferación de células progenitoras, células madre y/o fibroblastos dérmicos. En otra modalidad, ~~la mejora del tono de la piel, la mejora de la elasticidad de la piel o la mejora del espesor de la piel del sujeto se caracteriza por un aumento en la movilización de las células progenitoras, de las células madre y/o de los fibroblastos dérmicos. En otra modalidad, la mejora del tono de la piel, la mejora de la elasticidad de la piel o la mejora del espesor de la piel del sujeto se caracteriza por un aumento en la migración de las células progenitoras, de las células madre y/o de los fibroblastos dérmicos. En otra modalidad, la mejora del tono de la piel, la mejora de la elasticidad de la piel o la mejora del espesor de la piel del sujeto se caracteriza por la protección contra el daño de antioxidantes. En otra modalidad, la mejora del tono de la piel, la mejora de la elasticidad de la piel o la mejora del espesor de la piel del sujeto se caracteriza por la inhibición de la formación de radicales libres. En otra modalidad, la mejora del tono de la piel, la mejora de la elasticidad de la piel o la mejora del espesor de la piel del sujeto se caracteriza por la mejora de la producción de colágeno. En otra modalidad, la mejora del tono de la piel, la mejora de la elasticidad de la piel o la mejora del espesor de la piel se caracteriza por la mejora de la retención de humedad.~~

La presente invención proporciona adicionalmente un método para reducir la aparición de líneas finas o para reducir la aparición de arrugas, lo que incluye: proporcionar una

5 cantidad de una composición, donde la composición contiene uno o más de los siguientes componentes seleccionados a partir del grupo que incluye: fucoidano o sus extractos, *Moringa oleifera* o sus extractos, aloe o sus extractos, soja o sus extractos, *Cyathea medularis* o sus extractos, *Centipeda*

10 *cunninghamii* o sus extractos, *Phyllanthus emblica* o sus extractos, *Aphanizomenon flos-aquae* o sus extractos, *Punica granatum* o sus extractos, *Croton lechleri* o sus extractos, calostro o sus extractos, *Citrus aurantium* o sus extractos, *Lonicera japonica* o sus extractos, *Olea europaea* o sus

15 extractos, *Polypodium leucotomos* o sus extractos, *Camellia sinensis* o sus extractos, *Aristotelia chilensis* o sus extractos, bayas o sus extractos, *Theobroma cacao* o sus extractos, *Cocos nucifera* o sus extractos, *Vitellaria nilotica* o sus extractos, *Rosa rubiginosa* o sus extractos,

20 *Ceteryl olivate* o sus extractos, *Theobroma cacao* o sus extractos, *Glycine max* o sus extractos, *Citrus sinensis* o sus extractos, *Quillaja saponaria* o sus extractos, *Helianthus annuus* o sus extractos, NAG6P, *E. coli* o sus extractos, *Rosa damascena* o sus extractos, *Jasminum grandiflorum* o sus

extractos, *Cananga odorata* o sus extractos, *Citrus reticulata*  
o sus extractos, y/o *Vanilla* o sus extractos; y administrar  
una cantidad de la composición al sujeto en una cantidad  
suficiente para reducir la aparición de líneas finas o  
5 reducir la aparición de arrugas en la piel del sujeto.

En otra modalidad, la reducción de la aparición de líneas  
finas o la reducción de la aparición de arrugas en la piel  
del sujeto tiene como resultado un aumento en la  
10 proliferación de células progenitoras, células madre y/o  
fibroblastos dérmicos. En otra modalidad, la reducción de la  
aparición de líneas finas o la reducción de la aparición de  
arrugas en la piel del sujeto se caracteriza por un aumento  
en la movilización de células progenitoras, células madre y/o  
15 fibroblastos dérmicos. En otra modalidad, la reducción de la  
aparición de líneas finas o la reducción de la aparición de  
arrugas en la piel del sujeto se caracteriza por un aumento  
en la migración de células progenitoras, células madre y/o  
fibroblastos dérmicos. En otra modalidad, la reducción de la  
20 aparición de líneas finas o la reducción de la aparición de  
arrugas en la piel del sujeto se caracteriza por la  
protección contra el daño antioxidante. En otra modalidad, la  
reducción de la aparición de líneas finas o la reducción de  
la aparición de arrugas en la piel del sujeto se caracteriza

por la inhibición de la formación de radicales libres. En otra modalidad, la reducción de la aparición de líneas finas o la reducción de la aparición de arrugas en la piel del sujeto se caracteriza por la mejora en la producción de colágeno. En otra modalidad, la reducción de la aparición de líneas finas o la reducción de la aparición de arrugas se caracteriza por la mejora en la retención de humedad. En otra modalidad, la frecuencia y la profundidad de las arrugas puede medirse utilizando un aparato de imágenes Visioscan. En otra modalidad, puede medirse la elasticidad de la piel utilizando un Cutometer. En otra modalidad, puede medirse la hidratación de la piel utilizando un medidor de la fase dérmica.

En varias modalidades, la composición se formula para aplicación tópica en la piel, tal como la piel que rodea los ojos o inclusive los ojos, la boca, la nariz, la frente, las orejas, el cuello, las manos, los pies, el pelo y/o todo el cuerpo. Por ejemplo, la composición de cuidado de la piel de aplicación tópica puede encontrarse en forma de solución, suero, crema, loción, leche corporal, emulsión, bálsamo, gel, jabón, acondicionador, polvo y similares. De manera alternativa, la composición para el cuidado de la piel de aplicación tópica puede encontrarse en forma de un champú,

acondicionador, suero o tónico. En otras modalidades, la composición se formula para aplicación tópica en el cabello o cuero cabelludo.

- 5 En otras modalidades, la composición se proporciona como un ingrediente activo formulado para aplicación tópica en la piel. En otras modalidades, la composición se proporciona como un ingrediente activo en una composición formulada para aplicación tópica en el cabello o el cuero cabelludo. En
- 10 otras modalidades, la composición se proporciona como un ingrediente activo en una composición formulada para utilizarse en la curación de heridas. En otras modalidades, la composición se proporciona como un ingrediente activo en una composición formulada para uso cosmético. - En otras
- 15 modalidades, la composición se proporciona como un ingrediente activo en una composición formulada para utilizarse como un producto acondicionador para un sujeto que busca mejorar su apariencia. Varias afecciones relacionadas con la piel incluyen envejecimiento, arrugas, líneas finas,
- 20 delgadez, flexibilidad o elasticidad disminuidas, piel seca, aparición no deseada de poros, aparición pronunciada de estrías y cicatrices, color y tonalidad no deseados, dermatitis, eczema, quemaduras solares, inflamación, lesiones pruriginosas, lesiones inflamatorias y no inflamatorias de la

piel de un sujeto. Otras afecciones relacionadas con el  
cabello incluyen calvicie (es decir, alopecia), poco volumen,  
deformaciones estructurales (por ejemplo, puntas abiertas),  
poca elasticidad, fragilidad, opacidad, sequedad, crecimiento  
5 lento, entre otras.

### EJEMPLOS

#### *Ejemplo 1*

10

#### *Fuentes de ingredientes naturales*

Los ingredientes naturales pueden purificarse o aislarse a  
partir de una variedad de fuentes animales y vegetales. Por  
15 ejemplo, el mamaku negro es un extracto preparado a partir de  
árbol helecho negro (*Cyathea medullaris*) que es endémico en  
Nueva Zelanda. El Cehami es una hierba autóctona (*Centipeda  
Cunninghamii*) que se encuentra en Australia. El granado es un  
árbol frutal (*Punica granatum*) de Asia central. *Croton*  
20 *lechleri*, también conocido como Sangre de Drago (*Dragon's  
blood*, en inglés), es una planta nativa de América del Sur,  
cuyo látex es utilizado por los pueblos indígenas para curar  
heridas. El cacao (*Theobroma cacao*) es un árbol frutal cuyas  
semillas se utilizan para hacer el polvo de cacao y

chocolate. El maqui (*Aristotelia chilensis*) produce bayas y se encuentra en las selvas tropicales argentinas. El té verde (*Camellia sinensis*) se ha cultivado durante tiempo en Asia como fuente de ingredientes que proporcionan varios beneficios para la salud. La vainilla se obtiene de orquídeas del género *Vanilla*, planta nativa de México. El fucoídano describe fucanos sulfatados obtenidos a partir de algas, tal como *Undaria pinnatifida*. *Aphanizomenon flos-aquae* (AFA) es un alga verde azulada conocida por contener una variedad de antioxidantes y otros componentes biológicamente activos. El aloe puede obtenerse a partir de especies del género *Aloe*, una planta de muchas hojas originaria de África. Los ejemplos de especies de *Aloe* incluyen *Aloe barbadensis* y *A. Africana*. Los polisacáridos de hongos son glucanos que se encuentran principalmente en varias especies de hongos, tales como *Cordyceps sinensis*, *Hericium erinaceus* y *Ganoderma lucidum*. El calostro es un fluido secretado por las glándulas mamarias de mamíferos hembra durante los primeros días de lactancia. La fuente primaria serían los animales bovinos. Se obtuvieron las estructuras o formas específicas a partir de las cuales derivan los ingredientes naturales de estas especies (por ejemplo, hoja, frijol, fruta, corteza, etc.) y se describen en las Tablas 2 y 3.

*Ejemplo 2*

*Los ingredientes naturales aislados a partir de plantas  
aumentan la proliferación de fibroblastos*

5

Tal como se muestra en la Figura 1, las siguientes plantas aumentan la proliferación de fibroblastos dérmicos neonatales: AFA (96 %), aloe (87 %), fucoidano de *Undaria pinnatifida* (55 %), cehami (30 %), cacao (54 %), maqui (58 %) y vainilla (25 %). Tal como se muestra en la Figura 2, estos resultados se extendieron a fibroblastos adultos cultivados *in vitro*. Los componentes individuales mejoraron la proliferación de células en un intervalo de aumento de más del 10 % hasta aproximadamente 70 % en varios compuestos cuando se comparó con controles no tratados, lo que demostró un aumento sustancial en la proliferación de fibroblastos dérmicos por encima del punto de referencia.

20

*Ejemplo 3*

*Efectos sinérgicos logrados con combinaciones de ingredientes  
naturales*

Tal como se muestra en la Figura 3, cuando se mezclan, algunos de estos ingredientes mostraron un nivel significativo de sinergia en la mejora de la proliferación de fibroblastos dérmicos adultos. Si bien AFA mejoró la proliferación de fibroblastos dérmicos adultos en un 26 %, el aloe, fucoidano y cehami redujeron individualmente la proliferación en un 37 %, 22 % y 30 %. Cabe destacar que existen mezclas de varios de estos ingredientes que mejoraron la proliferación de 42 % a 86 %. La respuesta más fuerte se vio con las mezclas de AFA, fucoidano y cehami (86 %), aloe y fucoidano (74 %), aloe, fucoidano y cehami (71 %), fucoidano y cehami (70 %), AFA, aloe y fucoidano (70 %) y una mezcla de los cuatro ingredientes (63 %). La mezcla de AFA con cacao y vainilla también creó una sinergia que aumentó la proliferación de fibroblastos dérmicos adultos en un 30 % y 15 %. Un componente vital de la piel, el colágeno, también se expresó en niveles más altos, luego de la aplicación de ingredientes individuales. Tal como se muestra en la Figura 4, la producción de colágeno por fibroblastos dérmicos adultos humanos primarios en cultivo aumentó por el fucoidano de *Undaria pinnatifida*, extracto de calostro bovino, citocinas, cehami (*Centipeda cunninghamii*), y amla (*Phyllanthus emblica*). Mientras que los fibroblastos de control no tratados secretaron aproximadamente 0,3 µg/mL de

colágeno, las muestras tratadas secretaron cantidades que variaron entre 0,8 a cerca de 1,2  $\mu\text{g/mL}$  de colágeno.

#### *Ejemplo 4*

5

#### *Efectos variables de los ingredientes naturales en fibroblastos dérmicos neonatales y adultos*

Tal como se muestra en la Figura 5A, se aplicó un modelo de curación de heridas de bioensayo celular *in vitro*, donde los fibroblastos dérmicos humanos adultos se cultivaron hasta la formación de una monocapa densa. Se creó un rasguño a través de la monocapa y siguió el tratamiento con los componentes individuales. Se observó una recuperación luego de 36 horas.

15 Tanto los fibroblastos dérmicos adultos como los neonatales se cultivaron para confluir en pocillos y se encontraron sujetos a la prueba del rasguño antes de exponerse a extractos de varias plantas para estudiar el efecto de los extractos vegetales en la proliferación y migración de

20 células madre. Se muestran los resultados en la Tabla 1 y en la Figura 6. El AFA, el aloe, el fucoídano, el cehami, el mamaku negro, las bayas, el cacao y el té verde mejoraron significativamente la proliferación y migración de las células madre. La vainilla, la granada y *Croton lechleri*

mostraron efectos moderados. La aplicación de un sistema de calificación, tal como se muestra en la Figura 5B, demostró que una variedad de ingredientes individuales contiene propiedades de curación de heridas que son significativas.

5 Tales ingredientes proporcionan una mejora que varía de 20 % hasta cerca de 60 % en la recuperación del rasguño comparado con controles no tratados.

**Tabla 1. Efecto de diferentes ingredientes naturales en la proliferación y migración**

	Fibroblastos dérmicos neonatales		Fibroblastos dérmicos adultos	
	Proliferación	Migración	Proliferación	Migración
AFA	++++	+++	++++	++
Aloe	++++	+++	++++	++
Fucoidano	++++	0	++++	0
Mamaku negro	+	+	++++	-
Cehami	++	+	+++	-
Granada	++	+	0	0
Croton lechleri	+	++	0	0
Bayas*	++++	+++	+++	++
Cacao	+++	+++	0	++
Maqui	+++	++	+++	0
Té verde (PE)	0	+	++	+++
Vainilla Bourbon	++	0	0	++
*Mirtilo silvestre, arándano rojo silvestre, grosella negra, aronia, granada, arándano silvestre, uva frutilla, guindo, saúco silvestre, arándano rojo silvestre, frambuesa roja, frambuesa negra				

## Ejemplo 5

*Resultados antiarrugas efectivos mediante la aplicación  
tópica de una composición que contiene una combinación de  
5 ingredientes naturales*

Se analizó una combinación de ingredientes naturales durante  
períodos de 7, 14 y 28 días para el acondicionamiento de la  
piel y la reducción de arrugas. Esta combinación,  
10 proporcionada en un suero que contiene aceite de coco,  
manteca de nilotica, rosa mosqueta, Olivem 1000, manteca de  
cacao, lecitina de soja, nuez de sapindo, NovHyal, fucoidano  
optimizado con Maritech, moringa, aloe vera, genisteína,  
mamaku negro, cehami, Amla, AFA, granada, sangre de drago,  
15 guar, vainilla, calostro, citoquinas, maqui, bayas de  
sinergia, extracto de té verde, extracto de vainilla en 20  
veces, cacao, extracto de oliva (hidroxitirosol), vitamina  
E (girasol), samambaia, rosa de Bulgaria, jazmín, naranja  
dulce, ylang-ylang, aceite esencial de mandarina, extracto de  
20 naranja amarga y lonicera, probó tener resultados efectivos  
luego de un período corto (por ejemplo, 7 días) así como un  
período más largo (por ejemplo, 28 días de aplicación). Por  
ejemplo, la aplicación del suero durante un período corto de  
7 días tuvo como resultado una reducción de arrugas del 74 %,

tal como se muestra en las representaciones individuales  
ilustradas en la Figura 7A, y una reducción de arrugas del 81  
%, tal como se muestra en la Figura 7B, tal y como se midió  
en la totalidad de los rasgos faciales del individuo. Las  
5 áreas comunes donde se marcan más las arrugas, como la base  
de los párpados y la frente, también se beneficiaron de un  
modo similar de la aplicación del suero. Por ejemplo, tal  
como se ilustra en la Figura 8, la apariencia de la piel  
mejora tras 28 días de aplicación de ingredientes combinados,  
10 cuando se utiliza una combinación de ingredientes dos veces  
al día durante 28 días. En otro ejemplo representativo en que  
se utiliza el dispositivo de imágenes Visioscan, tal como se  
ilustra en la Figura 7A, la aplicación de 28 días llevó a una  
reducción del 82 % en arrugas ubicadas cerca de la base del  
15 párpado inferior. Se observó una reducción notable de  
aproximadamente el 75 % en la frente, tal como se ilustra en  
la Figura 7B.

Se estableció una correlación entre la reducción de arrugas y  
20 una variedad de características estéticas, lo que incluye la  
retención de humedad y la elasticidad mejorada de la piel.  
Estas mejoras fueron mensurables y relevantes desde el punto  
de vista estadístico. Por ejemplo, la Figura 10A ilustra las  
medidas de las propiedades de la piel. El sistema de imágenes

Visioscan mostró que las combinaciones de ingredientes aplicadas en un período de 28 días demostraron importantes disminuciones en la aspereza de la superficie. Las disminuciones más significativas tienen lugar a los 7 días (\*\*\*) indican la importancia estadística,  $p < 0,001$ ), y siguieron siendo muy significativas a los 14 y 28 días de uso del producto (\*\*\*) indican la importancia estadística,  $p < 0,02$ ). Las reducciones promedio fueron de 9,8 %, 17,4 %, y 25,3 % después de 7, 14 y 28 días de uso, respectivamente, con un % máximo de mejora que alcanzó el 39,3 %. De manera similar, la Figura 10B demuestra que las mediciones de la elasticidad/flexibilidad de la piel tomadas mediante un cutometer indicaron un aumento en la elasticidad biológica en los sitios de análisis tratados con el producto de análisis. Los aumentos fueron estadísticamente significativos a partir de la referencia después de los 14 y 28 días de uso (tal como lo indica \*), y promedió un aumento del 10 % de la elasticidad, con un % máximo de mejora que alcanzó el 31,9 %. De manera similar, la Figura 10C muestra que cuando se utiliza Nova Dermal Phase meter para medir la hidratación de la piel, existen combinaciones de ingredientes que aumentan drásticamente el contenido de humedad en la piel. Los aumentos fueron estadísticamente significativos a partir de

la referencia después de los 14 y 28 días de uso (tal como lo indica \*), y promedió un aumento del 29,7 % y 30,5 %.

En un ejemplo adicional que demuestra los resultados de estos elementos juntos, la Figura 11 muestra que luego de la aplicación del suero durante períodos de 7, 14 y 28 días, las mediciones indicaron una reducción de hasta 25 % en arrugas, hasta un 30 % de aumento en la retención de humedad y hasta un 10 % de aumento de la elasticidad.

10

#### *Ejemplo 6*

*Actividad bioquímica de ingredientes combinados que afectan la apariencia mejorada de la piel*

15

Sin tener una inclinación por una teoría en particular, se indica que la apariencia mejorada de la piel resulta de la actividad bioquímica reducida que se relaciona con el envejecimiento de la piel. Los dos factores conocidos que influyen el envejecimiento de la piel incluyen los problemas asociados con la oxidación y el daño causado por la exposición a radicales libres. Para caracterizar los efectos de los componentes individuales en estos procesos bioquímicos claves, los inventores investigaron los efectos de los

20

componentes individuales en la protección antioxidante utilizando un bioensayo CAP-e. Tal como se muestra en la Figura 12, los datos *in vitro* demostraron una biodisponibilidad antioxidante potente en amla (*Phyllanthus emblica*), granada (*Punica granatum*), Sangre de drago (*Croton lechleri*) y té verde (*Camellia sinensis*). En concentraciones elevadas, casi todos los compuestos analizados exhibieron una actividad inhibitoria de daño oxidativo. Más particularmente, amla (*Phyllanthus emblica*), granada (*Punica granatum*), y Sangre de drago (*Croton lechleri*) mostraron una actividad inhibidora potente, incluso a concentraciones tan bajas como 0,21 g/L.

De manera similar, los inventores observaron que los compuestos individuales inhiben los radicales libres, tal como se muestra en la Figura 13. Se evaluó el efecto inhibidor de cada ingrediente en la formación de radicales libres mediante células inflamatorias colocadas en condiciones de estrés oxidativo. Los datos *in vitro* demostraron una producción de radicales libres reducida mediante compuestos individuales, que incluye fucoidano a partir de *Undaria pinnatifida*, manteca de karité, rosa mosqueta (*Rosa rubiginosa*), bayas de maqui (*Aristotelia chilensis*), vainilla (*Vanilla planifolia*), y té verde

(*Camellia sinensis*). Varias concentraciones de compuestos individuales demostraron una marcada reducción de hasta un 70 % en la formación de radicales libres.

5

*Ejemplo 7*

*Composiciones que contienen diferentes combinaciones de ingredientes naturales*

10 Tal como se muestra en ejemplos en las Tablas 2-6, se pueden agregar diferentes combinaciones de ingredientes naturales para variar los contenidos de una composición para un producto de acondicionamiento para el cuidado de la piel. La Tabla 2 proporciona ejemplos generales con composiciones  
15 específicas compatibles con la presente invención que se describe en las Tablas 3-6. En varias composiciones las combinaciones de ingredientes deberían constituir aproximadamente un 12-15 % del volumen final de composición, tal como se muestra en los varios ejemplos.

20

**Tabla 2. Varios ejemplos de cantidades variables de  
 ingredientes naturales en diferentes composiciones**

Ingredientes	INCI	% (p/p)	g-ml / 50 ml	Forma	Parte usada
Aceite de coco	<i>Cocos Nucifera</i>	0 - 10 %	0 - 5,0	aceite	endospe rma/ fruto
Manteca de karité Nilotica	<i>Vitellaria Nilotica</i>	0 - 3,6%	0 - 1,8	manteca	nuez
Rosa mosqueta	<i>Rosa Rubiginosa</i>	0 - 3,6%	0 - 1,8	aceite	fruto
Olivem 1000	<i>Ceteryl olive</i>	0 - 6,0%	0 - 3,0	aceite	fruto
Manteca de cacao	<i>Theobroma cacao</i>	0 - 3,6%	0 - 1,8	manteca	frijol
Lecitina de soja	<i>Glycine Max</i>	0 - 1,6 %	0 - 0,8	aceite	frijol
Nueces de sapindo	<i>Quillaja Saponaria</i>	0 - 3,0 %	0 - 1,5	jarabe	corteza
NovHyal	NAG6P	0 - 4,0 %	0 - 2,0	acuoso	Biotecn o-logía

Fucoidano					
optimizado con	<i>Laminaria</i>	0 - 3,0			planta
Maritech	<i>Japonica</i>	%	0 - 1,5	polvo	entera
Moringa	<i>Moringa</i> <i>Oleifera</i>	0 - 3,0 %	0 - 1,5	polvo	hoja
Aloe vera	<i>Aloe</i> <i>Barbadensis</i>	0 - 2,0 %	0 - 1,0	polvo	hoja (gel)
Genisteína	<i>soja</i>	0 - 1,33 %	0 - 0,66	polvo	frijol
Mamaku negro	<i>Cyathea</i> <i>Medularis</i>	0 - 1,33 %	0 - 0,66	polvo	hoja de helecho
Cehami	<i>Centipeda</i> <i>Cunninghamii</i>	0 - 1,33 %	0 - 0,66	polvo	hojas
Amla	<i>Phyllanthus</i> <i>emblica</i>	0 - 1,33 %	0 - 0,66	polvo	fruto
AFA	<i>Aphanizomenon</i> <i>flos-aquae</i>	0 - 0,66 %	0 - 0,33	polvo	planta entera
Granada	<i>Punica</i> <i>Granatum</i>	0 - 0,66 %	0 - 0,33	polvo	fruto
Sangre de drago	<i>Croton</i> <i>lechleri</i>	0 - 0,66 %	0 - 0,33	polvo	sap
Guar	<i>Cyamopsis</i> <i>tetragonolobu</i> <i>s</i>	0 - 1,33%	0 - 0,66	polvo	semilla

5

10

15

20

	<i>Vanilla</i>	0 -	0 -		
Vainilla	<i>planifolia</i>	1,33%	0,66	polvo	frijol
		0 -	0 -		
Calostro	<i>primera leche</i>	0,66%	0,33	polvo	leche
5		0 - 0,20	0 -		cultivo
Citocinas*	<i>E. coli</i>	%**	0,10	acuoso	s
	<i>Aristotelia</i>	0 - 0,50	0 -		
Maqui	<i>Chilensis</i>	%	0,25	polvo	bayas
		0 -	0 -		
Bayas		0,50%	0,25	polvo	bayas
10	<i>Camellia</i>	0 -	0 -		
Extracto de té	<i>sinensis</i>	0,50%	0,25	polvo	hoja
Extracto de	<i>Vanilla</i>	0 -	0 -		
vainilla en 20	<i>planifolia</i>	0,44%	0,22	polvo	frijol
veces					
	<i>Theobroma</i>	0 - 0,4	0 -		
15	<i>Cacao</i>	%	0,20	polvo	frijol
Extracto de			0 -		
oliva					
(hidroxitirolol					
sol)	<i>Olea europaea</i>	0 - 2,0%	1,0	polvo	fruto
Vitamina E	<i>Helianthus</i>		0 -		
20	<i>annuus</i>	0 - 1,6%	0,80	aceite	semilla
	<i>Polypodium</i>		0 -		
Samambaia	<i>leucotomos</i>	0 - 1,0%	0,50	polvo	hoja

Rosa búlgara	<i>Rosa Damascena</i>	0 - 0,44 %	0 - 0,22	aceite	flor
Jazmín	<i>Jasminum Grandiflorum</i>	0 - 0,48 %	0 - 0,24	aceite	flor
Naranja dulce	<i>Citrus Sinensis</i>	0 - 0,80 %	0 - 0,40	aceite	cáscara
Ylang-ylang	<i>Cananga Odorata</i>	0 - 0,24 %	0 - 0,12	aceite	flor
Aceite esencial de mandarina	<i>Citrus Reticulata</i>	0 - 0,02 %	0 - 0,01	aceite	cáscara
Extracto de naranja amarga	<i>Citrus aurantium</i>	0 - 2,5%	0 - 1,25	acuoso	semilla
Lonicera	<i>Lonicera Japonica</i>	0 - 2,5%	0 - 1,25	acuoso	flor
<p>*aFGF, bFGF, KGF2, VEGF, SCF 1/3 **varían dependiendo de la . concentración de solución madre. Por ejemplo una concentración de 0,2 % asume 50 ppm de solución madre.</p> <p>‡Mirtilo silvestre, arándano rojo silvestre, grosella negra, aronia, granada, arándano silvestre, uva frutilla, guindo, saúco silvestre, arándano rojo silvestre, frambuesa roja, frambuesa negra</p>					

5

10

15

20

25

**Tabla 3. Ejemplo específico de ingredientes naturales para una composición de suero**

Ingredientes	INCI	% (p/p)	g-ml / 50 ml	Forma	Parte usada
5 Aceite de coco	<i>Cocos Nucifera</i>	5,0%	2,5	aceite	endosperma/fruto
Manteca de karité	<i>Vitellaria</i>				
Nilotica	<i>Nilotica</i>	2,0%	1,0	manteca	nuez
10 Rosa mosqueta	<i>Rosa Rubiginosa</i>	1,8%	0,9	aceite	fruto
Olivem 1000	<i>Ceteryl olivate</i>	3,0%	1,5	aceite	fruto
Manteca de cacao	<i>Theobroma cacao</i>	1,8%	0,9	manteca	frijol
15 Lecitina de soja	<i>Glycine Max</i>	0,80%	0,4	aceite	frijol
Nueces de sapindo	<i>Quillaja Saponaria</i>	1,5%	0,75	jarabe	corteza
NovHyal	<i>NAG6P</i>	1,8%	.9	acuoso	biotecnología
20 Fucoidano optimizado con Maritech	<i>Laminaria Japonica</i>	2,0%	1	polvo	Planta entera

	<i>Moringa</i>					
	<i>Oleifera</i>	1,0%	0,5	polvo	hoja	
	<i>Aloe</i>				hoja	
	<i>Barbadensis</i>	1,0%	0,5	polvo	(gel)	
5	<i>Genisteína</i>	<i>soja</i>	0,66%	0,33	polvo	frijol
	<i>Mamaku</i>	<i>Cyathea</i>				hoja de
	<i>negro</i>	<i>Medularis</i>	0,33%	0,165	polvo	helecho
	<i>Cehami</i>	<i>Centipeda</i>				
		<i>Cunninghamii</i>	0,33%	0,165	polvo	hojas
10	<i>Amla</i>	<i>Phyllanthus</i>				
		<i>emblica</i>	0,33%	0,165	polvo	fruto
	<i>AFA</i>	<i>Aphanizomenon</i>				planta
		<i>flos-aquae</i>	0,33%	0,165	polvo	entera
	<i>Granada</i>	<i>Punica Granatum</i>	0,33%	0,165	polvo	fruto
15	<i>Sangre de</i>					
	<i>drago</i>	<i>Croton lechleri</i>	0,33%	0,165	polvo	sap
	<i>Guar</i>	<i>Cyamopsis</i>				
		<i>tetragonolobus</i>	0,66%	0,33	polvo	semilla
	<i>Vainilla</i>	<i>Vanilla</i>				
		<i>planifolia</i>	0,66%	0,33	polvo	frijol
20	<i>Calostro</i>	<i>primera leche</i>	0,33%	0,165	polvo	leche
	<i>Citocinas</i>	<i>E. coli</i>	0,10%	0,05	o	cultivos

	<i>Aristotelia</i>				
	<i>Chilensis</i>	0,25%	0,125	polvo	bayas
	<i>12 bayas</i>	0,25%	0,125	polvo	bayas
5	<i>Camellia</i>				
	<i>sinensis</i>	0,25%	0,125	polvo	hoja
	<i>Vanilla</i>				
	<i>planifolia</i>	0,22%	0,11	polvo	frijol
10	<i>Theobroma</i>				
	<i>Cacao</i>	0,20%	0,1	polvo	frijol
	<i>Olea europaea</i>	2,0%	1,0	polvo	fruto
15	<i>Helianthus</i>				
	<i>annuus</i>	0,8%	0,4	aceite	semilla
	<i>Polypodium</i>				
	<i>leucotomos</i>	0,5%	0,25	polvo	hoja
	<i>Rosa</i>				
20	<i>Damascena</i>	0,22%	0,11	aceite	flor
	<i>Jasminum</i>				
	<i>Grandiflorum</i>	0,24%	0,12	aceite	flor
	<i>Citrus</i>				
	<i>Sinensis</i>	0,40%	0,2	aceite	cáscara

Ylang-ylang	<i>Cananga Odorata</i>	0,12%	0,06	aceite	flor
Aceite esencial de mandarina	<i>Citrus Reticulata</i>	0,01%	0,005	aceite	cáscara
Extracto de naranja amarga	<i>Citrus aurantium</i>	1,25%	0,625	acuoso	semilla
Lonicera	<i>Lonicera Japonica</i>	1,25%	0,625	acuoso	flor

**Tabla 4. Ejemplo específico de ingredientes naturales para**

**una composición de suero**

Ingredientes	INCI	% (p/p)	g-ml / 50 ml	Forma	Parte usada
Aceite de coco	<i>Cocos Nucifera</i>	5,0%	2,5	aceite	endosperma/ fruto
Manteca de karité Nilotica	<i>Vitellaria Nilotica</i>	1,8%	0,9	manteca	nuez
Rosa mosqueta	<i>Rosa Rubiginosa</i>	1,8%	0,9	aceite	fruto
Olivem 1000	<i>Ceteryl olivate</i>	3,0%	1,5	aceite	fruto
Manteca de cacao	<i>Theobroma cacao</i>	1,8%	0,9	manteca	frijol
Lecitina de soja	<i>Glycine Max</i>	0,80%	0,4	aceite	frijol

	Nueces de sapindo	<i>Quillaja Saponaria</i>	1,5%	0,75	jarabe	corteza
	NovHyal	NAG6P	2,0%	1	acuoso	biotecnología
5	Fucoidano optimizado con Maritech	<i>Laminaria Japonica</i>	1,5%	0,75	polvo	planta entera
	Moringa	<i>Moringa Oleifera</i>	1,50%	0,75	polvo	hoja
	Aloe vera	<i>Aloe Barbadensis</i>	1,0%	0,5	polvo	hoja (gel)
10	Genisteína	soja	0,66%	0,33	polvo	frijol
	Mamaku negro	<i>Cyathea Medularis</i>	0,66%	0,33	polvo	hoja de helecho
	Cehami	<i>Centipeda Cunninghamii</i>	0,66%	0,33	polvo	hojas
15	Amla	<i>Phyllanthus emblica</i>	0,66%	0,33	polvo	fruto
	AFA	<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>	0,33%	0,165	polvo	planta entera
	Granada	<i>Punica Granatum</i>	0,33%	0,165	polvo	fruto
20	Sangre de drago	<i>Croton lechleri</i>	0,33%	0,165	polvo	sap

	<i>Cyamopsis</i>				
	<i>tetragonolobus</i>	0,66%	0,33	polvo	semilla
5	<i>Vanilla</i>				
	<i>planifolia</i>	0,66%	0,33	polvo	frijol
	<i>primera leche</i>	0,33%	0,165	polvo	leche
	<i>E. coli</i>	0,10%	0,05	acuoso	cultivos
	<i>Aristotelia</i>				
	<i>Chilensis</i>	0,25%	0,125	polvo	bayas
10	<i>12 bayas</i>	0,25%	0,125	polvo	bayas
	<i>Camellia</i>				
	<i>sinensis</i>	0,25%	0,125	polvo	hoja
15	<i>Vanilla</i>				
	<i>planifolia</i>	0,22%	0,11	polvo	frijol
	<i>Theobroma</i>				
	<i>Cacao</i>	0,20%	0,1	polvo	frijol
20	<i>Olea europaea</i>	1,0%	0,5	polvo	fruto
	<i>Helianthus</i>				
	<i>annuus</i>	0,8%	0,4	aceite	semilla

	<i>Polypodium</i>				
<b>Samambaia</b>	<i>leucotomos</i>	0,5%	0,25	polvo	hoja
<b>Rosa búlgara</b>	<i>Rosa Damascena</i>	0,22%	0,11	aceite	flor
5	<i>Jasminum</i>				
<b>Jazmín</b>	<i>Grandiflorum</i>	0,24%	0,12	aceite	flor
	<i>Citrus</i>				
<b>Naranja dulce</b>	<i>Sinensis</i>	0,40%	0,2	aceite	cáscara
	<i>Cananga</i>				
<b>Ylang-ylang</b>	<i>Odorata</i>	0,12%	0,06	aceite	flor
10	<i>Citrus</i>				
<b>Aceite esencial de mandarina</b>	<i>Reticulata</i>	0,01%	0,005	aceite	cáscara
	<i>Citrus</i>				
<b>Extracto de naranja amarga</b>	<i>aurantium</i>	1,25%	0,625	acuoso	semilla
15	<i>Lonicera</i>				
<b>Lonicera</b>	<i>Japonica</i>	1,25%	0,625	acuoso	flor

**Tabla 5. Ejemplo específico de ingredientes naturales para  
una composición de suero**

		% (p/p )	g-ml / 50 ml	Forma	Parte usada	
5	<b>Ingredientes</b>	<b>INCI</b>				
	<b>Aceite de coco</b>	<i>Cocos Nucifera</i>	5,0%	2,5	aceite	endosperma / fruto
10	<b>Manteca de karité Nilotica</b>	<i>Vitellaria Nilotica</i>	1,8%	0,9	manteca	nuez
	<b>Rosa mosqueta</b>	<i>Rosa Rubiginosa</i>	1,3%	0,65	aceite	fruto
15	<b>Olivem 1000</b>	<i>Ceteryl oliveate</i>	3,0%	1,5	aceite	fruto
	<b>Manteca de cacao</b>	<i>Theobroma cacao</i>	1,8%	0,9	manteca	frijol
	<b>Lecitina de soja</b>	<i>Glycine Max</i>	0,80 %	0,4	aceite	frijol
20	<b>Nueces de sapindo</b>	<i>Quillaja Saponaria</i>	2,0%	1,0	jarabe	corteza
	<b>NovHyal</b>	<i>NAG6P</i>	2,0%	1,0	acuoso	biotecnolo gía
	<b>Fucoidano optimizado con Maritech</b>	<i>Laminaria Japonica</i>	0,5%	0,25	polvo	planta entera

	<i>Moringa</i>					
	<i>Oleifera</i>	2,0%	1,0	polvo	hoja	
	<i>Aloe</i>				hoja	
	<i>Barbadensis</i>	0,5%	0,25	polvo	(gel)	
5	<i>Genisteína</i>	<i>soja</i>	0,66%	0,33	polvo	frijol
	<i>Cyathea</i>				hoja de	
	<i>Medularis</i>	0,66%	0,33	polvo	helecho	
	<i>Centipeda</i>					
	<i>Cunninghamii</i>	0,66%	0,33	polvo	hojas	
10	<i>Amla</i>	<i>Phyllanthus</i>				
	<i>emblica</i>	0,66%	0,33	polvo	fruto	
	<i>Aphanizomenon</i>				planta	
	<i>flos-aquae</i>	0,66%	0,33	polvo	entera	
	<i>Punica</i>					
	<i>Granatum</i>	0,66%	0,33	polvo	fruto	
15	<i>Sangre de</i>	<i>Croton</i>				
	<i>drago</i>	<i>lechleri</i>	0,66%	0,33	polvo	sap
	<i>Cyamopsis</i>					
	<i>tetragonolobus</i>	0,66%	0,33	polvo	semilla	
	<i>Vanilla</i>					
	<i>planifolia</i>	0,66%	0,33	polvo	frijol	
20	<i>Calostro</i>	<i>primera leche</i>	0,33%	0,165	polvo	leche
	<i>Citocinas</i>	<i>E. coli</i>	0,10%	0,05	acuos o	cultivos
	<i>Aristotelia</i>					
	<i>Chilensis</i>	0,50%	0,25	polvo	bayas	

	<b>Bayas sinérgicas</b>	<i>12 bayas</i>	0,25%	0,125	polvo	bayas
	<b>Extracto de té verde</b>	<i>Camellia sinensis</i>	0,25%	0,125	polvo	hoja
5	<b>Extracto de vainilla 20 veces</b>	<i>Vanilla planifolia</i>	0,22%	0,11	polvo	frijol
	<b>Cacao</b>	<i>Theobroma Cacao</i>	0,20%	0,1	polvo	frijol
10	<b>Extracto de oliva (Hidroxitinol osol)</b>	<i>Olea europaea</i>	1,0%	0,5	polvo	fruto
	<b>Vitamina E (Girasol)</b>	<i>Helianthus annuus</i>	0,8%	0,4	aceite	semilla
15	<b>Samambaia</b>	<i>Polypodium leucotomos</i>	0,75%	0,375	polvo	hoja
	<b>Rosa búlgara</b>	<i>Rosa Damascena</i>	0,24%	0,12	aceite	flor
	<b>Jazmín</b>	<i>Jasminum Grandiflorum</i>	0,22%	0,11	aceite	flor
20	<b>Naranja dulce</b>	<i>Citrus Sinensis</i>	0,40%	0,2	aceite	cáscara
	<b>Ylang-ylang</b>	<i>Cananga Odorata</i>	0,12%	0,06	aceite	flor

5	Aceite esencial de mandarina	<i>Citrus Reticulata</i>	0,01%	0,005	aceite	cáscara
	Extracto de naranja amarga	<i>Citrus aurantium</i>	1,0%	0,5	acuoso	semilla
	Lonicera	<i>Lonicera Japonica</i>	1,0%	0,5	acuoso	flor

10 **Tabla 6. Ejemplo específico de ingredientes naturales para una composición de suero**

	Ingredientes	INCI	% (p/p)	g-ml / 50 ml	Forma	Parte usada
15	Aceite de coco	<i>Cocos Nucifera</i>	5,0%	2,5	aceite	endosperma / fruto
	Manteca de karité Nilotica	<i>Vitellaria Nilotica</i>	2,0%	1,0	manteca	nuez
20	Rosa mosqueta	<i>Rosa Rubiginosa</i>	2,0%	1,0	aceite	fruto
	Olivem 1000	<i>Ceteryl olivate</i>	3,0%	1,5	aceite	fruto
	Manteca de cacao	<i>Theobroma cacao</i>	2,0%	1,0	manteca	frijol

	Lecitina de soja	<i>Glycine Max</i>	0,40%	0,2	aceite	frijol
	Nueces de sapindo	<i>Quillaja Saponaria</i>	1,3%	0,65	jarabe	corteza
5	NovHyal	<i>NAG6P</i>	1,5%	0,75	acuoso	biotecno logía
	Fucoidano optimizado con Maritech	<i>Laminaria Japonica</i>	2,0%	1,0	polvo	Planta entera
10	Moringa	<i>Moringa Oleifera</i>	1,50%	0,75	polvo	hoja
	Aloe vera	<i>Aloe Barbadensis</i>	1,0%	0,5	polvo	hoja (gel)
	Genisteína	<i>soja</i>	0,66%	0,33	polvo	frijol
	Mamaku negro	<i>Cyathea Medularis</i>	0,66%	0,33	polvo	hoja de helecho
15	Cehami	<i>Centipeda Cunninghamii</i>	0,66%	0,33	polvo	hojas
	Amla	<i>Phyllanthus emblica</i>	0,33%	0,165	polvo	fruto
	AFA	<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>	0,66%	0,33	polvo	planta entera
20	Granada	<i>Punica Granatum</i>	0,66%	0,33	polvo	fruto
	Sangre de drago	<i>Croton lechleri</i>	0,66%	0,33	polvo	sap

	<i>Cyamopsis</i> <i>tetragonolobu</i>  <i>s</i>	0,33%	0,165	polvo	semilla
5	Vainilla <i>planifolia</i>	0,33%	0,165	polvo	frijol
	Calostro <i>primera leche</i>	0,33%	0,165	polvo	leche
	Citocinas <i>E. coli</i>	0,10%	0,05	acuoso	cultivos
	Maqui <i>Aristotelia</i> <i>Chilensis</i>	0,50%	0,25	polvo	bayas
10	Bayas sinérgicas <i>12 bayas</i>	0,50%	0,25	polvo	bayas
	Extracto de té verde <i>Camellia</i> <i>sinensis</i>	0,50%	0,25	polvo	hoja
	Extracto de vainilla en 20 veces <i>Vanilla</i> <i>planifolia</i>	0,22%	0,11	polvo	frijol
15	Cacao <i>Theobroma</i> <i>Cacao</i>	0,20%	0,1	polvo	frijol
	Extracto de oliva (hidroxitirol osol) <i>Olea europaea</i>	0,25%	0,125	polvo	fruto
20	Vitamina E (girasol) <i>Helianthus</i> <i>annuus</i>	0,8%	0,4	aceite	semilla

	<i>Cyamopsis</i> <i>tetragonolobu</i>  <i>s</i>	0,33%	0,165	polvo	semilla
5	<i>Vanilla</i> <i>planifolia</i>	0,33%	0,165	polvo	frijol
	<i>primera leche</i>	0,33%	0,165	polvo	leche
	<i>E. coli</i>	0,10%	0,05	acuoso	cultivos
	<i>Aristotelia</i> <i>Chilensis</i>	0,50%	0,25	polvo	bayas
10	Bayas sinérgicas <i>12 bayas</i>	0,50%	0,25	polvo	bayas
	Extracto de té verde <i>Camellia</i> <i>sinensis</i>	0,50%	0,25	polvo	hoja
	Extracto de vainilla en 20 veces <i>Vanilla</i> <i>planifolia</i>	0,22%	0,11	polvo	frijol
15	Cacao <i>Theobroma</i> <i>Cacao</i>	0,20%	0,1	polvo	frijol
	Extracto de oliva (hidroxitirol osol) <i>Olea europaea</i>	0,25%	0,125	polvo	fruto
20	Vitamina E (girasol) <i>Helianthus</i> <i>annuus</i>	0,8%	0,4	aceite	semilla

	<i>Polypodium</i>				
Samambaia	<i>leucotomos</i>	0,5%	0,25	polvo	hoja
Rosa búlgara	<i>Rosa Damascena</i>	0,22%	0,11	aceite	flor
	<i>Jasminum</i>				
Jazmín	<i>Grandiflorum</i>	0,24%	0,12	aceite	flor
5 Naranja dulce	<i>Citrus Sinensis</i>	0,40%	0,2	aceite	cáscara
Ylang-ylang	<i>Cananga Odorata</i>	0,12%	0,06	aceite	flor
Aceite					
esencial de	<i>Citrus</i>				
mandarina	<i>Reticulata</i>	0,01%	0,005	aceite	cáscara
10 Extracto de	<i>Citrus</i>				
naranja amarga	<i>aurantium</i>	1,25%	0,625	acuoso	semilla
	<i>Lonicera</i>				
Lonicera	<i>Japonica</i>	1,25%	0,625	acuoso	flor

15

Los varios métodos y técnicas descritos anteriormente proporcionan una variedad de modos para llevar a cabo la invención. Por supuesto que debe entenderse que no necesariamente pueden alcanzarse todos los objetivos o ventajas descritos en la presente de acuerdo con cualquier modalidad particular descrita en la presente. Por lo tanto, el experto en la técnica reconocerá, por ejemplo, que los métodos pueden realizarse de una forma que logre u optimice una ventaja o un conjunto de ventajas tal como se enseña en

20

la presente, sin que necesariamente se logren otros objetivos  
o ventajas que puedan enseñarse o sugerirse en la presente.  
Se mencionan en la presente una cantidad de alternativas  
ventajosas y no ventajosas. Debe entenderse que algunas  
5 modalidades preferidas incluyen específicamente una, otra o  
varias características ventajosas, mientras que otras  
específicamente excluyen una, otra o varias características  
no ventajosas, mientras que otras específicamente mitigan una  
característica no ventajosa presente mediante la inclusión de  
10 una, otra o varias características.

Adicionalmente, el experto en la técnica reconocerá la  
aplicabilidad de varias características de las diferentes  
modalidades. De manera similar, el experto en la técnica  
15 puede mezclar y hacer coincidir los diferentes elementos,  
características y etapas descritas anteriormente para  
realizar métodos de acuerdo con los principios descritos en  
la presente. Entre los diferentes elementos, características  
y etapas algunas se incluirán específicamente y otras se  
20 excluirán específicamente en distintas modalidades.

Si bien la invención se describe en el contexto de  
determinadas modalidades y ejemplos, el experto en la técnica  
entenderá que las modalidades de la invención se extienden

más allá de las modalidades descritas específicamente a otras modalidades alternativas y/o usos y modificaciones y equivalentes de estos.

5 Se han descrito muchas variaciones y elementos alternativos en modalidades de la presente invención. Aún más variaciones y elementos alternativos adicionales serán evidentes para el experto en la técnica. Entre estas variaciones, de modo no taxativo, se encuentran fuentes de ingredientes naturales y  
10 productos constituyentes, combinaciones de ingredientes naturales de estos, técnicas de elaboración utilizadas para crear productos cosméticos y el uso particular de los productos creados mediante las enseñanzas de la presente invención. Varias modalidades de la invención pueden incluir  
15 o excluir específicamente cualquiera de estos elementos o variaciones.

En algunas modalidades, debe entenderse que las cifras que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como  
20 la concentración, las condiciones de las reacciones y demás, que se utilizan para describir y reivindicar determinadas modalidades de la invención, pueden verse modificadas en algunas ocasiones por el término "aproximadamente". Por consiguiente, en algunas modalidades, los parámetros

numéricos que se establecen en la descripción escrita y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar según las propiedades deseadas que se busque obtener mediante una modalidad particular. En algunas modalidades, 5 los parámetros numéricos deberían interpretarse según la cantidad de números significativos informados y mediante la aplicación de técnicas comunes de redondeo. Sin perjuicio de que los intervalos y los parámetros numéricos que indican el amplio alcance de algunas modalidades de la presente 10 divulgación sean aproximaciones, los valores numéricos que se establecen en los ejemplos específicos se indican de la forma más precisa posible. Los valores numéricos presentados en algunas modalidades de la invención pueden contener determinados errores que resultan necesariamente de una 15 desviación estándar que se encuentra en sus respectivas mediciones de prueba.

En algunas modalidades, puede interpretarse que los términos "un" y "una", "los" y "las" y referencias similares en el 20 contexto de la descripción de una modalidad en particular de la invención (especialmente en el contexto de determinadas reivindicaciones de las que hay a continuación) abarcan tanto singular como plural. La mención de intervalos de valores en la presente pretende meramente servir como un método

taquigráfico para referirse de forma individual a cada valor por separado que se encuentra en el intervalo. Salvo que se indique lo contrario en la presente, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara de forma individual en la presente. Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado, salvo que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. Se tiene la intención de que el uso de cualquiera de los ejemplos, o de todos ellos, o cualquier otra expresión lingüística de ejemplo (por ejemplo "tal como") que se proporcione con respecto a determinadas modalidades de la presente tenga el mero propósito de aclarar mejor la presente descripción y no imponga limitaciones al alcance de la invención reivindicada de otro modo. No se debe interpretar ninguna expresión de la memoria descriptiva como una indicación de algún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos o modalidades alternativos de la invención descritos en la presente no se deben interpretar como limitaciones. Puede hacerse referencia y reivindicarse cada miembro del grupo individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en la presente. Uno o más de los miembros

de un grupo puede ser incluido o eliminado de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando ocurra una de tales inclusiones o eliminaciones, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo según se modificó y, por consiguiente, cumple con la descripción escrita de todos los grupos Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

Las modalidades preferidas de esta invención se describen en la presente, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para desarrollar la invención. Las variaciones a aquellas modalidades preferidas serán evidentes para el experto en la técnica luego de leer la descripción que antecede. Se contempla que el experto en la técnica puede emplear tales variaciones según sea apropiado y la invención puede ponerse en práctica de modos diferentes a los descritos específicamente en la presente. Por consiguiente, muchas modalidades de esta invención incluyen todas las modificaciones y equivalentes del objeto que se describe en las reivindicaciones adjuntas a la presente, tal como permite la legislación aplicable. Adicionalmente, toda combinación de los elementos antedichos en todas las variaciones posibles de estos se encuentra incluida en la invención, salvo que se

indique lo contrario en la presente o que lo contradiga  
claramente el contexto.

Adicionalmente, se han realizado diversas referencias a  
5 patentes y publicaciones impresas a lo largo de la presente  
memoria descriptiva. Cada una de las referencias citadas y de  
las publicaciones impresas se incorpora individualmente a la  
presente en su totalidad mediante esta referencia.

10 Por último, se debe comprender que las modalidades de la  
invención descritas en la presente ilustran los principios de  
la presente invención. Otras modificaciones que pueden  
emplearse pueden encontrarse dentro del alcance de la  
invención. Por consiguiente, a modo de ejemplo, pero de forma  
15 no taxativa, se pueden utilizar configuraciones alternativas  
de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas que  
obran en la presente. Por consiguiente, las modalidades de la  
presente invención no se encuentran limitadas a ser tan  
precisas como se muestra y se describe.

REIVINDICACIONES

1. Un método cosmético no terapéutico para acondicionar la piel de un sujeto comprende:

5 administrar tópicamente a la piel de dicho sujeto una composición para el cuidado de la piel que comprende en % p/p:

de 0-0.66 % de *Aphanizomenon flos-aquae* o un extracto del mismo;

10 de 0-2.0 % de *Aloe* o un extracto del mismo;

de 0-3.0 % de fucoidano o un extracto del mismo;

de 0-3.6 % de *Theobroma cacao* o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de *Vanilla* o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de *Centipeda cunninghamii* o un extracto del

15 mismo;

de 0-0.66% de *Croton lechleri* o un extracto del mismo;

de 0-0.50% de *Aristotelia chilensis* o un extracto del mismo; y

20 uno o más de los siguientes componentes seleccionados del grupo que consiste en:

de 0-3.0% de *Moringa oleifera* o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de soja o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de *Cyathea medularis* o un extracto del mismo;

- de 0-1.33% de *Phyllanthus emblica* o un extracto del mismo;
- de 0-0.66% de *Punica granatum* o un extracto del mismo;
- de 0-0.66% de calostro o un extracto del mismo;
- 5 de 0-2.5% de *Citrus aurantium* o un extracto del mismo;
- de 0-2.5% de *Lonicera japonica* o un extracto del mismo;
- de 0-2.0% de *Olea europaea* o un extracto del mismo;
- de 0-1.0% de *Polypodium leucotomos* o un extracto del
- 10 mismo;
- de 0-0.50% de *Camellia sinensis* o un extracto del mismo;
- de 0-0.50% de bayas o un extracto de las mismas;
- de 0-10% de *Cocos nucifera* o un extracto del mismo;
- de 0-3.6% de *Vitellaria Nilotica* o un extracto del
- 15 mismo;
- de 0-3.6% de *Rosa rubiginosa* o un extracto del mismo;
- de 0-6.0% de *Ceteryl Olivat*e o un extracto del mismo;
- de 0-1.6% de *Glycine max* o un extracto del mismo;
- de 0-0.80% de *Citrus sinensis* o un extracto del mismo;
- 20 de 0-3.0% de *Quillaja saponaria* o un extracto del mismo;
- de 0-1.6% de *Helianthus annuus* o un extracto del mismo;
- de 0-4.0% de 6-fosfato de N-acetilflucosamina (NAG6P),

- de 0-0.20% de *E. coli* o un extracto del mismo;
- de 0-0.44% de *Rosa damascena* o un extracto del mismo;
- de 0-0.48% *Jasminum grandiflorum* o un extracto del mismo;
- 5 de 0-0.24% de *Cananga odorata* o un extracto del mismo y/o
- de 0-0.02% de *Citrus reticulata* o un extracto del mismo, en donde las bayas consisten en una o más de las siguientes: Mirtilo silvestre, arándano rojo silvestre, grosella negra,
- 10 aronia, granada, arándano silvestre, uva frutilla, guindo, saúco silvestre, arándano rojo silvestre, frambuesa roja y frambuesa negra.
2. El método cosmético no terapéutico de acondicionamiento de la reivindicación 1, donde el
- 15 acondicionamiento de la piel del sujeto comprende un aumento en la proliferación de células progenitoras, células madre y/o fibroblastos dérmicos.
3. El método cosmético no terapéutico de acondicionamiento de la reivindicación 1, donde el
- 20 acondicionamiento de la piel del sujeto comprende un aumento en la movilización de células progenitoras, células madre y/o fibroblastos dérmicos.

4. El método cosmético no ~~terapéutico~~ de acondicionamiento de la reivindicación 1, donde el acondicionamiento de la piel del sujeto comprende un aumento en la migración de las células progenitoras, células madre  
5 y/o fibroblastos dérmicos.

5. El Método cosmético no terapéutico de acondicionamiento de la reivindicación 1, donde el acondicionamiento de la piel del sujeto comprende un aumento en la protección antioxidante.

10 6. El Método cosmético no terapéutico de acondicionamiento de la reivindicación 1, donde el acondicionamiento de la piel del sujeto comprende la inhibición de la formación de radicales libres.

15 7. Un método cosmético no terapéutico para mejorar la apariencia de la piel en un sujeto, que comprende:

administrar tópicamente a la piel de dicho sujeto una composición para el cuidado de la piel que comprende en % p/p:

20 de 0-0.66 % de *Aphanizomenon flos-aquae* o un extracto del mismo;

de 0-2.0 % de *Aloe* o un extracto del mismo;

de 0-3.0 % de fucoidano o un extracto del mismo;

de 0-3.6 % de *Theobroma cacao* o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de *Vanilla* o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de *Centipeda cunninghamii* o un extracto del mismo;

de 0-0.66% de *Croton lechleri* o un extracto del mismo;

5 de 0-0.50% de *Aristolotelia chilensis* o un extracto del mismo; y

uno o más de los siguientes componentes seleccionados del grupo que consiste en:

de 0-3.0% de *Moringa oleifera* o un extracto del mismo;

10 de 0-1.33% de soja o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de *Cyathea medularis* o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de *Phyllanthus emblica* o un extracto del mismo;

de 0-0.66% de *Punica granatum* o un extracto del mismo;

15 de 0-0.66% de calostro o un extracto del mismo;

de 0-2.5% de *Citrus aurantium* o un extracto del mismo;

de 0-2.5% de *Lonicera japonica* o un extracto del mismo;

de 0-2.0% de *Olea europaea* o un extracto del mismo;

20 de 0-1.0% de *Polypodium leucotomos* o un extracto del mismo;

de 0-0.50% de *Camellia sinensis* o un extracto del mismo;

de 0-0.50% de bayas o un extracto de las mismas;

- de 0-10% de *Cocos nucifera* o un extracto del mismo;
- de 0-3.6% de *Vitellaria Nilotica* o un extracto del mismo;
- de 0-3.6% de *Rosa rubiginosa* o un extracto del mismo;
- 5 de 0-6.0% de *Ceteryl Olivat*e o un extracto del mismo;
- de 0-1.6% de *Glycine max* o un extracto del mismo;
- de 0-0.80% de *Citrus sinensis* o un extracto del mismo;
- de 0-3.0% de *Quillaja saponaria* o un extracto del mismo;
- 10 de 0-1.6% de *Helianthus annuus* o un extracto del mismo;
- de 0-4.0% de 6-fosfato de N-acetilflucosamina (NAG6P),
- de 0-0.20% de *E. coli* o un extracto del mismo;
- de 0-0.44% de *Rosa damascena* o un extracto del mismo;
- de 0-0.48% *Jasminum grandiflorum* o un extracto del
- 15 mismo;
- de 0-0.24% de *Cananga odorata* o un extracto del mismo y/o
- de 0-0.02% de *Citrus reticulata* o un extracto del mismo,
- en donde las bayas consisten en una o más de las siguientes:
- 20 Mirtilo silvestre, arándano rojo silvestre, grosella negra, aronia, granada, arándano silvestre, uva frutilla, guindo, saúco silvestre, arándano rojo silvestre, frambuesa roja y frambuesa negra.

8. El método cosmético no terapéutico de la reivindicación 7, donde la apariencia mejorada de la piel comprende un tono mejorado de la piel.

9. El método cosmético no terapéutico de la reivindicación 5 7, donde la apariencia mejorada de la piel comprende elasticidad mejorada de la piel.

10. El método cosmético no terapéutico de la reivindicación 7, donde la apariencia mejorada de la piel comprende un grosor de la piel mejorado.

10 11. El método cosmético no terapéutico de la reivindicación 7, donde la apariencia mejorada de la piel comprende hidratación mejorada de la piel.

12. Un método cosmético no terapéutico para reducir las características relacionadas con la edad en la piel de un 15 sujeto, que comprende:

administrar tópicamente a la piel de dicho sujeto una composición para el cuidado de la piel que comprende en % p/p:

de 0-0.66 % de *Aphanizomenon flos-aquae* o un extracto 20 del mismo;

de 0-2.0 % de *Aloe* o un extracto del mismo;

de 0-3.0 % de fucoidano o un extracto del mismo;

de 0-3.6 % de *Theobroma cacao* o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de *Vanilla* o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de *Centipeda cunninghamii* o un extracto del mismo;

de 0-0.66% de *Croton lechleri* o un extracto del mismo;

5 de 0-0.50% de *Aristolotelia chilensis* o un extracto del mismo; y

uno o más de los siguientes componentes seleccionados del grupo que consiste en:

de 0-3.0% de *Moringa oleifera* o un extracto del mismo;

10 de 0-1.33% de soja o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de *Cyathea medularis* o un extracto del mismo;

de 0-1.33% de *Phyllanthus emblica* o un extracto del mismo;

de 0-0.66% de *Punica granatum* o un extracto del mismo;

15 de 0-0.66% de calostro o un extracto del mismo;

de 0-2.5% de *Citrus aurantium* o un extracto del mismo;

de 0-2.5% de *Lonicera japonica* o un extracto del mismo;

de 0-2.0% de *Olea europaea* o un extracto del mismo;

20 de 0-1.0% de *Polypodium leucotomos* o un extracto del mismo;

de 0-0.50% de *Camellia sinensis* o un extracto del mismo;

de 0-0.50% de bayas o un extracto de las mismas;

- de 0-10% de *Cocos nucifera* o un extracto del mismo;
- de 0-3.6% de *Vitellaria Nilotica* o un extracto del mismo;
- de 0-3.6% de *Rosa rubiginosa* o un extracto del mismo;
- 5 de 0-6.0% de *Ceteryl Olivat*e o un extracto del mismo;
- de 0-1.6% de *Glycine max* o un extracto del mismo;
- de 0-0.80% de *Citrus sinensis* o un extracto del mismo;
- de 0-3.0% de *Quillaja saponaria* o un extracto del mismo;
- 10 de 0-1.6% de *Helianthus annuus* o un extracto del mismo;
- de 0-4.0% de 6-fosfato de N-acetilflucosamina (NAG6P),
- de 0-0.20% de *E. coli* o un extracto del mismo;
- de 0-0.44% de *Rosa damascena* o un extracto del mismo;
- de 0-0.48% *Jasminum grandiflorum* o un extracto del
- 15 mismo;
- de 0-0.24% de *Cananga odorata* o un extracto del mismo y/o
- de 0-0.02% de *Citrus reticulata* o un extracto del mismo,
- en donde las bayas consisten en una o más de las siguientes:
- 20 Mirtilo silvestre, arándano rojo silvestre, grosella negra, aronia, granada, arándano silvestre, uva frutilla, guindo, saúco silvestre, arándano rojo silvestre, frambuesa roja y frambuesa negra.

13. El método cosmético no terapéutico de la reivindicación 12, donde las características relacionadas con la edad comprenden arrugas.

14. El método cosmético no terapéutico de la reivindicación 12, donde las características relacionadas con la edad comprenden líneas finas.

15. El método cosmético no terapéutico de la reivindicación 12, donde las características relacionadas con la edad comprenden manchas oscuras en la piel o manchas por la edad.

**RESUMEN**

En la presente se describen varios ingredientes naturales para aplicaciones relacionadas con la piel. Los compuestos  
5 individuales proporcionan efectos benéficos para una producción de colágeno, una proliferación de fibroblastos, una protección antioxidante y una inhibición de radicales libres mejoradas. Las combinaciones de estos componentes individuales exhiben efectos sinérgicos que conducen a  
10 mejoras impresionantes en los niveles de humedad, reducción de arrugas y elasticidad de la piel. Se proporcionan varios ejemplos de ingredientes combinados, los cuales pueden aplicarse en métodos relacionados con el acondicionamiento de la piel y en formulaciones cosméticas para una apariencia  
15 estética mejorada.

Figura 1

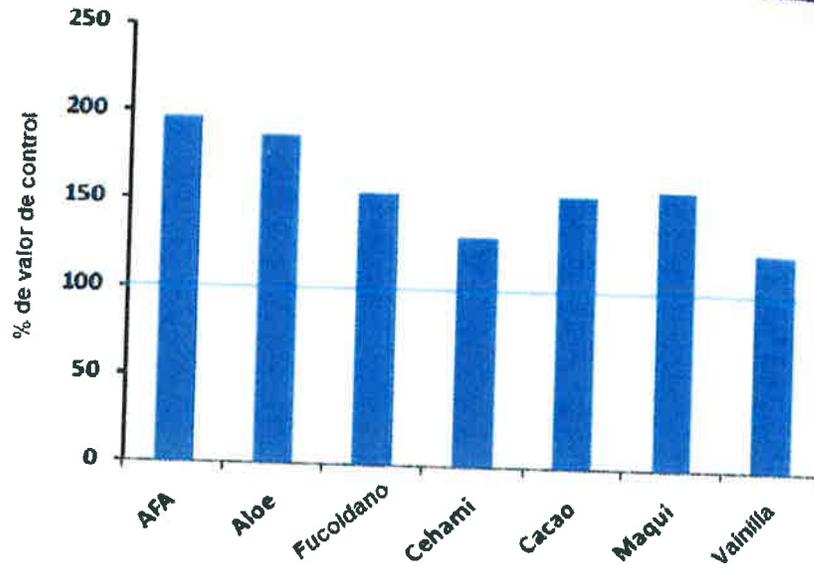


Figura 2

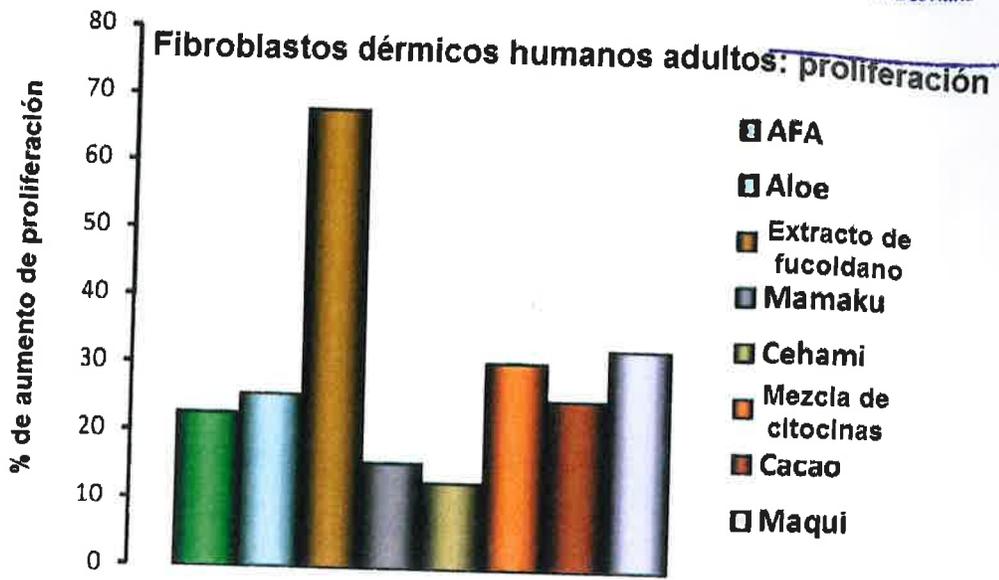


Figura 3

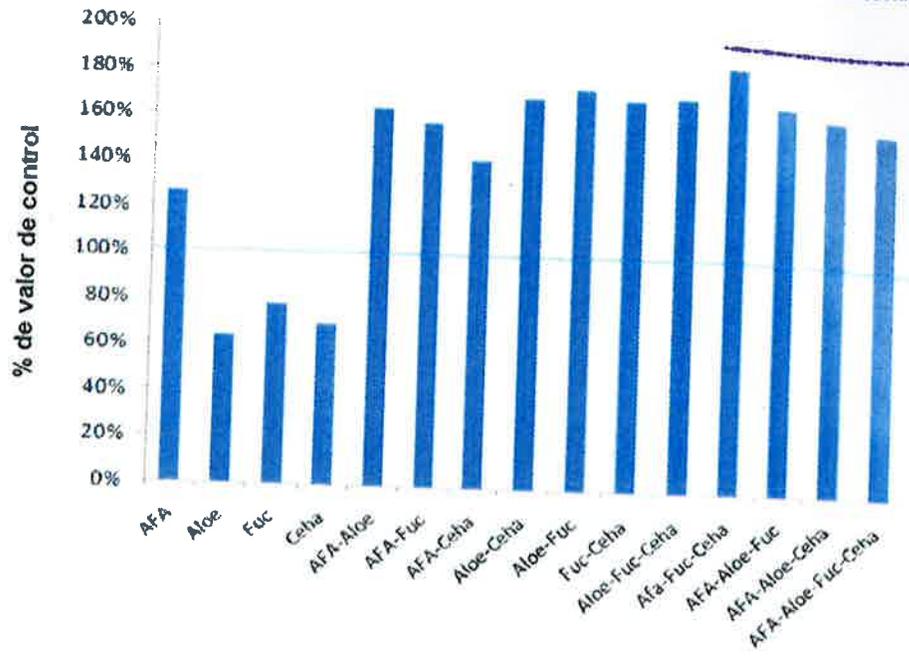
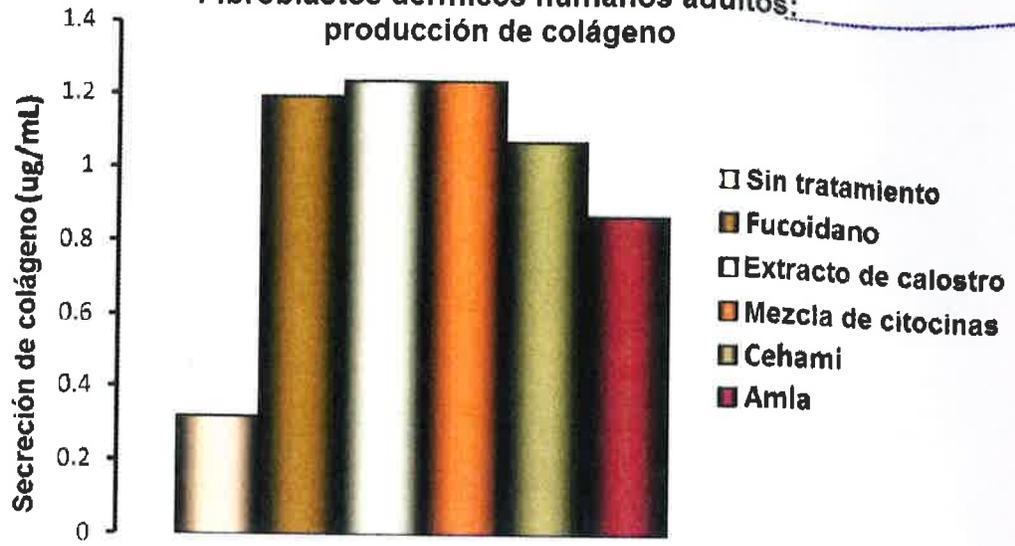


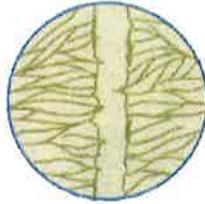
Figura 4

**Fibroblastos dérmicos humanos adultos:  
producción de colágeno**





Monocapa celular  
densa  
Calificación: 10



Nueva "herida" in  
vitro  
Calificación: 0

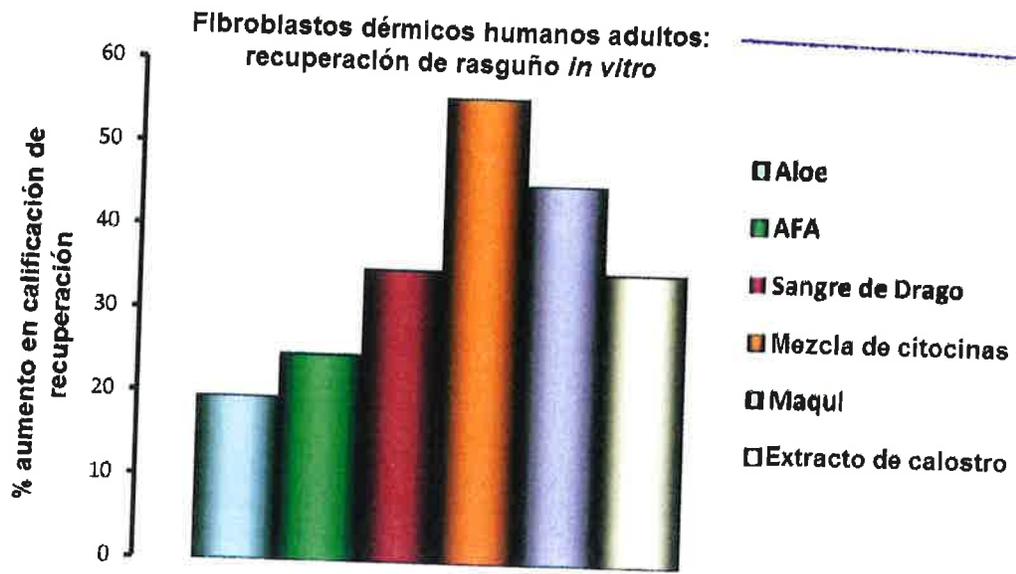


Monocapa en  
recuperación  
Calificación: 5



Monocapa en  
recuperación  
Calificación: 9

**FIGURA 5A**

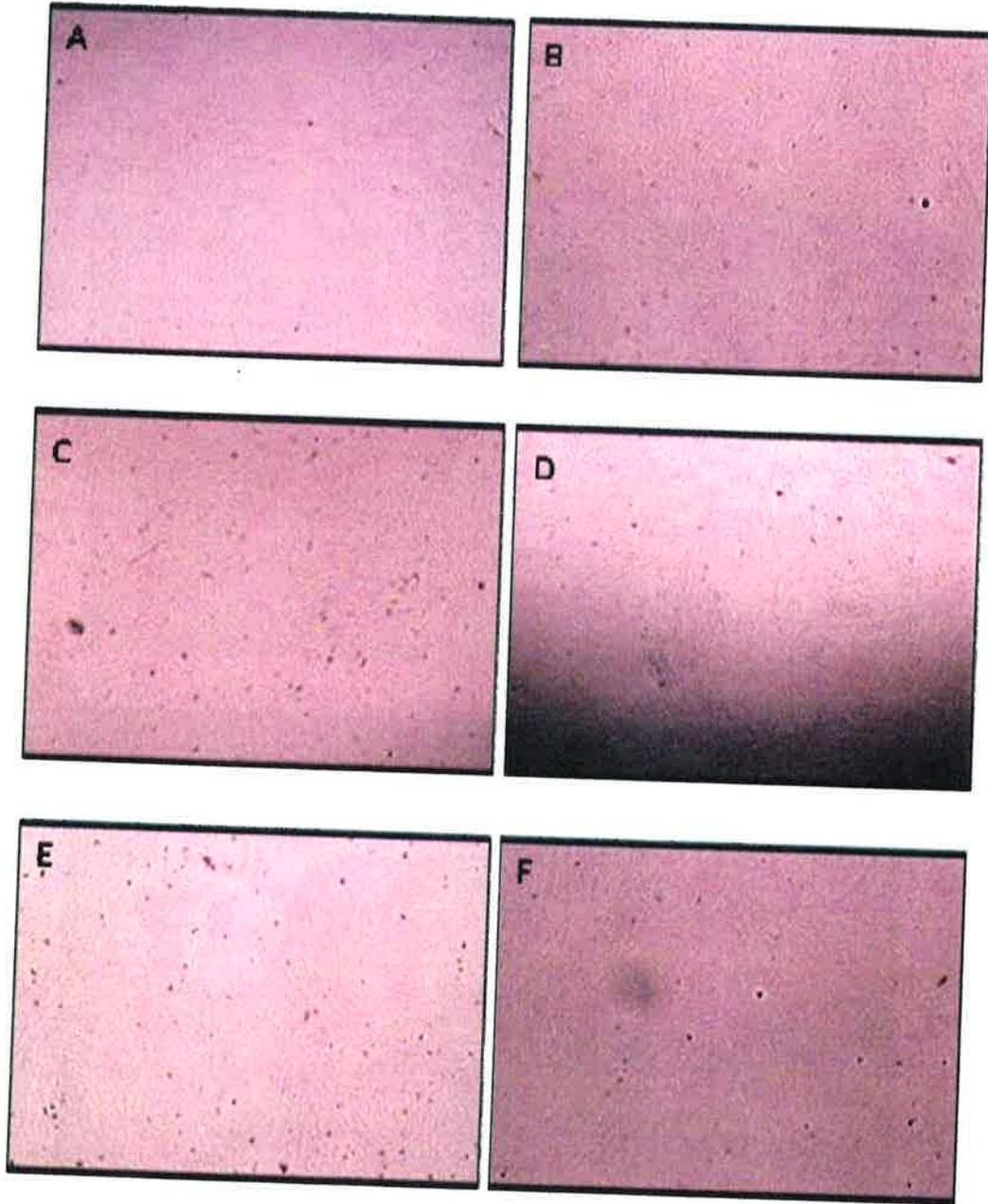


**FIGURA 5B**

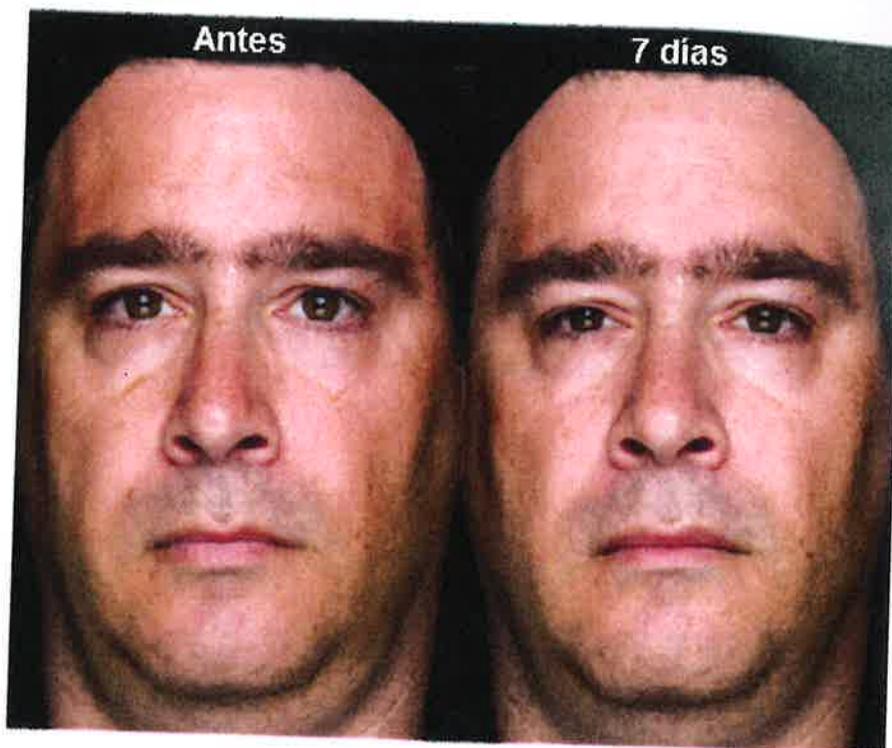
7/16

7/16

**Figura 6**

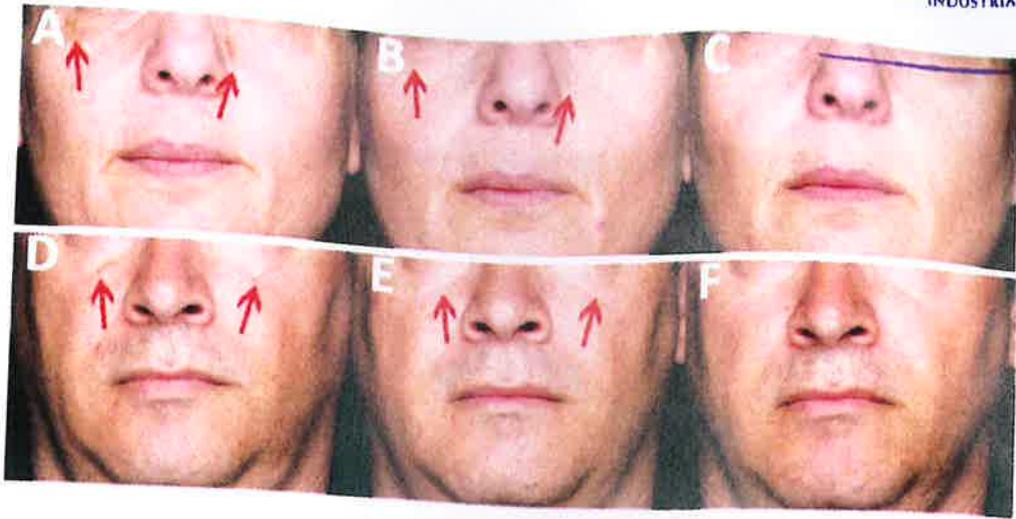


**FIGURA 7A**



**FIGURA 7B**

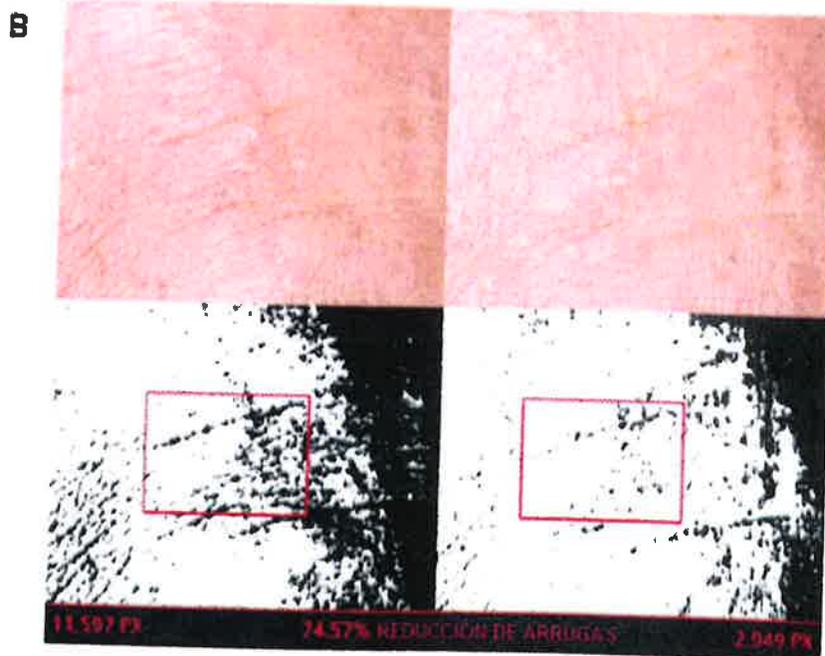
Figura 8

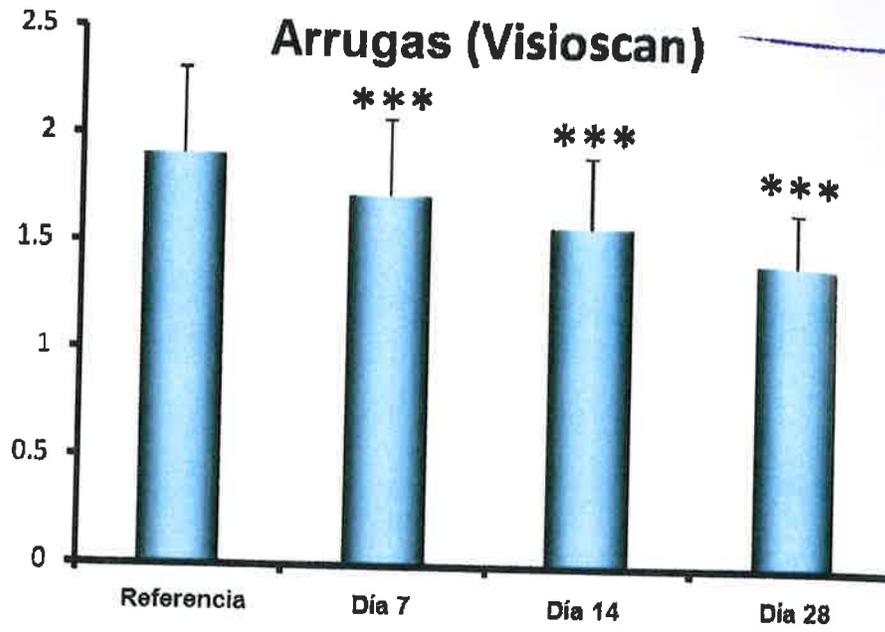


**Figura 9**

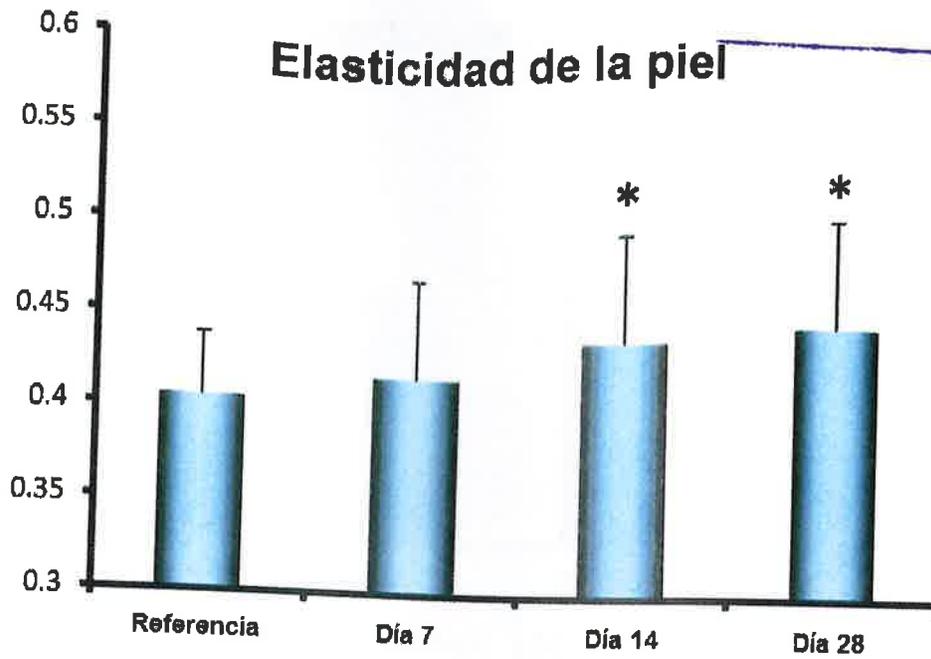
Antes

Día 28

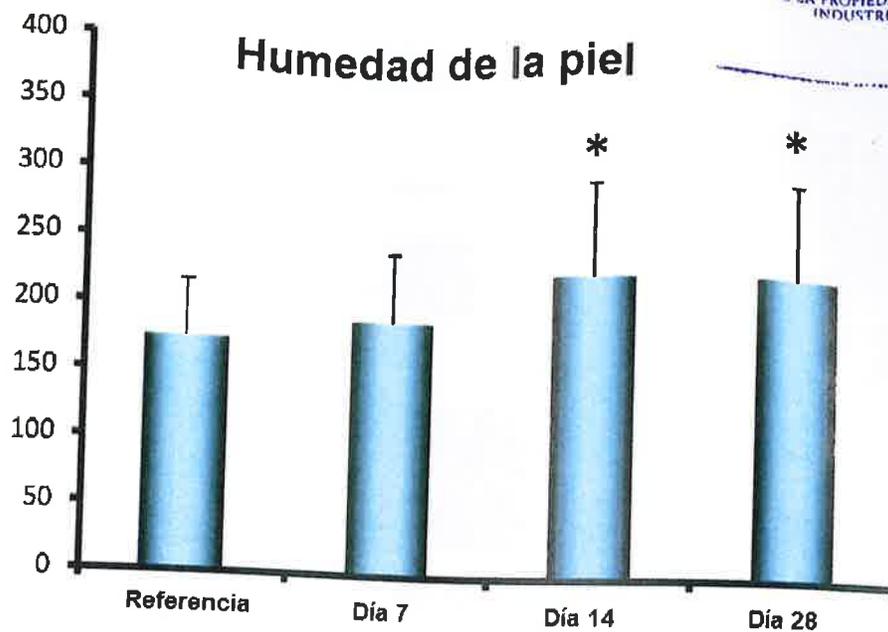




**FIGURA 10A**



**FIGURA 10B**



**FIGURA 10C**

Figura 11

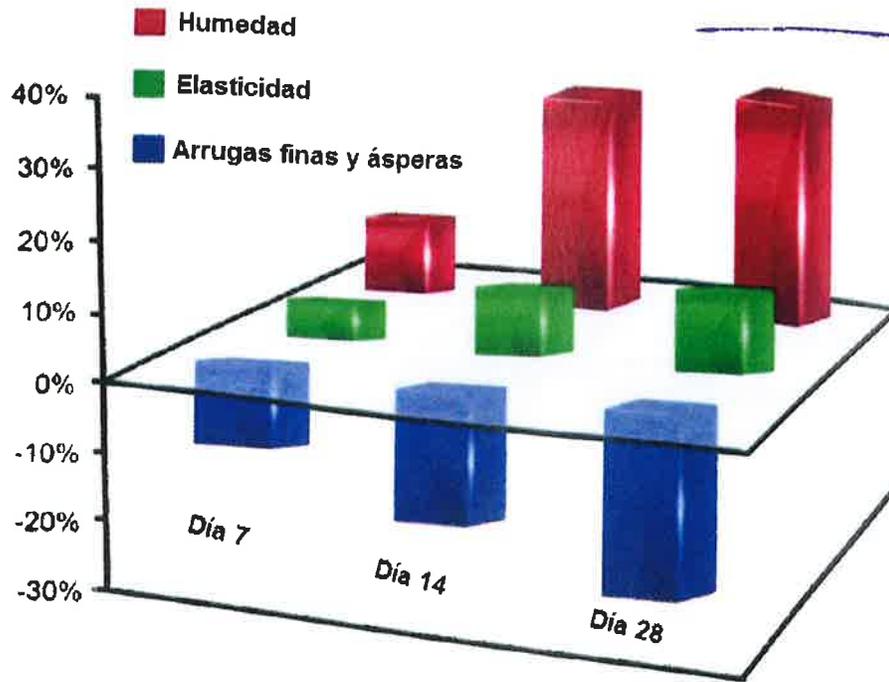


Figura 12

