

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 939**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2010 E 10251714 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2316412**

54 Título: **Concentrados acuosos de alta claridad de 4-hexilresorcinol**

30 Prioridad:

02.10.2009 US 572377

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

19.05.2017

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER
COMPANIES, INC. (100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**JOHNSON, KALONDA TYMIKA;
LEMMO, JOHN;
SOUTHALL, MICHAEL y
WEN, PING**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 612 939 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

Concentrados acuosos de alta claridad de 4-hexilresorcinol**Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a concentrados acuosos de 4-hexilresorcinol que tienen mucha claridad, se manejan fácilmente y se mezclan fácilmente con otros ingredientes para hacer composiciones de cuidado personal, el consumidor y el hogar.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El 4-hexilresorcinol es un compuesto que se ha descrito para uso tópico para aclarar la piel, para su uso en pastillas antisépticas orales y otros usos. Sin embargo, el 4-hexilresorcinol se ha descrito y reconocido como "insoluble en agua". Como tal, la formulación del 4-hexilresorcinol en combinación con agua ha sido bastante limitada. Típicamente, la formulación del 4-hexilresorcinol con agua ha implicado, por ejemplo, premezclar 4-hexilresorcinol en un glicol como etoxidiglicol, y diluir esta mezcla a concentraciones bajas de 4-hexilresorcinol añadiendo varios otros ingredientes, incluyendo agua. El proceso puede implicar también calentamiento.

15

20

Se ha descubierto ahora, sin embargo, que pueden hacerse mezclas de 4-hexilresorcinol y agua, particularmente mezclas que tienen concentraciones altas de 4-hexilresorcinol. Dichas mezclas pueden, por ejemplo, usarse para administrar 4-hexilresorcinol a formulaciones sin la necesidad de solventes, solubilizantes adicionales, y similares. En particular, un concentrado acuoso que comprende alrededor del 64% a alrededor del 80% por peso de 4-hexilresorcinol se maneja fácilmente y se usa para hacer una variedad de formulaciones y composiciones. Ventajosamente, dicho concentrado acuoso tiene sorprendentemente claridad alta.

25

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención proporciona un concentrado acuoso de 4-hexilresorcinol que consiste del 64% al 80% por peso de 4-hexilresorcinol, y agua, en donde el concentrado acuoso tiene claridad alta, en donde el concentrado acuoso transmite al menos el 25% de luz teniendo una longitud de onda de 700 nm a través de una longitud de trayectoria de 1 cm.

30

La divulgación también proporciona un concentrado acuoso de 4-hexilresorcinol que consiste de 4-hexilresorcinol y agua, en donde el 4-hexilresorcinol y el agua están presentes en una concentración por proporción de peso de alrededor de 1,7 a alrededor de 4, y en donde el concentrado tiene claridad alta.

35

La invención proporciona además un método para hacer una composición, que comprende mezclar un concentrado acuoso de claridad alta con 4-hexilresorcinol con una composición secundaria, en donde el concentrado acuoso consiste de (i) del 64% al 80% por peso de 4-hexilresorcinol y (ii) agua; y la composición secundaria comprende un ingrediente seleccionado del grupo consistente de agentes hidrófobos, agentes depresores de la tensión superficial, fragancias, y combinaciones de los mismos.

40

La divulgación también proporciona un método para hacer una composición, que comprende mezclar un concentrado acuoso de alta claridad de 4-hexilresorcinol con una composición secundaria, en donde el concentrado acuoso consiste de 4-hexilresorcinol y agua y el 4-hexilresorcinol y el agua están presentes en una concentración por proporción de peso de alrededor de 1,7 a alrededor de 4; y la composición secundaria comprende un ingrediente seleccionado del grupo consistente de agentes hidrófobos, agentes depresores de la tensión superficial, fragancias, y combinaciones de los mismos.

45

50

La invención proporciona además una composición que comprende: un concentrado acuoso de alta claridad de 4-hexilresorcinol que consiste de (i) del 64% al 80% por peso de 4-hexilresorcinol y (ii) agua; y una composición secundaria que comprende un ingrediente seleccionado del grupo consistente de agentes hidrófobos, agentes depresores de la tensión superficial, fragancias, y combinaciones de los mismos.

55

Otras características y ventajas de la presente invención serán aparentes a partir de la descripción detallada del invención y de las reivindicaciones.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

60

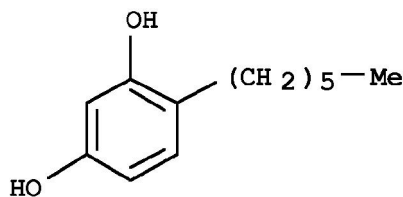
Se cree que alguien experto en la técnica puede, en base a la descripción de la presente, utilizar la presente invención en toda su extensión. Las siguientes realizaciones específicas deben entenderse como meramente ilustrativas, y no limitativas del resto de la divulgación de ninguna manera.

65

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el

- 5 mismo significado que el entendido comúnmente por cualquier experto en la técnica a la que pertenece la invención. También, todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan por referencia. A menos que se indique lo contrario, los porcentajes usados para expresar concentraciones de ingredientes son porcentajes por peso (es decir, % (P/P). De manera similar las proporciones de concentraciones usadas para expresar proporciones relativas de ingredientes también se determinan usando porcentaje por peso (es decir, las proporciones de concentración se calculan dividiendo el porcentaje por peso de un ingrediente por el otro). Ac menos que se indique lo contrario, todos los intervalos incluyen los puntos finales, por ejemplo "de 4 a 9" incluye los puntos finales 4 y 9.
- 10 Como se usa en la presente, "sustancialmente libre" significa presente en una concentración que es menor de alrededor del 1%, preferiblemente menor de alrededor del 0,5%, más preferiblemente menor de alrededor del 0,1%, lo más preferiblemente completamente ausente.
- 15 Como se usa en la presente, Un "producto" está opcionalmente en forma envasada finalizada. En una realización, el envase es un contenedor como tubo o tarro de plástico, metal o vidrio que contiene la composición. El producto puede contener adicionalmente envase adicional como una caja de plástico o cartón para almacenar dicho contenedor. En una realización, en producto comprende una composición de la invención y contiene instrucciones que dirigen al usuario para aplicar la composición a la piel o el cabello.
- 20 Como se usa en la presente, "aplicar tópicamente" significa extender o esparcir directamente en la piel exterior, el cuero cabelludo, o el cabello, por ejemplo, por el uso de las manos o un aplicador como un trapo, rodillo o espray.
- 25 Como se usa en la presente, "cosméticamente aceptable" significa que los ingredientes que describe el término son adecuados para su uso en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel o el cabello) sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, o similares, indebidas.
- 30 En ciertas realizaciones, los concentrados y composiciones acuosas de la presente invención son adecuadas para tratar signos de envejecimiento de la piel. Como se usa en la presente, "signos de envejecimiento de la piel" incluye la presencia de líneas o arrugas, pérdida de elasticidad, piel desigual y manchas. En una realización particularmente preferida, el signo de envejecimiento es la presencia de líneas o arrugas y/o pérdida de elasticidad.
- 35 Como se usa en la presente, "tratar signos de envejecimiento de la piel" se refiere a mitigar, reducir, prevenir, mejorar o eliminar la presencia de signos de envejecimientos de la piel descritos anteriormente.
- 40 Como se usa en la presente, "arruga" incluye líneas finas, arrugas finas o arrugas gruesas. Ejemplos de arrugas incluyen, pero no están limitadas a, líneas finas alrededor de los ojos (por ejemplo patas de gallo), arrugas de la frente y las mejillas, líneas del ceño y líneas de la risa alrededor de la boca.
- 45 Como se usa en la presente, "pérdida de elasticidad" incluye la pérdida de elasticidad o integridad estructural de la piel o tejido, incluyendo pero no limitado a, flacidez, tejido flojo y suelto. La pérdida de elasticidad o integridad estructural del tejido puede ser resultado de una variedad de factores, incluyendo pero no limitados a, enfermedad, envejecimiento, cambios hormonales, traumas mecánicos, daño medioambiental, o el resultado de una aplicación de productos, como productos cosméticos o farmacéuticos, al tejido.
- 50 Como se usa en la presente "piel desigual" significa una condición de la piel asociada con pigmentación difusa o moteada, que puede clasificarse como hiperpigmentación, como hiperpigmentación post-inflamatoria.
- 55 Como se usa en la presente, "manchas" significa una condición de la piel asociada con enrojecimiento o eritema.
- 60 Como se usa en la presente, "cosmético" se refiere a una sustancia o preparación embellecedora que preserva, restaura, concede, simula o mejora la apariencia de la belleza corporal o parece que mejora la belleza o la juventud, específicamente en la medida que se refiere a la apariencia del tejido o la piel.
- 65 Como se usa en la presente, "cantidad cosméticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto o composición fisiológicamente activo suficiente para tratar uno o más signos del envejecimiento de la piel, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios serios. La cantidad cosméticamente efectiva del compuesto o composición variará con la condición particular que se está tratando, la edad y condición física del usuario final, la severidad de la condición a ser tratada/evitada, la duración del tratamientos, la naturaleza de otros tratamientos, el compuesto o producto/composición específico empleado, el portador cosméticamente aceptable particular utilizado, y factores similares.
- CONCENTRADOS CON ALTA CLARIDAD DE 4-HEXILRESORCINOL Y AGUA

El 4-hexilresorcinol ("4-HR") es un compuesto dihidroxi fenol que tiene la siguiente estructura:



el 4-HR puede hacerse por un proceso conocido en la técnica. Un ejemplo de un proceso adecuado se describe en la Publicación de Solicitud de Patente US N° 2006/0129002, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. EL 4-HR está comercialmente disponible, por ejemplo, como "SYNOVEA HR" de Sytheon de Lincoln Park, NJ.

15 El 4-HR se caracteriza como insoluble en agua en el estado de la técnica. Los inventores, han descubierto, sin embargo, que aunque el 4-HR es claramente insoluble en agua a través de la mayoría de las proporciones de concentraciones/mezcla posibles con agua, bastante sorprendentemente, existe una "ventana de compatibilidad" particular en la que el 4-HR y el agua forman una mezcla con alta claridad.

20 Por consiguiente, en una realización de la invención, un concentrado acuoso de 4-hexilresorcinol de alta claridad comprende del 64% al 80% por peso de 4-HR.

25 El resto del concentrado acuoso comprende agua. El porcentaje por peso de agua en el concentrado es del 20% al 36%.

30 En otro aspecto de la divulgación, un concentrado acuoso de 4-hexilresorcinol de alta claridad comprende 4-hexilresorcinol y agua, en donde el 4-hexilresorcinol y el agua están presentes en una concentración por proporción de peso de alrededor de 1,7 a alrededor de 4.

35 El concentrado acuoso tiene alta claridad. el concentrado acuoso transmite al menos un 25% (preferiblemente al menos un 50%, más preferiblemente al menos un 70%) de luz que tiene una longitud de onda de 700 nm a través de una longitud de trayectoria de 1 cm. Para un observador humano típico a una distancia de 12 pulgadas, el concentrado acuoso parece claro y generalmente sin ninguna capa visible cuando se coloca en, por ejemplo, un contenedor de 100 ml de plástico claro convencional.

40 La claridad puede probarse usando un espectrofotómetro UV-VIS ajustado a 700 nm. Después de que se ha permitido que una muestra se equilibre a temperatura ambiente durante al menos alrededor de 24 horas, se coloca en una celda de prueba (cubeta de 1cm) y el % de transmisión se mide usando el espectrofotómetro UV-VIS.

45 Como el concentrado acuoso tiene claridad alta, no requiere la adición de ingredientes para aumentar la claridad. Por ejemplo, en ciertas realizaciones el concentrado acuoso está sustancialmente libre de compatibilizadores, es decir, ingredientes que compatibilizan ingredientes hidrófobos e hidrófilos. En particular, en ciertas realizaciones el concentrado acuoso está sustancialmente libre de uno, más de uno, o de todos los compatibilizadores siguientes: agentes depresores de la tensión superficial (surfactantes y emulsionantes), alcoholes C₂-C₆ (por ejemplo alcoholes alifáticos como etanol e isopropanol), glicoles (es decir, compuestos que tienen más de un grupo hidroxilo, cada uno unido a un átomo de carbono diferente; por ejemplo, glicerina, dioles incluyendo propilen o etilenglicol); éteres de glicol (por ejemplo, dietilenglicol monoetil éter); e hidrótropos como sulfonato de xileno sódico o sulfonato de cumeno sódico.

50 El concentrado acuoso puede prepararse mezclando agua y 4-HR, a temperatura ambiente usando una barra de agitación magnética, mezclador de hélice, etc. El orden de adición no es crítico.

55 MÉTODOS DE USO

Los concentrados acuosos de 4-HR de alta claridad pueden usarse para hacer composiciones, como para productos para el cuidado de la salud, el cuidado personal, usos finales cosméticos, farmacéuticos o del hogar.

60 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para hacer una composición, dicho método comprende mezclar un concentrado acuoso de alta claridad de 4-hexilresorcinol con una composición secundaria, en donde el concentrado acuoso consiste de (i) alrededor del 64% a alrededor del 80% por peso de 4-hexilresorcinol y (ii) agua; y la composición secundaria comprende un ingrediente seleccionado del grupo consistente de agentes hidrófobos, agentes depresores de la tensión superficial, fragancias, y combinaciones de los mismos.

65 La composición secundaria comprende uno o más ingredientes que, cuando se combinan con el

concentrado acuoso, mejoran sus propiedades para uno o más usos finales, por ejemplo, lo vuelve más cosméticamente aceptable, más farmacéuticamente aceptable, más adecuado para bio-administración, más activo en superficie, más estético, más conveniente, etc.

5 La composición secundaria puede incluir uno o más de los ingredientes siguientes, particularmente aquellos adecuados para productos cosméticos, farmacéuticos o del hogar; agentes hidrófobos, glicoles, agentes depresores de la tensión superficial, alcoholes C₂-C₆, fragancias y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, la composición secundaria incluye uno o más agentes hidrófobos, agentes depresores de la tensión superficial, y/o fragancias.

10 Los agentes hidrófobos adecuados incluyen aquellos hidrocarburos adecuados para su uso en productos cosméticos, como los que tienen cadenas de carbono ramificadas o lineales, saturadas o insaturadas de alrededor de C₇ a alrededor de C₅₀, más preferiblemente de alrededor de C₈ a alrededor de C₂₂, como aceites, ésteres grasos, alcoholes grasos, ceras, o aceites de silicona como los adecuados para proporcionar emoliencia, esparcimiento o estabilidad de fase. En una realización, el agente hidrófobo no se califica como un agente depresor de la tensión superficial como se describe a continuación.

15 Los glicoles adecuados incluyen aquellos capaces de proporcionar humectancia, como los ejemplificados anteriormente con respecto a glicoles adecuados como compatibilizadores. Los alcoholes C₂-C₆ adecuados incluyen aquellos adecuados para proporcionar solvencia o esparcimiento, también incluyendo los ejemplificados anteriormente como compatibilizadores. Las fragancias adecuadas incluyen mezclas de olor agradable de aldehídos volátiles, ésteres y similares, incluyendo las usadas comúnmente en el cuidado de la salud, cuidado personal, productos cosméticos, farmacéuticos o para el hogar.

20 Los agentes depresores de la tensión superficial adecuados incluyen cualquier variedad de agentes activos de superficie capaces de reducir la tensión superficial, proporcionar emulsificación, aumentar o disminuir espuma, mejorar la limpieza o detergancia, y similares. En una realización, el agente depresor de la tensión superficial es capaz de reducir la tensión superficial de agua desionizada a menos de alrededor de 45 dines/cm cuando se mezcla con agua desionizada pura en una concentración de agente depresor de la tensión superficial que es menor del 0,5%.

25 La composición secundaria puede tener ingredientes adicionales usados comúnmente usados en el cuidado de la salud, cuidado personal, productos cosméticos, farmacéuticos o para el hogar, por ejemplo, tintes, agentes quelantes, dispersantes, agentes cosmética o farmacéuticamente activos y similares. Ejemplos no limitativos de agentes cosmética o farmacéuticamente activos para su uso en la composición secundaria incluyen

30 agentes anti-acné, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes anti-micóticos, agente antiparásitos, analgésicos externos, protectores solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, vitaminas, agentes anti-transpiración, desodorantes, agentes de (des)pigmentación de la piel, agentes anti-envejecimiento /anti-arrugas, ajustadores del pH, conservantes y antioxidantes. Estos agentes activos pueden estar presentes en cantidades cosméticamente efectivas o de otra manera en cantidades adecuadas para proporcionar efectos biológicos adecuados.

35 Un concentrado acuoso de alta claridad de 4-Hr puede mezclarse con una cantidad suficiente de una composición secundaria para producir una composición formulada adecuada para su uso en el cuidado de la salud, cuidado personal, campos cosmético, farmacéutico o del hogar.

40 En una realización, el concentrado acuoso (solo u opcionalmente tras mezclarlo con una composición secundaria) se aplica a un sustrato, como un sustrato útil para limpiar la piel o el cabello. El sustrato puede comprender una tela no tejida, como las conocidas en la técnica de toallitas para el cuidado personal.

45 La composición que comprende el concentrado acuoso puede ser un sistema individual o multifásico, por ejemplo, solución, dispersión, emulsión (O/W, W/O, etc.), microemulsión, sistema liposomal, o gel, incluyendo cualquiera de lociones, cremas, geles, barras, espráis, pomadas.

50 La composición puede prepararse usando metodologías conocidas en la técnica.

55 Además, en una realización, la composición puede usarse tópicamente, es decir, aplicarse a la piel de un mamífero con necesidad de tratamiento para uno o más signos de envejecimiento de la piel, acné u otras condiciones de la piel.

60 La composición puede aplicarse a la piel con necesidad de tratamiento de acuerdo con un régimen de tratamiento adecuado, por ejemplo, mensualmente, semanalmente, días alternos, diariamente, dos veces al día o similares.

65 Se cree que alguien experto en la técnica puede, en base a la descripción de la presente, utilizar la presente invención en extensión total. Las siguientes realizaciones específicas se deben entender como meramente

ilustrativas, y no limitativas del resto de la divulgación en forma alguna. Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo I

4-HR ("SYNOVEA HR" de Sytheon de Lincoln Park, NJ) se mezcló con agua en concentraciones variables. Se permitió que las muestras se asentasen a condiciones ambientales durante alrededor de 7 días antes de realizar la inspección visible y una prueba de transmisión de luz como sigue.

Primero, se anotó la apariencia visual de cada muestra. Las muestras se agitaron después por agitación ligera para proporcionar un % representativo de transmisión de cada mezcla. Alrededor de 30 segundos después de completar la agitación, cada muestra se colocó en una cubeta de 1 cm de un Espectrofotómetro de UV-Visible (Agilent 8453, disponible de Agilent technologies, Santa Clara, California) ajustado para % de Transmisión a longitud de onda de 700 nm.

Los resultados del análisis visual y prueba de transmisión de luz se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	% de 4-HR (Fuente)	% de Agua	Proporción de Concentración de 4-HR: Agua	APARIENCIA	% DE TRANSMISION
Ejemplo Comparativo, C1	0.65 (SYNOVEA HR)	99.35	0.0065	Mezcla turbia	
Ejemplo Comparativo, C2	20 (SYNOVEA HR)	80	0.25	Capa superior turbia, grande; Capa inferior ámbar clara, pequeña	0.1
Ejemplo Comparativo, C3	50 (SYNOVEA HR)	50	1	Capa más superior ámbar clara muy pequeña; Capa media turbia pequeña; Capa inferior ámbar clara, grande	---
Ejemplo de la Invención, E1	64 (SYNOVEA HR)	36	1.78	Homogénea, clara, ámbar	---
Ejemplo de la Invención, E2	80 (SYNOVEA HR)	20	4	Homogénea, clara, ámbar	75
Ejemplo Comparativo, C4	50 (Sigma-Aldrich)	50	1	Capa más superior ámbar clara muy pequeña; Capa media turbia pequeña; Capa inferior ámbar clara, grande	---
Ejemplo de la Invención, E3	64 (Sigma-Aldrich)	36	1.78	Homogénea, clara, ámbar	---

Los resultados muestran que, aunque el estado de la técnica caracteriza el 4-HR como insoluble en agua, existe compatibilidad sorprendente para las mezclas de 4-HR/agua que contienen 64%-80% de 4-HR (proporciones de peso de 4-HR a agua de 1,78 a 4).

Ejemplo II

Se mezclaron de manera separada 4-octilresorcinol y 3-metoxifenol de (Sigma-Aldrich de St. Louis, Missouri) con agua a concentraciones del 50% y del 75%. Ninguna de las mezclas era clara, y todas mostraron "estratificación" similar a la que se observó para el Ejemplo Comparativo, C3 (anterior).

Ejemplo III

La siguiente composición de acuerdo con la invención se hizo usando los ingredientes mostrados en la Tabla 2.

TABLA 2

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE INCI	% de Formula
Agua Purificada	Agua	75.66
Pemulen TR-1	Acrilatos/ Polímero cruzado de Alquil Acrilato C10-30	0.08
Edeta BD	EDTA disódico	0.1
Acido Hialurónico BT	Hialuronato de sodio	0.1
Dry Flo Pura	Octenilsuccinato de almidón de aluminio	1
Butilenglicol	Butilenglicol	2
Glicerina 99.5%	Glicerina	5
Olivem 1000	Cetearil Olivatate; Sorbitan Olivatate	0.5
Aristoflex AVC	Copolímero de acriloldimetiltaurato de amonio / VP	0.6
Hidróxido de sodio	Hidróxido de sodio	0.04
Agua Purificada	Agua	0.36
Fluido DC 345	Ciclopentasiloxano; Cyclohexasiloxano	5
DC 200 50cps	Dimeticona	2
DC 1403	Dimeticona; Dimethiconol	2
Neolone MxP	Fenoxietanol; Metilparabeno; Propilparabeno; Metilisotiazolinona	0.6
Extracto de Portulaca	Extracto de Oleracea de Portulaca; Butilenglicol; Agua	1
ProdeW 300	Lactato de sodio; PCA de sodio; Sorbitol; Prolina	0.6
Septónico M3	Aspartato de magnesio; Gluconato de zinc; Agua; Gluconato de cobre; Fenoxietanol	1
Alfa Bisabolol 2/012685	Bisabolol	0.25
Seamollient	Agua; Extracto de Chondrus Crispus (Carragenano); Propilenglicol; Ácido cítrico	1
Net-DG	Glycyrrhizate dipotásico	0.01
Fragancia	Fragancia	0.1
Mezcla acuosa de alta claridad de 4-HR (75%) agua (25%) de la invención	4-Hexilresorcinol y agua	1

La composición se hizo como sigue:

1. Se añadió AGUA al recipiente de mezclado principal y se encendió el agitador.
2. Se roció POLIMERO PEMULEN TR-1 en el recipiente de mezclado, y se mezclaron los ingredientes hasta que se dispersaron completamente.
3. Se hizo una premezcla de Agua, EDTA y Ácido Hialurónico. Se añadió EDETA BD a agua en una cubeta separada y se mezcló hasta que se disolvió completamente. Se añadió la premezcla de ácido hialurónico y los ingredientes se mezclaron hasta que fue uniforme (30 min.).
4. Se añadió glicerina en la fase de agua y se mezcló hasta que fue uniforme.

5. La mezcla se calentó a 70-75° C.
6. Se añadió Olivem 1000; los ingredientes se mezclaron después durante 5 min. y se comenzó enfriamiento a 60-65° C.
7. Se añadió ARISTOFLEX AVC a 60-65° C, y los ingredientes se mezclaron hasta que se dispersaron completamente (20 minutos). La temperatura se mantuvo a 60-65° C.
8. Se añadió HIDROXIDO DE SODIO (solución al 10%) para neutralizar la fase de agua.
9. Se comenzó el enfriamiento a debajo de 60° C.
10. Después de enfriar a 60° C, se añadió DOW CORNING 200 50 cst y los ingredientes se mezclaron hasta que fue uniforme.
11. Se añadió DOW CORNING 345 a la fase de agua y se mezcló durante 10 minutos.
12. Se añadió Fluido DOW CORNING 1403 y se mezcló durante 15 minutos o hasta que fue uniforme.
13. Después de enfriar por debajo de 35° C, se añadieron los siguientes uno por uno: NEOLONE MxP, EXTRACTO DE PORTULACA, PRODEW 300, Alfa Bisabolol, Agua, EDTA; Premezcla de Ácido Hialurónico (paso 3), Sepitonic M3 y Seamollient. La mezcla resultante se mezcló hasta que fue uniforme.
14. Después de asegurarse de que no había grumos, se añadió Dry flo pura (artículo 6) premezclada con Butilenglicol (artículo 7).
15. Se añadió después el Net-DG premezclado con fragancia y los ingredientes se mezclaron hasta que fue uniforme.
16. EN un recipiente separado, se mezclaron el 75% de 4-HR y el agua para formar un concentrado acuoso de alta claridad, que se añadió después a los otros ingredientes.
17. La composición resultante se homogeneizó después durante 3 minutos.

Ejemplo IV

La composición del Ejemplo III se evaluó para actividad antiinflamatoria tópica en equivalentes epidérmicos humanos. Se usaron equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF) que eran multicapa y epidermis diferenciada consistente de queratinocitos epidérmicos humanos normales (MatTek, Ashland, MA). Tras la recepción, los equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37° C en un medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Los equivalentes se trataron tópicamente (2 mg/cm²) con la composición del Ejemplo III durante 2 horas antes de la exposición a 100 ng/ml de Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α Sigma-Aldrich de St. Louis, MO). Los equivalentes se incubaron durante 24 horas a 37° C con medio de mantenimiento. Los sobrenadantes se analizaron para liberación de citoquina IL-8 usando kits comercialmente disponibles (Upstate Biotechnology, Charlottesville, VA). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

Tratamiento	Porcentaje de Inhibición de la Inflamación de la Piel
Placebo	14.88
Composición del Ejemplo III	77.89**
** Indica diferencia significativa del tratado con placebo usando una prueba t de student con significancia establecida a P<0.05.	

La composición del Ejemplo III redujo significativamente la inflamación

Reivindicaciones

1. Un concentrado acuoso de 4-hexilresorcinol que consiste de:

5 del 64% al 80% por peso de 4-hexilresorcinol; y
 agua,
 en donde el concentrado acuoso tiene claridad alta en donde el concentrado acuoso transmite al menos el
 25% de la luz que tiene una longitud de onda de 700 nm a través de una longitud de trayectoria de 1 cm.

10 2. El concentrado acuoso de la reivindicación 1, que comprende del 20% al 36% por peso de agua.

3. El concentrado acuoso de la reivindicación 1, en donde el 4-hexilresorcinol y el agua están presentes en una
concentración por proporción de peso de 1,7 a 4.

15 4. Un método para hacer una composición, que comprende mezclar un concentrado acuoso de alta claridad como se
reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y una composición secundaria que comprende un ingrediente
seleccionado del grupo consistente de agentes hidrófobos, agentes depresores de la tensión superficial, fragancias,
y combinaciones de los mismos.

20 5. Una composición que comprende:

 un concentrado acuoso de alta claridad como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y
 una composición secundaria que comprende un ingrediente seleccionado del grupo consistente de agentes
 hidrófobos, agentes depresores de la tensión superficial, fragancias, y combinaciones de los mismos.

25

30

35

40

45

50

55

60

65