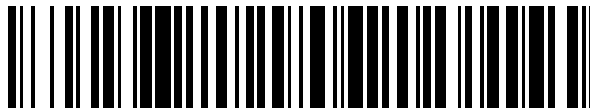


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 852**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/02 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2008 PCT/US2008/005459**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2008 WO08153629**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2008 E 08743366 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2152685**

54 Título: **Composiciones y métodos para aclarar la piel**

30 Prioridad:

06.06.2007 US 810626

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

07.07.2017

73 Titular/es:

**SYTHEON LTD. (100.0%)
315 Wootton Street
Boonton NJ 07005, US**

72 Inventor/es:

CHAUDHURI, RATAN, K.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 622 852 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para aclarar la piel

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con composiciones para aclarar la piel para aclarar la piel normal y/o hiperpigmentada, que comprenden: (i) hexil-resorcinol de alta pureza, (ii) opcionalmente, aunque preferiblemente, al menos otro agente para aclarar la piel, y (iii) un vehículo dermatológicamente aceptable. Preferiblemente, el dicho hexil-resorcinol está exento o sustancialmente exento de resorcinol y/u otros fenoles no pretendidos y tiene una pureza superior a 96% p/p, lo más preferiblemente al menos 99% p/p. Estas composiciones son especialmente efectivas para aclarar/equitonificar y también pueden usarse en composiciones para prevenir o reducir la formación de las
10 manchas hiperpigmentadas inducidas por el sol, la terapia láser, el acné y las cicatrices así como las manchas debidas a la edad, las manchas cutáneas, las pecas, la melasma, etc.

Antecedentes de la invención

15 El color de la piel humana es bastante variable alrededor del mundo. Varía desde un marrón muy oscuro entre algunos africanos, australianos e indoasiáticos a casi amarillo rosado entre algunos europeos del noroeste. No hay ninguna persona que verdaderamente tenga piel negra, blanca, roja o amarilla. Estas son terminologías comúnmente usadas que no reflejan la realidad biológica. La coloración de la piel en los seres humanos surge de una compleja serie de procesos celulares que son llevados a cabo dentro de esa población de células conocidas como los melanocitos localizados en la parte inferior de la epidermis. Estos procesos dan lugar a la síntesis y transferencia de un pigmento, la melanina, la cual, además de ser responsable del color y del tono de la piel, es la
20 defensa fisiológica clave contra el daño inducido por el sol, tal como la quemadura solar, el fotoenvejecimiento y la fotocarcinogénesis.

25 El mecanismo mediante el cual se produce la melanina se conoce como melanogénesis. La melanina así formada se acumula/deposita en los melanosomas, vesículas encontradas dentro de las células melanocitos, las cuales son subsiguientemente transferidas desde los melanocitos y absorbidas e internalizadas por los queratinocitos, los cuales las llevan a continuación a la superficie de la piel. Generalmente hablando, la coloración de la piel está principalmente regulada por la cantidad y tipo de melanina sintetizada por los melanocitos epidérmicos. Sin embargo, factores adicionales y que igualmente contribuyen incluyen: (a) la eficiencia de la transferencia de los melanosomas, por tanto de la melanina, desde los melanocitos a los queratinocitos vecinos, y (b) la subsiguiente distribución y degradación de los melanosomas por los queratinocitos receptores. Los factores medioambientales también pueden afectar al color de la piel. Por ejemplo, la exposición de la piel a la luz ultravioleta influye y aumenta
30 marcadamente la cantidad y tasa de producción de melanina, produciendo lo más frecuentemente un oscurecimiento adicional de la piel o un color "moreno". Por el contrario, la exposición a otros factores, especialmente agentes que interfieren con la producción de melanina y/o la transferencia de melanina, puede dar lugar a una disminución de la producción de melanina y/o de la tasa o eficiencia de su transferencia dando lugar a un aclaramiento de la piel.

35 La hiperpigmentación, la hipopigmentación, y otros trastornos de la pigmentación son bastante comunes y puede surgir de varias causas que incluyen la dieta, las medicaciones y similares. Los trastornos comunes de la pigmentación incluyen melasma (parches oscuros experimentados en el embarazo) y las manchas cutáneas (que con frecuencia se desarrollan con la edad) pueden surgir como un efecto secundario de las píldoras anticonceptivas, y/o como un resultado persistente del acné, quemaduras, picaduras y otras lesiones de la piel, y vitíligo. Similarmente, las pecas, el cloasma y los depósitos pigmentarios después de la exposición al sol tienden a ocurrir o
40 aumentar o llegan a ser difíciles de desaparecer con el aumento de la edad, siendo así uno de los problemas más desconcertantes y/o comunes del cuidado de la piel para personas de edad media a avanzada. También se encuentra que la hiperpigmentación postinflamatoria ocurre después de la terapia láser.

45 En un esfuerzo para abordar tales trastornos de pigmentación se han formulado varias preparaciones para usar en el tratamiento de las manchas de la edad y de las pecas o para obtener efectos equitonificantes. Tales tratamientos no están sin embargo limitados a uso en el tratamiento de trastornos sino que también se usan en algunas culturas/mercados meramente con el fin de cambiar o modificar el color natural de la piel. A tales tratamientos se les denomina mediante varias terminologías diferentes que incluyen "aclarante de la piel", "blanqueador de la piel", "equitonificante", y "abrillantador de la piel". La terminología específica usada es con frecuencia una materia de
50 controles reguladores más que de funcionamiento o aplicación. Por ejemplo, la terminología "blanqueamiento de la piel" es muy comúnmente usada en Asia mientras que tal terminología no está permitida en los reglamentos de la "Food and Drug Administration" de EE.UU. Otras terminologías se usan comúnmente también incluyendo agentes inhibidores de la melanina, agentes despigmentantes, inhibidores de la tirosinasa (la tirosinasa es la enzima clave responsable de la síntesis de la melanina), etc. Cualquiera que sea la terminología que se emplee, la premisa general es que todas se relacionan con la reducción de la formación o velocidad de formación de la melanina. En esta patente, se usarán las terminologías "aclarante de la piel" y "equitonificante" ya que son fisiológicamente más
55 relevantes.

Se han desarrollado y comercializado varios agentes y métodos para el aclaramiento de la piel. Tales métodos

incluyen la administración oral de grandes dosis de vitamina, la administración parenteral de glutatona, la administración tópica de agentes blanqueantes tipo peróxidos tales como peróxido de hidrógeno, peróxido de zinc, peróxido de sodio y similares, y la aplicación tópica de vitamina C y/o cisteína. Sin embargo, la vitamina C tiene problemas de estabilidad, especialmente en formulaciones basadas en agua, dando lugar a cambios de color y de olor. Los compuestos tipo tiol tales como la glutatona y la cisteína tienen propiedades despigmentantes lentas y/o generalmente malas.

Quizás el agente de despigmentación más comúnmente empleado ha sido la hidroquinona y sus derivados. Sin embargo, estos compuestos, aunque efectivos, tienen serios efectos secundarios perjudiciales. Incluso en concentraciones inferiores a 2%, la hidroquinona es tanto irritante como citotóxica para los melanocitos. Con una creciente preocupación acerca de su seguridad, el uso de la hidroquinona y sus derivados está siendo gradualmente eliminado o prohibido en conjunto en aplicaciones tópicas. Asimismo, similares problemas han sido experimentados con agentes de despigmentación tipo ácidos de Kojic.

Para fines de aclaramiento/equitonificación de la piel también se han usado una amplia gama de polifenoles presentes en extractos de plantas. Se ha informado de la actividad inhibidora de la melanina de polifenoles naturales tales como antraquinonas (K Jones, J Hughes, M Hong, Q Jia, S Omdorff, Modulation of melanogenesis by aloesin: a competitive inhibitor of tyrosinase, *Pigment Cell Research*, 15, 335-340, 2002), arilbenzofuranos (SH Lee, SY Choi, H Kim, JS Hwang, BG Lee, Mulberoside F isolated from the leaves of *Morus alba* inhibits melanin biosynthesis, *Bio Pharm Bull*, 25, 1045-1048, 2002), calconas (O Nerya, R Musa, S Khatib, S Tamir, J Vaya, chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the effect of hydroxyl positions and numbers, *Phytochem*, 65, 1389-1395, 2004), cumarinas (Y Masamoto, Y Murata, K Baba, Y Shimoishi, M Tada, K Takahata, Inhibitory effects of esculetin on melanin biosynthesis, *Biol Pharm Bull*, 27, 422-425, 2004), flavonoides (Y Yokoto, H Nishio, Y Kubota, M Mizoguchi, The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation, *Pigment Cell Research*, 11, 355-361, 1998; JK No, DY Soung, YJ Kim, KH Shim, YS Jun, SH Rhee, R Yokozawa, HY Chung, Inhibition of tyrosinase by green tea components, *Pharmacol Letters*, 65, 241-246, 1999; O Nerya, J Vaya, R Musa, S Izrael, R Ben-Arie, S Tamir, Glabrene and Isoliquiritigenin as tyrosinase inhibitors for Licorice roots, *J Agr Food Chem*, 51, 1201-1207, 2003; I Kubo, I Kinst-Hori, SK Chaudhuri, Y Kubo, Y Sanchez, T Ogura, Flavonols from *Heterotheca inuloides*: Tyrosinase inhibitory activity and structural criteria, *Bioorganic & Medicinal chemistry*, 8, 1749-1755, 2000), estilbenos (NH Shin, SY Ryu, EJ Choi, SH Kang, IM Chang, KR Min, R Kim, Oxyresveratrol as the potent inhibitor on dopa oxidase activity on mushroom tyrosinase, *Biochem Biophys Res Commun*, 243, 801-803, 1998; YM Kim, J Yun, CK Lee, H Lee, KR Min, Y Kim, Oxyresveratrol and hydroxystilben compounds, *J Biol Chem*, 277, 16340-16344, 2002); taninos de bajo peso molecular (RK Chaudhuri, Z Lascu and G Puccetti, Inhibitory effects of *Phyllanthus emblica* tannins on melanin synthesis, *Cosmetics & Toiletries*, 122(2), 73-80, 2007). Patentes ejemplo que describen el uso de compuestos fenólicos naturales y sintéticos como agentes aclarantes de la piel incluyen: US 6.649.150 - Chaudhuri et al.; US 6.969.509 - Chaudhuri et al.; US 5.670.154 - Hara et al.; y US 5.880.314 - Shinomiya et al.

Una clase de compuestos fenólicos que ha recibido mucha atención, al menos en la bibliografía de patentes, es la basada en resorcinolos sustituidos y sus derivados. Las primeras solicitudes, que incluyen el documento US 4.959.393 - Torihara et. al., empleaban resorcinol n-alquil sustituido, especialmente los basados en resorcinol sustituido con n-alquilo de C₂ a C₁₂. Las solicitudes subsiguientes, que incluyen el documento JP 5-04905 - Hamazaki et. al., y WO 2006/049184 - Fukunishi et. al., se centraron en composiciones que contenían derivados de 4-alquilresorcinol, resorcinolos sustituidos con n-alquilo de C₂ a C₁₂, lineal o ramificado, y sus sales. Otras aún empleaban tales 4-alquilresorcinolos, especialmente n-butilresorcinol, en combinación con ciertos polímeros ramificados, por ej., ácido acrílico-metacrilato de metilo, documento JP 2001-010925 - Seto et al.

Aunque la actividad inicial parecía centrarse en los resorcinolos alquil sustituidos simples, recientemente mucho más énfasis se ha dirigido a resorcinolos más complejos sustituidos con restos hidrocarbilo y/o hetero. Los resorcinolos hetero-sustituidos incluyen los resorcinolos sustituidos con grupos tio, tiano (especialmente ditiano), amida, amina, cetó y carboxílicos, como se muestra en los documentos US 5.468.472- LaGrange et. al.; US 6.875.425 - Harichian et. al., US 6.852.310 - Harichian et. al.; y JP 1125563 - Sakai. Quizás la mayor atención se ha centrado en los resorcinolos hidrocarbilo sustituidos más complejos, especialmente los cicloalquilresorcinolos y sus derivados sustituidos. Tales agentes aclarantes de la piel son más completamente descritos en, por ej., los documentos US 2006/0257340 - Nair; US 6.878.381 - Collington; US 6.933.319 - Browning et. al.; US 6.852.747 - Bradley et. al.; US 6.828.460 - Browning et. al.; US 6.797.731 - Bradley et. al.; US 6.590.105 - Bradley et. al.; US 6.541.473 - Bradley et. al.; y US 6.132.740- Hu.

A pesar del esfuerzo significativo en los resorcinolos sustituidos y sus derivados, demasiados de ellos tienen problemas. Por ejemplo, a pesar de sus capacidades relativamente buenas de aclaramiento de la piel, tienden a sufrir problemas de estabilidad, particularmente estabilidad del color, lo que les hace, en general, inadecuados para aplicaciones tópicas. Aunque los problemas de estabilidad son más graves con los resorcinolos sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, no se limitan a los mismos. Realmente, muchos, si no la mayoría, de los agentes aclarantes de la piel basados en compuestos fenólicos, ya sean sintéticos o naturales, son susceptibles a la oxidación por el aire o la radiación UV, lo que conduce así a inestabilidad del color lo cual con frecuencia también coincide con pérdida de la eficacia de aclaramiento de la piel. En lo que sigue, se han emprendido esfuerzos para mejorar su estabilidad mediante la incorporación de varios aditivos que incluyen óxidos metálicos (documento US 6.863.897 - Love et al.) y terpenoides (documento US 6.858.217 - Kernschner et al.); sin embargo,

su éxito ha sido limitado. Otro perjuicio significativo para el uso de resorcinolos sustituidos y de sus derivados ha sido su relativamente alto contenido de subproductos y contaminantes. Específicamente, los resorcinolos de grado comercial tienden a ser bastante impuros, conteniendo cantidades significativas de otros polifenoles así como resorcinol en sí mismo, debido a sus relativamente ineficientes síntesis y procesos de producción. Por ejemplo, los alquilo de C₂-C₁₂-resorcinolos de grado comercial son típicamente de una pureza de sólo 64-86%. El alto contenido de impurezas sólo se añade a las preocupaciones sobre su estabilidad. Más importante, la presencia de resorcinol y otros fenoles y polifenoles no deseados también sólo añade preocupación sobre problemas de irritación y sensibilización de la piel así como sobre otras preocupaciones de la piel y la salud. Por ejemplo, el resorcinol es un conocido agente irritante y sensibilizante de la piel y ha sido asociado con la producción de dermatitis alérgica en una pequeña proporción de individuos expuestos repetidamente a productos cosméticos y farmacéuticos que contienen resorcinol. También se ha encontrado que el resorcinol es irritante de los ojos, la piel y el tracto respiratorio y se sospecha que causa efectos en la sangre, dando lugar a la formación de metahemoglobina. Aunque algunos de los derivados de resorcinol más complejos anteriormente mencionados, especialmente los resorcinolos cicloalquil sustituidos, pueden tener mayor pureza y, por tanto, evitar o reducir estas preocupaciones, a menudo se encuentra que son menos efectivos como agentes aclarantes de la piel.

Sigue habiendo la necesidad de agentes aclarantes de la piel que no padezcan de inestabilidad, especialmente inestabilidad oxidante que afecte al color y a la eficacia de la composición aclarante de la piel y a la formulación cosmética/de tratamiento en la que se incorporan los agentes aclarantes de la piel.

Sigue habiendo la necesidad de agentes aclarantes de la piel que no posean o aumenten las preocupaciones relativas a la irritación y sensibilización de la piel, u otras posibles consecuencias sobre la piel o la salud.

En general, sigue habiendo la necesidad de agentes aclarantes de la piel adicionales, especialmente de alta eficacia. Lo más especialmente, sigue habiendo la necesidad de agentes aclarantes de la piel que sean muy eficaces, estables y no irritantes.

Además, también hay una necesidad de agentes aclarantes de la piel que sean compatibles con y, lo más preferiblemente, trabajen sinérgicamente con otros agentes aclarantes de la piel, especialmente en formas que faciliten el uso de menos y menos agentes activos aclarantes de la piel sin comprometer la eficacia.

Finalmente, sigue habiendo la necesidad de composiciones aclarantes de la piel que consigan cualquier o todos los objetivos y formulaciones precedentes y que sean fáciles de usar con resultados muy eficaces. En particular, sigue habiendo la necesidad de composiciones aclarantes de la piel basadas en combinaciones sinérgicas de agentes o principios activos aclarantes de la piel donde la cantidad total de los agentes a usar sea menos que la que se necesitaría con ambos agentes por separado.

Sumario

Según la presente invención, se proporcionan nuevas composiciones aclarantes de la piel que comprenden: (i) hexil-resorcinol de alta pureza, (ii) opcionalmente, aunque preferiblemente, al menos otro agente aclarante de la piel, y (iii) un vehículo dermatológicamente aceptable. El hexil-resorcinol tiene una pureza de al menos 96% p/p, lo más preferiblemente por encima de 99% p/p, con menos que 0,1% p/p de resorcinol, preferiblemente por debajo de 0,05%. Estas composiciones son especialmente efectivas para aclarar/equitonificar la piel, especialmente en comparación con composiciones similares hechas con hexil-resorcinol convencional de grado comercial, es decir, de una pureza menor que 86%.

Aunque las formulaciones anteriormente mencionadas son efectivas como agentes aclarantes de la piel, también se emplean adecuadamente como composiciones preventivas para ser aplicadas rutinariamente, especialmente diariamente, para prevenir la formación de manchas hiperpigmentadas inducidas por el sol o la terapia láser o las cicatrices, así como las resultantes de otros factores que incluyen la dieta y/o agentes farmacéuticos.

Las composiciones aclarantes de la piel de la presente invención comprenderán típicamente hexil-resorcinol de alta pureza en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10% en peso, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso, basada en el peso total de la formulación. Cuando se usa en combinación con otros agentes convencionales aclarantes de la piel, el segundo agente aclarante de la piel estará presente en intervalos típicos para ese agente, en general del orden de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10% en peso, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso. Cuando se encuentra la sinergia, aunque aún apliquen los intervalos anteriormente mencionados, incluso puede usarse menos del segundo agente aclarante, lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5% en peso. Similarmente, la relación en peso de los dos agentes aclarantes de la piel variará dependiendo del segundo agente aclarante de la piel; sin embargo, en general estarán presentes en una relación en peso de 20:1 a 1:20, preferiblemente de 10:1 a 1:10, más preferiblemente 5:1 a 1:5, lo más preferiblemente 2:1 a 1:2. Estos agentes aclarantes de la piel se incorporan en vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, estas composiciones aclarantes de la piel pueden opcionalmente incluir una cantidad efectiva de al menos un ingrediente protector/de tratamiento de la piel

tales como protectores solares, antioxidantes, vitaminas, agentes anti-inflamatorios, hidratantes, emolientes, humectantes, y similares, y mezclas de los mismos, en sus cantidades convencionales.

Las composiciones aclarantes de la piel de la presente invención se aplican tópicamente y pueden tomar la forma de una crema, loción, pulverizador, ungüento, gel, o cualquier otra forma tópicamente aplicable.

5 Descripción detallada de la invención

Todas las patentes, publicaciones de patentes y artículos técnicos referenciados en la presente memoria se incorporan a la presente memoria en su totalidad.

10 Cuando se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, la frase "sustancialmente exento de" significa que el compuesto o componente referido, si está presente, está presente en una cantidad sin consecuencias, en general menos que 0,1% en peso basada en el peso de hexil-resorcinol. Lo más preferiblemente, la cantidad, si está presente, será insuficiente para manifestar cualquier irritación o sensibilización de la piel tras la aplicación tópica; en tal sentido, será como si la misma formulación estuviera completamente exenta del compuesto referido.

15 Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "dermatológicamente aceptable" significa que las composiciones, o sus componentes, así descritas son adecuadas para usar en contacto con la piel de ser humano sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritabilidad y respuesta alérgica indebidas, y similares.

Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "tópica" o "tópicamente" se refiere a la aplicación de la composición de la presente invención sobre la superficie de la piel o una de sus porciones.

20 Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad segura y efectiva" quiere decir una cantidad de un compuesto o composición suficiente para inducir significativamente un beneficio positivo, preferiblemente un beneficio de aspecto o sensación positiva del tejido queratinoso, incluyendo independientemente o en combinación los beneficios descritos en la presente memoria, pero bastante baja para evitar efectos secundarios serios.

25 Cuando se usa en la presente memoria, la expresión "hiperpigmentación post-inflamatoria" se refiere a los cambios en el contenido de melanina como una respuesta al suceso inflamatorio (por ej., acné, cicatriz, terapia láser, picadura o mordedura de insecto, quemadura solar, etc.), especialmente en individuos de color o tono de piel oscuro.

30 El elemento crítico y principal de las composiciones aclarantes de la piel de la presente invención es el hexil-resorcinol purificado. El hexil-resorcinol purificado se caracteriza por ser al menos 96% puro, p/p, preferiblemente al menos 99% puro, p/p, y está preferible y sustancialmente exento de resorcinol, lo más preferiblemente sustancialmente exento de resorcinol y de otros fenoles que se sospecha son irritantes o sensibilizantes. Específicamente, el hexil-resorcinol tendrá menos que 0,1% en peso, lo más preferiblemente menos que 0,05% en peso, de resorcinol. Los alquil-resorcinoles purificados y los métodos para su producción se describen en, por ejemplo, el documento US 2006/0129002 A1 - Wassmann-Wilken et al. El hexil-resorcinol de alta pureza adecuado para usar en la práctica de la presente invención puede prepararse como sigue: se hacen reaccionar resorcinol y ácido hexanoico en presencia de cloruro de zinc como catalizador para producir hexanoilresorcinol. Para desplazar el equilibrio hacia la formación de hexanoilresorcinol, el agua formada durante la reacción se separa continuamente por destilación azeotrópica usando disolventes como xileno, tolueno, etc., lo cual conduce a casi la conversión total de resorcinol a hexanoilresorcinol. El producto bruto se sometió a destilación a vacío lo cual dio lugar a un producto cuyo contenido en resorcinol se encontró que era < 0,01% a nada. El hexanoilresorcinol resultante se disuelve a continuación en etanol y se somete a una reducción de Clemenson para obtener el 4-hexil-resorcinol, que a continuación se cristaliza en hexano para dar un producto que tiene un contenido de resorcinol de <0,005% a nada. El hexil-resorcinol de alta pureza empleado en los ejemplos de esta solicitud está disponible en Sytheon Ltd. de Lincoln Park, NJ 07035 con el nombre comercial Synovea™ HR. Este producto en general conforma la especificación de producto puesta de manifiesto en la Tabla 1.

45 **Tabla 1-** Synovea™ HR hexil-resorcinol

Perfil analítico	Especificaciones
Ensayo de hexil-resorcinol (HPLC)	≥ 99% (p/p)
Identidad (IR)	Igual que el patrón
Intervalo de fusión	62 a 67°C
Contenido de humedad	≤ 1%
Cenizas sulfatadas	≤ 0,1%

Resorcinol	≤ 0,1%
Metales pesados	
Plomo (Pb)	< 5 ppm
Arsénico (As)	< 2 ppm
Mercurio (Hg)	< 1 ppm
Perfil microbiológico	
Recuento total de aeróbicos en placa	≤ 100 CFU/g
Recuento de levaduras y mohos	≤ 10 CFU/g
<i>Escherichia coli</i>	Ausente en 1 g
<i>Samonella</i>	Ausente en 10 g

5 El hexil-resorcinol de alta pureza estará presente en el aclaramiento de la piel en una cantidad segura y efectiva, en general de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5% en peso, basada en el peso total de la formulación.

10 Opcionalmente, aunque preferiblemente, las composiciones aclarantes de la piel de la presente invención también contendrán un segundo ingrediente para aclarar/equitonificar la piel diferente del hexil-resorcinol. Aunque puede no ser posible listar todos los agentes para aclarar la piel conocidos, pueden mencionarse los siguientes ejemplos adecuados no limitantes— agua de coco, leche de coco, agua de palma, leche de nuez de palma, leche de nueces de pacana, leche de nueces de almendra, leche de nueces de anacardo, leche de nueces de nogal, y concentrados de los precedentes, o cualquiera de las combinaciones de los precedentes. Otros ingredientes para el aclaramiento de la piel no limitantes son, por ejemplo, extracto de frutas de *Phyllanthus emblica*, extracto de gayuba, extracto de mora, extracto de regaliz, extracto de propóleo, fermentado de cereza de acerola, extracto de pepino, polifenoles de té verde, extracto de semilla de uva, polifenoles de corteza de pino, resveratrol, oxi-resveratrol, estilbenos, cumarinas, flavonoides, niacinamida, antraquinonas, xantonas, lignanos, glabridina, curcuminina, dihidrocurcuminina, epigallocatequina-3-galato, ácidos hidroxibenzoicos o sus derivados, glicolípidos de tomate, planta perilla, extracto de ligusticum lucidum, y combinaciones de cualesquiera dos o de los precedentes.

20 Los agentes para aclarar la piel adecuados también incluyen los azúcares aminos, los cuales son conocidos como aminoazúcares y se tienen que emplear en una cantidad segura y efectiva. Los compuestos tipo azúcar amina útiles en la presente invención se describen en la patente de EE.UU. No. 6.159.485. Los azúcares aminos pueden ser de origen sintético o natural y pueden usarse como compuestos puros o mezclas de compuestos (por ej., extractos de fuentes naturales o mezclas de materiales sintéticos). La glucosamina se encuentra en general en muchos mariscos y también puede derivarse de fuentes fúngicas. Cuando se usa en la presente memoria, "azúcar amina" incluye isómeros y tautómeros de tales y de sus sales (por ej., sal de HCl) y está comercialmente disponible en Sigma Chemical Co. Ejemplos de azúcares aminos que son útiles en la presente memoria incluyen glucosamina, N-acetil glucosamina, glucosamina sulfato, manosamina, N-acetil manosamina, galactosamina, N-acetil galactosamina, sus isómeros (por ej., estereoisómeros), y sus sales (por ej., sal de HCl). Los ingredientes preferidos son glucosamina, particularmente D-glucosamina y N-acetil glucosamina, particularmente N-acetil-D-glucosamina. Aún otro grupo de agentes para aclarar la piel son los compuestos tipo N-acil aminoácido, que incluyen, pero no se limitan a, N-acil fenilalanina, N-acil tirosina, sus isómeros, que incluyen sus isómeros D y L, sales, derivados, y mezclas de los mismos. Un ejemplo de un N-acil aminoácido adecuado es undecilenoil-L-fenilalanina y está comercialmente disponible con el nombre comercial Sepiwhite™ en Seppic (Francia). Los agentes para aclarar la piel de este párrafo pueden usarse solos o en combinación con otros agentes para aclarar la piel secundarios mencionados anteriormente.

40 Como el hexil-resorcinol, el segundo agente para aclarar la piel estará presente en una cantidad segura y efectiva, en general una cantidad suficiente para inducir el efecto de aclaramiento deseado. La cantidad específica variará dependiendo del tipo de agente y de la naturaleza y valor del efecto deseado. Sin embargo, los agentes de aclaramiento están típicamente presentes en una cantidad de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05% en peso a aproximadamente 10% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 5% en peso, y lo más preferiblemente aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 2,5% en peso, basada en el peso total de la composición. Similarmente, la relación en peso de los dos agentes para aclarar la piel variará dependiendo de la naturaleza del segundo agente para aclarar la piel y del resultado específico deseado. En general, sin embargo, la relación en peso

del hexil-resorcinol de alta pureza al segundo agente para aclarar la piel o combinación de agentes será de 20:1 a 1:20, preferiblemente de 10:1 a 1:10, más preferiblemente 5:1 a 1:5, lo más preferiblemente 2:1 a 1:2.

5 Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que el hexil-resorcinol de alta pureza de la presente invención significativamente redujo o eliminó la decoloración, especialmente el efecto de color pardo, a menudo asociado con agentes para aclarar la piel, especialmente con los basados en o que contienen grupos/restos fenólicos, tales como extracto de frutas de *Phyllanthus emblica* (Embllica® de EMD Chemicals), regaliz, resveratrol etc. Además, la combinación del hexil-resorcinol purificado con tales agentes secundarios para aclarar la piel a menudo proporciona mejores propiedades de aclaramiento de la piel en comparación con ambos por separado, incluso a la misma carga total: facilitando así el uso de menos agentes para aclarar la piel en conjunto para el mismo beneficio. Dadas las preocupaciones acerca de la irritabilidad y sensibilidad de la piel, especialmente con el uso repetitivo prolongado de un producto, cualquier oportunidad para reducir la cantidad de agentes activos de la piel es deseable y beneficiosa.

15 El tercer componente y clave final de las composiciones para aclarar/equitonificar la piel de la presente invención es el vehículo. El vehículo es el material o combinación de materiales que se usa para esencialmente portar o administrar a la piel el ingrediente de aclaramiento de la piel. El material vehículo específico dependerá del método de administración en sí mismo. Por ejemplo, como se mencionó antes, las composiciones para aclarar/equitonificar la piel pueden estar en forma de lociones, cremas, geles, espumas, emulsiones, dispersiones, pulverizaciones, liposomas, coacervados, etc. Cada composición incluirá típicamente cualquiera de los excipientes tópicos conocidos y agentes similares necesarios para conseguir la forma particular; aunque se reconocerá que los componentes de 20 tales vehículos serán o deberían ser materiales dermatológicamente aceptables. Los excipientes adecuados incluyen, por ej., aceites minerales y agentes emulsionantes. En sus realizaciones más simples, el vehículo puede ser agua, alcohol o combinaciones agua/alcohol, u otro u otros disolventes o sistemas disolventes en los que los ingredientes activos anteriormente mencionados pueden ser, por ej., solubles, estar dispersados, emulsionados, etc. Aunque preferiblemente, las composiciones aclarantes de la piel incluirán excipientes y similares que creen composiciones sustancialmente estables, homogéneas, para aclarar/equitonificar la piel y/o proporcionar cuerpo y viscosidad a la composición para aclarar/equitonificar la piel, de modo que los ingredientes activos no se deslicen meramente por la piel una vez aplicados. Típicamente, el vehículo estará comprendido por aproximadamente 30 a aproximadamente 99% en peso de la composición para aclarar la piel.

30 Generalmente hablando, en la práctica de la presente invención puede usarse cualquier vehículo o composición base conocida empleada en composiciones cosméticas y/o aplicaciones dermatológicas. Vehículos y composiciones vehículo adecuadas se describen largamente en, por ejemplo, Gonzalez et al. - US 7.186.404; Aust et al. - US 7.175.834; Roseaver et al. - US 7.172.754; Simoulidis et al. - US 7.175.835; Mongiat et al. - US 7.101.536; Maniscalco - US 7.078.022; Forestier et al. US 5.175.340, US 5.567.418, US 5.538.716, y US 5.951.968; Deflandre et al. - US 5.670.140; Chaudhuri - US 7.150.876, US 6.831.191, US 6.602.515, US 7.166.273, US 6.936.735, US 6.831.191, y US 6.699.463; Chaudhuri et al. - US 6.165.450 y US 7.150.876; Bonda et al. US 6.962.692; y Wang et al. US 5.830.441. Los expertos en la técnica reconocerán y apreciarán fácilmente qué vehículos pueden emplearse a la luz de la forma y/o método de administración pretendido para las composiciones para aclarar/equitonificar la piel de la invención.

40 Aunque es suficiente un vehículo por sí mismo, las composiciones inventivas para aclarar/equitonificar la piel de la presente invención pueden contener, y preferiblemente contendrán, otros varios componentes típicamente asociados con productos para el cuidado de la piel. Por ejemplo, pueden estar presentes varios agentes para el cuidado de la piel que contienen, pero no se limitan a, excipientes convencionales para el cuidado de la piel así como agentes fotoprotectores adicionales. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, protectores solares, antioxidantes, vitaminas, agentes antiinflamatorios, hidratantes, emolientes, humectantes, y similares, y mezclas de 45 los mismos, en sus cantidades convencionales. Agentes y materiales aditivos ejemplo se describen brevemente más adelante así como en las patentes anteriormente mencionadas, especialmente en Maniscalco - US 7.078.022.

50 Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos tipo sulfidrido y sus derivados (por ej., metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina, y ácido ascórbico y derivados del ácido ascórbico (por ej., palmitato de ascorbilo y polipéptidos de ascorbilo). Antioxidantes solubles en aceites adecuados para usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado, tocoferoles (por ej., acetato de tocoferol), tocotrienoles, curcúmina y sus derivados y ubiquinona. Extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, extractos que contienen flavonoides y sus derivados (por ej., genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Ejemplos de tales 55 extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, corteza de pino, *Phyllanthus emblica* y propóleo. Otros ejemplos de antioxidantes pueden encontrarse en las páginas 1612-13 del ICI Handbook así como en Ghosal - US 6.124.268.

60 Las composiciones para aclarar/equitonificar la piel de la presente invención también pueden incluir una o más vitaminas y/o sus derivados. Las vitaminas y los derivados de las vitaminas incluyen, por ejemplo, vitamina A, vitamina A propionato, vitamina A palmitato, vitamina A acetato, retinol, vitamina B, hidrocloreto de cloruro de tiamina (vitamina B.sub.1), riboflavina (vitamina B.sub.2), nicotinamida, vitamina E y derivados (por ejemplo

palmitato de ascorbilo, ascorbil glucósido, y acetato de ascorbilo), vitamina D, ergocalciferol (vitamina D.sub.2), vitamina E, DL- α -tocoferol, tocoferol E acetato, tocoferol hidrógenosuccinato, vitamina K.sub.1, esculina (ingrediente activo vitamina P), tiamina (vitamina B1), ácido nicotínico (niacina), niacinamida, piridoxina, piridoxal, piridoxamina, (vitamina B6), ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y cobalamina (vitamina B12). Las vitaminas preferidas son, por ejemplo, vitamina A palmitato, vitamina E y sus derivados, DL- α -tocoferol, tocoferol acetato, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina. La vitamina E, la cual con frecuencia se añade a productos cosméticos y para el cuidado personal está también preferiblemente estabilizada por un estabilizante adecuado según la invención.

Las composiciones para aclarar/equitonificar la piel de la presente invención también pueden incluir antioxidantes no vitamínicos adecuados, pero no se limitan a, BHT (hidroxi-tolueno butilado), L-ergotioneína (disponible como Thiotane™); tetrahidrocurcumina, cloruro de cetilpiridinio, camosina, dietilhexil sirinilideno malonato (disponible como Oxynex® ST u Oxydex® ST Liquid disponibles en EMD Chemicals/Merck, Alemania), ubiquinona (coenzima Q10), Idebenona y sus combinaciones.

Los emolientes adecuados incluyen los agentes conocidos por suavizar la piel los cuales pueden seleccionarse de hidrocarburos, ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres. La vaselina es un tipo común de agente de acondicionamiento emoliente tipo hidrocarburo. Otros hidrocarburos que pueden emplearse incluyen benzoato de alquilo, aceite mineral, poliolefinas tales como polideceno, y parafinas, tales como isohexadecano. Los ácidos grasos y los alcoholes típicamente tienen de aproximadamente 10 a 3 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos son los ácidos y alcoholes mirístico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, behénico y erúcido. Los emolientes tipo ésteres grasos pueden ser los seleccionados de uno o más de los siguientes, ésteres de triglicéridos, ésteres de acetoglicéridos, glicéridos etoxilados, ésteres de alquilo de ácidos grasos, ésteres de éteres, ésteres de alcoholes polihídricos y ésteres de ceras. Emolientes o agentes hidrófobos adicionales incluyen benzoato de alquilo de C₁₂ a C₁₅, adipato de dioctilo, estearato de octilo, octildodecanol, laurato de hexilo, neopentanoato de octildodecilo, ciclometicona, dicapril éter, dimeticona, fenil trimeticona, miristato de isopropilo, triglicéridos caprílico/cáprico, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol y oleato de decilo, ciclometiconas y otros derivados de silicona.

Los humectantes adecuados incluyen varios alcoholes polihídricos, especialmente polialquilenglicoles y, más preferiblemente, alquilenpolioles y sus derivados. Humectantes ejemplo incluyen propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato, hidroxipropil sorbitol, hexilenglicol, etoxidiglicol 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerina, glicerina etoxilada, glicerina propoxilada, solutos compatibles, tales como ectoína, hidroxiectoína, taurinas, carnitina, acetil carnitina y mezclas de los mismos. Cuando se emplean en cantidades efectivas, en general de 1 a 30%, preferiblemente de 2 a 20%, en peso de la composición para aclarar/equitonificar la piel, estos aditivos sirven como hidratantes de la piel así como reducen la descamación y estimulan la eliminación de las escamas acumuladas de la piel.

Las composiciones para aclarar/equitonificar la piel de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes antiinflamatorios. Ejemplos de ingredientes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, bisabolol, curcumina y sus derivados, retinoides, flavonoides, terpenos y otros polifenólicos etc. Estos y otros agentes antiinflamatorios son descritos en Gupta et al. - US 2005/0048008A1. Las composiciones que contienen un antiinflamatorio esteroide, un antiinflamatorio no esteroide, así como un antiinflamatorio "natural", tales como extracto de la planta Aloe vera, también están incluidos en la presente invención y han sido descritos para tal uso. Véase por ej., la patente de EE.UU. No. 4.185.100, Rovee, expedida el 22 de enero de 1980 (hidrocortisona, dexametasona, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno); la patente de EE.UU. No. 4.338.293, Holick, expedida el 6 de julio de 1982 (antiinflamatorios esteroides); Law, et al., Br. J. Pharmac., 59(4), 591-597 (1977) (ibuprofeno); Kaidbey, J. Invest. Dermatology, 66, 153-156 (1976) (indometacina); y Gruber et al., Clinical Pharm. and Therapeut., 13(1), 109-113 (1971) (aspirina, fenoprofeno).

Adicionalmente, las composiciones para aclarar/equitonificar la piel de la presente invención pueden además contener y preferiblemente contienen uno o más ingredientes activos para protectores solares. Los ingredientes activos para protectores solares son de dos tipos, ingredientes activos inorgánicos que funcionan reflejando la luz UV y los ingredientes activos orgánicos que funcionan, predominantemente, absorbiendo la energía UV. La cantidad de ingrediente activo como protector solar a incorporar en las formulaciones de protectores solares es la que es convencional en la técnica. Típicamente, la cantidad depende, entre otros factores, del medio de administración, por ej., se aplica como una pulverización o una loción; la estabilidad del ingrediente activo; la eficacia del ingrediente activo bloqueante del sol seleccionado en sí mismo; y de la tasa de aplicación, así como del SPF particular deseado. Desde la perspectiva comercial, otro factor que influye en la cantidad de tales ingredientes activos para protectores solares en las formulaciones de protectores solares es el de las limitaciones reglamentarias sobre su uso. En los Estados Unidos, por ejemplo, hay estrictos controles acerca de las cantidades máximas en las que pueden estar presentes los ingredientes activos aprobados para protectores solares. Los controles reglamentarios también pueden dictar qué ingredientes activos para protectores solares pueden usarse y en qué países.

Los ingredientes activos para protectores solares orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, butil metoxidibenzoinmetano (avobenzona), benzofenona-8, dioxibenzona, homosalato, octilsalato, antranilato de mentilo, octocrileno, metoxicinamato de etilhexilo (Octinoxato), oxibenzona, salicilato de etilhexilo (Octisalato), benzofenona-3, etilhexil dimetil PABA (Padimate O), gliceril PABA, ácido fenilbenzimidazol-sulfónico, estilfisobezona, salicilato de

trolamina, 4-metilbencilideno alcanfor, bisotriazol, bemotrizinol, ecamsule, drometrizol trisiloxano, fenil dibencimidazol tetrasulfonato disódico, hidroxibenzoil hexil benzoato de dietilamina, octil triazona, benzoato de hexilo, benzofenona-4, etilhexil triazona, dietilhexil butamido triazona, bisimidazilato, polisilicona-15, etc.

5 Los protectores solares inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio tratado de superficie microfina y óxido de zinc tratado y sin tratar de superficie microfina. El dióxido de titanio en las composiciones de protectores solares preferiblemente tiene un tamaño de partícula medio principal de entre 5 y 150 nm, preferiblemente entre 10 y 100 nm. El óxido de zinc puede tener una estructura anatasa, rutilo, o amorfa. El óxido de zinc en las composiciones de protectores solares preferiblemente tiene un tamaño de partícula medio principal de entre 5 nm y 150 nm, preferiblemente entre 10 nm y 100 nm.

10 Ejemplos de composiciones adecuadas de dióxido de titanio hidrófobamente modificado incluyen pero no se limitan a: UV Titans® X161, M160, M262 (tratado superficialmente con ácido esteárico y alúmina) (Kemira); Eusolex® T-2000 (tratado superficialmente con alúmina y simeticona) (Merck KGaA); T-Cote® (tratado superficialmente con dimeticona) (BASF); Mirasun® TiW60 (tratado superficialmente con sílica y alúmina) (Rhodia); Tayaca MT100T (tratado superficialmente con estearato de aluminio) (Tayaca); Tayaca MT-100SA (tratado superficialmente con sílica y alúmina) (Tayaca); Tayaca MT-500SA (tratado superficialmente con sílica y alúmina) (Tayaca); Tioveil® EUT, FIN, FLO, FPT, GCM, GPT, IPM, MOTG, OP, TG, TGOP (tratado superficialmente con sílica y alúmina, dispersión al 40% en una gama de vehículo cosmético) (ICI); Eusolex® T-45D (tratado superficialmente con alúmina y simeticona, dispersión al 45% en isononoilnonoato) (Merck KGaA); y Eusolex® T-Aqua (tratado superficialmente con hidróxido de aluminio, dispersión al 25% en agua) (Merck KGaA).

20 Ejemplos de óxido de zinc adecuado sin tratar e hidrófobamente modificado incluyen pero no se limitan a: Z-Cote® (óxido de zinc microfino sin revestir) (BASF); Z-Cote® HP-1 (tratado superficialmente con dimeticona) (BASF); Sachtotec® LA 10 (tratado superficialmente con ácido láurico) (Sachtleben); Sachtotec® (óxido de zinc microfino sin revestir) (Sachtleben); Spectravel® FIN, IPM, MOTG, OP, TG, TGOP (sin revestir, dispersión al 60% en una gama de vehículo cosmético) (ICI); Z-sperse® TN (sin tratar, dispersión en benzoato de alquilo de C₁₂₋₁₅) (Collaborative); Z-sperse® TN (sin tratar, dispersión en neopentanoato de octildodecilo) (Collaborative).

30 Lo más preferiblemente, las composiciones para aclarar/equitonificar la piel de la presente invención comprenderán una combinación de tales ingredientes activos para protectores solares. A este respecto, es bien conocido que ciertos ingredientes activos para protectores solares tienen mayor estabilidad, por tanto longevidad, que otros; mientras que otros tienen mejores capacidades de absorción, ya en referencia a la selectividad para cierta o ciertas longitudes de onda de energía UV, ya capacidades de absorción acumulativas. Si se necesita, también puede incluirse un fotoestabilizador adecuado, por ejemplo, becliden-malonatos de dietilhexilo (Oxynex® ST u Oxynex® ST Liquid comercializado por EMD/Merck, Alemania), 4-metilbencilideno alcanfor, salicilato de butiloctilo, 2,6-naftalato de dietilhexilo (Corapan® TQ, comercializado por Symrise) etc., para estabilizar los ingredientes activos para protectores solares inestables. Adicionalmente, pueden usarse agentes sinérgicos en combinación con una o más composiciones de protectores solares que por ejemplo incluyen bakuchiol. Tales combinaciones sinérgicas se describen en, por ej., la solicitud de patente de Ratan Chaudhuri para "Métodos y composiciones de protectores solares" registrada el 14 de mayo de 2007 como Solicitud Serial No. 11/803188. Por tanto, usando combinaciones de tales ingredientes activos para protectores solares anti-UV, se es capaz de proporcionar una mayor prevención de la hiperpigmentación inducida por el sol. Las combinaciones adecuadas de ingredientes activos para protectores solares son bien conocidas en la técnica y dentro de la destreza de un experto típico de la técnica.

45 Las composiciones para aclarar/equitonificar la piel de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes penetrantes de la piel. Estos son aditivos que, cuando se aplican a la piel, tienen un efecto directo sobre la permeabilidad de la barrera de la piel: aumentando la velocidad con la cual, y/o la cantidad mediante la cual, ciertos otros compuestos son capaces de penetrar en las capas de la piel. Potenciadores de la penetración orgánicos ejemplo incluyen dimetilsulfóxido; miristato de isopropilo; decil, undecil o dodecil alcohol; propilenglicol; polietilenglicol; alcoholes grasos de C₉₋₁₁, C₁₂₋₁₃ o C₁₂₋₁₅; azona; alquil pirrolidonas; dietoxiglicol (Transcutol); lecitina; etc. También pueden usarse tensioactivos como agentes potenciadores de la penetración. En el caso de hexil-resorcinol, los agentes penetrantes tienen el beneficio de llevar hexil-resorcinol a la piel más rápido de lo que podría penetrar por sí mismo: facilitando de este modo y, posiblemente, potenciando el beneficio del hexil-resorcinol.

50 Otros ingredientes adjuntos opcionales de las composiciones para aclarar/equitonificar la piel de la presente invención incluyen conservantes, agentes impermeabilizantes, fragancias, agentes antiespumantes, extractos de plantas (Aloe vera, hamamelis, pepino, etc.), opacificantes, estabilizantes, agentes acondicionantes de la piel, colorantes, y similares, cada uno en cantidades efectivas para conseguir sus respectivas funciones.

55 Las composiciones para aclarar/equitonificar la piel de la presente invención pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica de las preparaciones cosméticas y/o dermatológicas. En general, el método comprende el mezclado simple de los componentes; aunque, especialmente cuando se emplean componentes insolubles o inmiscibles puede ser necesaria una mayor agitación u homogeneización para preparar una composición apropiada, por ej., una emulsión o una suspensión, etc. Adicionalmente, durante la preparación, puede ser deseable añadir compuestos auxiliares conocidos para ajustar el pH con el fin de mantener un pH apropiado de la composición para la aplicación tópica, especialmente si se tienen que emplear ingredientes básicos. En general, el

pH debe ser de neutro a ligeramente ácido, quizás tan bajo como pH 4. Preferiblemente, el pH estará en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5.

5 Las composiciones para aclarar/equitonificar la piel de la presente invención son efectivas para aclarar/equitonificar la piel normal, la piel hiperpigmentada, así como la piel oscurecida debido a la exposición a la radiación UV. Por consiguiente, la presente invención también se relaciona con un método para aclarar la piel y/o proporcionar un tono más uniforme al color de la piel. Además, la presente invención se relaciona con un método para aclarar áreas de la piel que han desarrollado hiperpigmentación como resultado de sucesos físicos y/o fisiológicos que incluyen trauma, inflamación, terapia láser, edad, dieta, tratamiento farmacéutico o con fármacos, embarazo, etc. Además, la presente invención se refiere a un método para tratar el oscurecimiento por hiperpigmentación de la piel que se produce por la exposición a la radiación UV, especialmente la exposición al sol. Específicamente, el método para tratar la piel para que manifieste aclaramiento de la piel y/o una tonificación más uniforme comprende la etapa de aplicar la composición de la invención para aclarar la piel a las áreas de la piel afectadas durante tanto tiempo como sea necesario para obtener el efecto deseado de aclaramiento de la piel.

15 En un modo alternativo, la presente invención también se relaciona con un método para prevenir o inhibir la hiperpigmentación y/o el oscurecimiento de la piel, especialmente, aunque no exclusivamente, que aparece por la exposición a la radiación UV. Dicho método comprende la etapa de aplicar las composiciones aclarantes de la piel de la presente invención a las áreas de la piel afectadas. Por ejemplo, pueden tratarse áreas de inflamación, trauma, terapia láser, etc., con las nuevas composiciones aclarantes de la piel. Alternativamente, con respecto a la prevención de la hiperpigmentación que aparece con la exposición a la radiación UV a corto plazo y/o largo plazo, especialmente la exposición al sol, el método comprende la etapa de aplicar las composiciones aclarantes de la piel a las áreas de la piel que están o pueden estar expuestas al sol. También puede ser deseable aplicar la composición para aclarar/equitonificar la piel a áreas que no están típicamente expuestas al sol pero que no obstante tienen exposición a los rayos UV que penetran: a este último respecto, es bien conocido que varios artículos de ropa tienen mínimas capacidades de bloquear los rayos UV y, por tanto, la piel que está cubierta por los artículos de ropa sufre no obstante por la exposición a la radiación UV.

25 La cantidad de la composición para aclarar/equitonificar la piel que ha de aplicarse a la piel depende de la forma de la composición para aclarar/equitonificar la piel y de su modo de aplicación. Por ejemplo, puede aplicarse una formulación de pulverización para proporcionar un revestimiento ligero, uniforme sobre la piel. Similarmente, típicamente se aplican lociones, cremas, geles y similares en una cantidad que proporcione un ligero revestimiento al área afligida o tratada: consistente con la aplicación tópica de ungüentos, cremas y lociones farmacéuticas, y similares. Generalmente hablando, la tasa de aplicación, especialmente cuando se tiene que tratar toda o sustancialmente toda la piel, es aproximadamente 29,6 a 59,2 mL (1 a 2 onzas líquidas) para todo el cuerpo, es decir, para la piel expuesta de un "individuo medio" que lleva un traje de baño y de una altura de 1,63 m (5 pies y 4 pulgadas), que pesa 68,3 kg (150 libras), y que tiene una cintura de 0,81 m (32 pulgadas). Esto se traslada a una tasa de aplicación de aproximadamente 2 mg/cm² de piel. En la cara, una tasa de aplicación típica es 1/4 a 1/3 de una cuchara para el té (1,2 a 1,7 mL). A tales valores de aplicación, la cantidad de agente para aclarar la piel aplicada cae en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/cm², preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/cm², de piel. La composición debe aplicarse a las áreas afectadas al menos una vez al día, preferiblemente dos veces al día.

40 Para las composiciones que contienen protectores solares y, en lo que sigue, los métodos para prevenir la hiperpigmentación por la exposición a la radiación UV, la composición para aclarar/equitonificar la piel debe aplicarse antes de la exposición al sol, preferiblemente al menos 15 minutos antes, y volver a aplicarse al menos cada 2 horas o más frecuentemente, especialmente si el individuo está implicado en actividades/acciones que puedan causar que el protector solar que contiene la composición para el aclaramiento de la piel se pierda por desgaste o frotamiento, por ej., por nadar; lavar platos, ventanas, etc.; lavado de las manos y/o de la cara; actividades de deportes de contacto; actividades que promuevan sudar de manera sustancial; etc.; todas las acciones/sucesos que causen la pérdida prematura de la composición que contiene el protector solar.

Ejemplos

50 Habiéndose descrito la invención en términos generales, la siguiente serie de ejemplos demostrará ahora varias realizaciones de las composiciones de la invención y de su uso. En lo precedente y en los ejemplos siguientes, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se dan en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso.

Ejemplo 1: sensibilidad de la piel

55 Dados los conocidos temas de sensibilidad asociados con el hexil-resorcinol de grado comercial, también se abordó la evaluación de la sensibilidad de la piel al hexil-resorcinol purificado. La sensibilidad de la piel se evaluó siguiendo el método citado en la referencia Appraisal of the Safety of Chemicals in Food, Drugs and Cosmetics, publicado por The Association of Food and Drug Officials de los Estados Unidos. El método específico empleado usó nueve parches de inducción, no los diez citados en la referencia, en condiciones de parche oclusivo.

Se preparó hexil-resorcinol de alta pureza como sigue: se calentó a reflujo una mezcla que comprendía 40 gramos de ácido hexanoico, 60 gramos de cloruro de zinc y 30 mL de xileno. Se añadieron gradualmente 10 gramos de resorcinol a lo precedente y se dejó que la mezcla estuviera a reflujo durante 4 a 6 horas. El agua formada durante la reacción se separó mediante la adición de xileno por medio de destilación azeotrópica. Seguidamente, la mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se sometió entonces a destilación fraccionada para recuperar el disolvente, el ácido hexanoico y el 4-hexanoilresorcinol. El producto destilado se cristalizó a continuación en hexano para dar aproximadamente 15 gramos de hexanoilresorcinol bruto. A continuación, los 15 gramos de hexanoilresorcinol se disolvieron en 30 mL de etanol y se trataron con 18 gramos de zinc activado y 60 mL de ácido clorhídrico al 25% con suave reflujo. Después de terminar la reacción, el etanol se separó y la mezcla de reacción se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con agua (30 mL - 2 veces) y se concentró a sequedad para dar un hexil-resorcinol bruto (rendimiento, 13 g). Tras cristalizar en hexano se obtuvieron 10 gramos de hexil-resorcinol que tuvo un contenido de resorcinol de 0,005% a nada.

Se prepararon muestras para su evaluación diluyendo el hexil-resorcinol de alta pureza en aceite de maíz hasta una concentración de 5%, con diluciones recién preparadas en cada día de aplicación. Se dispensaron 0,2 mL del material de ensayo diluido en parches oclusivos hipoalérgicos y los parches tratados se aplicaron directamente a la piel de las regiones infraescapulares de la espalda, a la derecha o izquierda de la línea media de cada sujeto: se emplearon ciento once sujetos. Después de la aplicación del parche, a cada sujeto se le dejó marchar con instrucciones de no mojar o exponer el área de ensayo a la luz solar directa. El parche fue eliminado por el sujeto después de 24 horas. Este procedimiento se repitió cada lunes, miércoles y viernes durante tres semanas consecutivas hasta que se hubo hecho una serie de nueve exposiciones consecutivas de 24 horas. Durante el período de ensayo, se observó el área de ensayo de las espaldas de los sujetos buscando evidencia de edema o eritema justo antes de las aplicaciones dos a nueve y la siguiente fecha de ensayo tras la aplicación nueve. Si se encontraba evidencia de una reacción, a continuación se medía y registraba el área de edema y/o eritema: el edema se estimó mediante una evaluación de la piel con respecto al contorno de la piel normal no afectada. A continuación, a los sujetos se les dio un período de descanso de 10 - 14 días después del cual se aplicó un parche de desafío o reensayo con 0,2 mL de las diluciones de hexil-resorcinol a un sitio de ensayo previamente no expuesto. Los sitios de desafío o reensayo se monitorizaron y puntuaron 24 y 48 horas después de la aplicación. Sobre la base de los resultados de ensayo, se determinó que la dilución del 5% en aceite de maíz del hexil-resorcinol purificado era un AGENTE IRRITANTE NO PRIMARIO y un AGENTE SENSIBILIZADOR NO PRIMARIO según la referencia.

30 **Ejemplo 2/ Ejemplo Comparativo 1 – Eficacia de aclaramiento de la piel**

Se preparó una composición para el aclaramiento de la piel que tenía la fórmula puesta de manifiesto en la Tabla 2. La composición se preparó mezclando los componentes de la fase A-1 hasta que se obtuvo una mezcla sustancialmente homogénea y dispersando a continuación esa mezcla en la Fase A-2 con agitación moderada. La mezcla se mezcló hasta que se obtuvo una dispersión transparente homogénea. A continuación, se combinaron los componentes de la Fase B, se mezclaron y se calentaron hasta 75°C y a continuación se añadieron a la mezcla de Fase A-1/A-2. La mezcla así formada se homogeneizó durante 2-3 minutos para obtener una composición sustancialmente uniforme. Se añadió la Fase C y se mezcló hasta uniformidad. Después de enfriar a 50°C, se añadieron las Fases D, E y F en el orden listado y se mezclaron y a continuación la composición final se enfrió a temperatura ambiente. Se encontró que la composición final para el aclaramiento de la piel tenía un pH de 6,2 a 25°C. Se preparó una segunda composición para el aclaramiento de la piel de la misma manera con la misma formulación excepto que el hexil-resorcinol de alta pureza se reemplazó con hidroquinona al 2% (Eastman) y el agua se ajustó en consecuencia.

Se aplicó cada una de las composiciones aclarantes de la piel a diferentes sitios de ensayo sobre los antebrazos de quince individuos. Las composiciones se aplicaron dos veces por día, por la mañana y por la noche, durante ocho semanas. Los sitios de ensayo así como los no tratados de cada antebrazo fueron evaluados por un evaluador clínico entrenado respecto al brillo de la piel, la uniformidad del tono de la piel, el aspecto de la piel, la sequedad de la piel y el resplandor de la piel usando una escala de 10 puntos, antes de la primera aplicación y tras la semana 4 y la semana 8. Cada sitio de ensayo se evaluó respecto al cambio de color de la piel representado por el cambio de los valores L y el grado de ITA (Individual Topology Angle – método de ensayo COLIP A SPF) medido por medidas cromométricas. El grado de ITA se calculó usando la fórmula:

$$\text{Grado de ITA} = [\text{Arcotangente} (L^*/50)/b^*] \cdot 180/3,1416$$

Donde el valor L* es la luminosidad, y el b* el color en el eje azul-amarillo. Los resultados del ensayo fueron los presentados en la Tabla 3, donde delta representa el cambio en porcentaje del color de la piel desde la coloración de la línea base de la piel no tratada.

Tabla 2 - Composición para el aclaramiento de la piel

Ingrediente	Nombre comercial/Suministrador	% en peso
Fase A-1		
Agua (desmineralizada)		74,70
EDTA disodio		0,10
Glicerina		3,00
Fase A-2		
Copolímero de acrilatos/acrilato de alquilo de C ₁₀₋₃₀	Carbopol Ultrez 21/BF Goodrich	0,20
Fase B		
Triglicéridos caprílico/cáprico	Myritol 318/Cognis	4,00
Isononaoato de cetearilo	Cetiol SN/Cognis	4,00
Estearato de glicerilo, estearato de PEG-100	Arlacel 165/Uniquema	2,00
Estearato de sorbitán	Arlacel 60/Uniquema	0,50
Dimeticona	DC, 200/100CST	1,00
Gransil GCM	Ciclometicona, Polysilicone-11, Vaselina/Grant Industries	5,00
Ésteres cetílicos	Crodamol SS/Croda	1,00
Fase C		
Copolímero de acrilato de hidroxietilo/acriloldimetil taurato de sodio/Escualeno/Polisorbato 60	Simugel NS/Seppic	0,75
Fase D		
Etoxidiglicol	Transcutol/Gattefosse	2,00
Hexil-resorcinol	Synovea™HR/Sytheon*	0,50
Fase E		
AMP-95 (aminometil propanol)	Hasta pH - 6,20	0,25
Fase F		
Fenoxietanol, metilparabén, propilparabén	Phenonip XB/Clariant	1,00
Total		100,00

* Synovea™HR hexil-resorcinol disponible en Sytheon Ltd., de Lincoln Park, NJ 07035

Como se ve en la Tabla 3, incluso un 0,5% de composición de hexil-resorcinol purificado proporcionó un cambio de color de la piel comparable, estadísticamente significativo, al alcanzado con una composición similar que contenía 2% de hidroquinona, quizás el agente de blanqueamiento de la piel efectivo más conocido. Tales resultados son consistentes con un "aclaramiento" de la piel. No se advirtió ningún efecto adverso de cualquier composición durante el corto período de ensayo.

Tabla 3

Ingrediente activo para aclarar la piel	Semana	Valor ΔL	Grados ΔITA
Hexil-resorcinol – 0,5%	4	3,4	27,48
	8	4,67	37,56
Hidroquinona – 2%	4	3,24	27,66
	8	4,27	39,38

Ejemplo 3: Formulaciones 3A- 3K para el aclaramiento de la piel

5 Las siguientes tablas ponen de manifiesto varias formulaciones y realizaciones de agentes para aclarar/equitonificar la piel según la presente invención. En cada caso, el hexil-resorcinol de alta pureza empleado fue hexil-resorcinol Synovea™ HR disponible en Sytheon Ltd., de Lincoln Park, NJ 07035. Tras cada tabla hay una breve descripción del procedimiento mediante el cual se fabrica cada formulación.

Formulación 3A: loción para aclarar la piel

Ingrediente	Nombre comercial/Suministrador	% en peso
Fase A		
Agua (desmineralizada)		56,15
EDTA disodio		0,10
Propilenglicol		2,00
Sorbitol	Sorbo (disol. Al 70%)/Uniquema	2,00
Laurilsulfato de sodio	Stepanol ME-Dry/Stepan	0,15
Fase B		
Estearato de glicerilo	Tegin M/Goldschmidt	5,00
Ácido esteárico	Emersol 132/Cognis	1,00
Aceite de Persea Gratissima (Aguacate)	Crodarom Avocadin/Croda	15,00
Insaponificables		
Cera de abejas	White Bleached NF Beeswax	1,50
Fase C		
Hexil-resorcinol de alta pureza	Synovea HR/Sytheon Ltd	1,00
Etoxidiglicol	Transcutol/Gattefose	4,00
Fase D		
Extracto de fruta Phyllanthus emblica (agente para aclarar la piel, antioxidante, reductor de las arrugas)	Emblica/EMD Chemicals	1,00
Agua		10,00
Fase E		
Trietanolamina	TEA 99%/Union Carbide	0,10
Fase F		
Propilenglicol, DMDM hidantoína, metilparabén	Paragon/McIntyre	1,00
Total		100,00

ES 2 622 852 T3

5 La formulación 3A se prepara separadamente combinando los ingredientes de las Fases A y B y calentando cada mezcla a 70-75°C. Seguidamente, las Fases A y B se combinan mientras se agita. Después de enfriar a aproximadamente 40-50°C, la Fase C se añade a la mezcla de las Fases A y B. Subsiguientemente, la Fase D se añade con mezclado hasta que se alcanza una mezcla uniforme sustancialmente homogénea. A continuación, el pH se ajusta de 5 a 5,5 añadiendo la Fase E y a continuación la Fase F se añade con mezclado hasta su uniformidad.

Formulación 3B - Loción para el abrillantamiento diario de la piel

Ingrediente	Nombre comercial/Suministrador	% en peso
Fase A-1		
Agua (desmineralizada)		64,18
EDTA disodio		0,05
Propilenglicol		5,00
Fase A-2		
Goma xantana	Vanzan NF/Vanderbilt	0,25
Estearato de magnesio y de aluminio	Veegum Ultra granules/Vanderbilt	0,40
Fase B		
Cetearil alcohol y cetearil glucósido	Montanov 68/Seppic	7,00
Aceite de hueso de albaricoque	Lipovol P/Liop	10,00
Estearato de octilo	Cetiol 868/Cognis	3,00
Dimeticona	Dow Corning 200 fluid 10 cst/Dow Corning	6,00
Fase C		
Hexil-resorcinol de alta pureza	Synovea™ HR/Ltd	1,00
Propilenglicol		5,00
Fase D		
Niacinamida (agente para aclarar la piel, humectante)		2,00
Fase E		
Fenoxietanol, isopropilparabén, isobutilparabén, butilparabén	Liquapar PE/Sutton	1,00
Total		100,00

10 La formulación 3B se prepara combinando separadamente los ingredientes de cada una de las Fases A-1 y A-2 y dispersando a continuación la Fase A-2 en la Fase A-1 y calentando a 70-75°C. La mezcla de la Fase B se calienta a continuación a 70-75°C y se añade a la dispersión de la Fase A con mezclado constante. La mezcla se homogeniza hasta que se enfría a 50°C. Seguidamente se añade la Fase C y se mezcla continuamente. Luego se añaden secuencialmente las Fases D y E y la mezcla se mezcla continuamente hasta que se uniformiza.

ES 2 622 852 T3

Formulación 3C: protector solar fotoestable de amplio espectro (SPF -20) con abrillantadores de la piel

Ingrediente	Nombre comercial/Suministrador	% en peso
Fase A-1		
Agua desionizada		59,95
EDTA disodio		0,10
Propilenglicol	Propilenglicol/Lyondell	3,00
Glicerina		2,00
Fase A-2		
Crosopolímero de acrilatos/acrilatos de alquilo de C ₁₀₋₃₀		0,15
Goma xantana	Vanzan NF/Vanderbilt	0,15
Fase B		
Cetil alcohol, estearato de glicerilo, PEG 25, Ceteth-20 y Esteareth-20	Emolium Delta/Gattefosse	4,00
Dimeticona	DC 200 fluid, 100 cst/Dow Corning	0,50
Copolímero olefina C30-38/maleato de isopropilo/MA	Performa V1608/New Phase	1,00
Benzoato de alquilo de C12-15	Finsolv TN/Finetex	10,00
Butil metoxidibenzoilmetano (protector solar)	Eusolex 9020/EMD Chemicals	1,00
Dietilhexil siringilideno malonato (fotoestabilizador), triglicéridos caprílico/cáprico	Oxydex ST Liquid/EMD Chemicals	1,00
Homosalato (protector solar)	Eusolex HMS/EMD Chemicals	8,00
Fase C		
Etoxidiglicol	Transcutol/Gattefosse	2,00
Hexil-resorcinol de alta pureza	Synovea™HR/Sytheon	0,50
Fase D		
Extracto de frutas de <i>Phyllanthus emblica</i> (agente para aclarar la piel, antioxidante, reductor de las arrugas)	Emblica/EMD Chemicals	0,50
Agua desionizada		5,00
Fase E		
Aminoetilpropanol amina		0,15
Fase F		
Fenoxietanol, metilparabén, etilparabén y propilparabén	Phenonip XB	1,00
Total		100,00

5 La formulación 3C se prepara combinando separadamente los ingredientes de cada una de las Fases A-1 y A-2 y dispersando a continuación la Fase A-2 en la Fase A-1 y calentando a 70-75°C. La mezcla de la Fase B se calienta a continuación a 70-75°C y se añade a la dispersión de la Fase A con agitación constante. La mezcla se homogeniza hasta que se enfría a 50°C. Seguidamente se añade la Fase E y se mezcla continuamente. Luego se añaden secuencialmente las Fases D, E y F y la mezcla se mezcla continuamente hasta que se uniformiza. Se encontró que el pH era 5,3.

ES 2 622 852 T3

Formulación 3D: loción para aclarar la piel con ingredientes activos de amplio espectro para protectores solares

Ingrediente	Nombre comercial	% en peso
Fase A		
Butil metoxidibenzoilmetano (protector solar)	Eusolex 9020	1,00
Estearato de glicerilo, Cetareth-15	Tego Care 215, pelets	3,00
Oleato de decilo	Cetiol V	5,00
Palmitato de isopropilo		5,00
Dimeticona	Mirasil DM 350	0,50
Estearil alcohol	Lanette 18	2,00
Carbomer	Carbopol ETD 2050	0,10
Fase B		
Glicerina (aproximadamente 87%)	Glicerol	3,00
Ectoína (humectante, protector de la piel)	RonaCare Ectoína	0,50
Conservante		1,00
Agua, metoxicinamato de etilhexilo (protector solar), sílica, clorfenesina, BHT	Eusolex UV-Pearls OMC	15,00
Agua	Agua, desmineralizada	60,85
Fase C		
Hexil-resorcinol de alta pureza	Synovea™HR/Sytheon	0,50
Butilenglicol		2,00
Fase D		
Hidróxido de sodio	Hidróxido de sodio, disolución al 10%	0,45
Fase E		
Perfume	Fragancia "Delicat"	0,20
Total		100,00

5

La formulación 3D se prepara combinando separadamente los ingredientes de cada una de las Fases A y B y calentando cada mezcla a 80°C. Las Fases A y B se combinan a continuación con agitación constante. La mezcla combinada se homogeniza hasta que la mezcla se enfría a 60°C. A continuación se añade la Fase C a 40°C. A continuación, el pH se ajusta a 5,0-6,0 con la Fase D. Seguidamente, se añade la Fase E y se mezcla hasta que se alcanza una mezcla uniforme.

Formulación 3F: gel anhidro para aclarar la piel exento de aceites

Ingrediente	Nombre comercial/Suministrador	% en peso
Fase A		
Ozoquerita	White Ozokerite SP-1020/Strahl & Pitsch	3,00
Ciclometicona	Dow Corning 345 Fluid/Dow Corning	25,00

ES 2 622 852 T3

Ciclometicona (y) Polisilicona-11	Gransil GCM/Grant Industries	60,00
Fase B		
Oxicloruro de bismuto	Biron® LF-2000/Roma	2,00
Fase C		
Ciclometicona	Dow Corning 345 Fluid/Dow Corning	3,10
Crospolímero de ciclometicona (y) dimeticona	Dow Corning 9040 Silicone Elastomer Blend/ Dow Corning	5,40
Bakuchiol (antioxidante, antiinflamatorio y antibacteriano)	Sytenol A/Sytheon Ltd	1,00
Hexil-resorcinol de alta pureza	Synovea™HR/Sytheon	0,50
Total		100,00

5 La formulación 3F se prepara mezclando los ingredientes de la Fase A mientras se agita a 70-75°C y se mezcla hasta que se obtiene una mezcla transparente y uniforme. A continuación, la Fase B se dispersa en la mezcla de la Fase A con mezclado. Los ingredientes de la Fase C se mezclan separadamente hasta que la mezcla está fluida y sustancialmente exenta de grumos. La mezcla de las Fases A/B se enfría a continuación a 50-60°C y se añade la Fase C con mezclado hasta que se obtiene una mezcla sustancialmente uniforme.

Formulación 3G: crema para la protección solar con agente para aclarar la piel

Ingrediente	Nombre comercial/Suministrador	% en peso
Fase A		
Dióxido de titanio, alúmina, simeticona	Eusolex® T-2000/EMD	10,00
Poligliceril-2 dipolihidroxiestearato	Dehymuls PGPH/Cognis	4,00
Poligliceril-3 diisoestearato	Lamaform TGI FL/Cognis	2,00
Cera de abejas	Beeswax White SP 422/Strahl & Pitsch	3,00
Ácido esteárico	Emersol 871/Cognis	1,00
Estearato de zinc	Unichem ZS/Universal Preserv-A-Chem	1,00
Carbonato de dicaprililo	Cetiol CC/Cognis	11,00
Tocoferol (antioxidante)	Vitamina E/Hoffmann – La Roche	2,00
Hexil-resorcinol de alta pureza	Synovea™HR/Sytheon	1,00
Propilparabén	Nipasol M/Clariant	0,05
Fase B		
Agua (desmineralizada)		48,30
Sulfato de magnesio	Sulfato de magnesio heptahidrato/Rona	1,00
Metilparabén	Nipagin M/Clariant	0,15
Glicerina	Emery 916/Cognis	5,00
Fase C		
Bisabolol (antiinflamatorio)	RonaCare® Bisabolol/EMD	0,50
Total		100,00

ES 2 622 852 T3

5 La formulación 3G se prepara combinando separadamente los ingredientes de la Fase A y de la Fase B y calentando cada mezcla a 80°C. A continuación, la Fase B se añade lentamente a la Fase A mientras se agita. La mezcla se homogeniza a 65-55°C y a continuación se enfría con agitación. Una vez que la temperatura alcanza 40°C, se añade la Fase C y la mezcla se mezcla hasta que se vuelve uniforme. La mezcla tiene una viscosidad de aproximadamente 80.000 mPas (Brookfield RVT) a 24°C.

Formulación 3H: loción de amplio espectro para la protección solar con agente para aclarar la piel

Ingrediente	Nombre comercial/Suministrador	% en peso
Fase A-1		
Agua desionizada		60,10
EDTA disodio		0,10
Propilenglicol		3,00
Glicerina		2,00
Fase A-2		
Copolímero de acrilatos/acrilatos de alquilo de C ₁₀₋₃₀	Carbopol EDT 2020/Goodrich	0,15
Goma xantana	Vanzan NF/Vanderbilt	0,15
Fase B		
Cetil alcohol, estearato de glicerilo, PEG 25, Ceteth-20 y Esteareth-20	Emolium Delta/Gattefosse	4,00
Bakuchiol	Sytenol A/Sytheon Ltd	1,00
Dimeticona	DC 200 fluid, 100 cst/Dow	0,50
Copolímero de olefina C30-38/maleato de isopropilo/MA	Performa V1608/New Phase Technologies	1,00
Benzoato de alquilo de C12-15	Finsolv TN/Finetex	10,00
Butil metoxidibenzoilmetano (protector solar)	Eusolex 9020/EMD	2,00
Dietilhexil siringilideno malonato (fotoestabilizador)	Oxynex ST/EMD	2,00
Homosalato (protector solar)	Eusolex HMS/EMD	8,00
Fase C		
Etoxidiglicol	Transcutol/Gattefosse	2,00
Hexil-resorcinol de alta pureza	Synovea™HR/Sytheon	0,50
Fase D		
Extracto de frutas de <i>Phyllanthus emblica</i> (agente para aclarar la piel, antioxidante, reductor de las arrugas)	Emblica/EMD Chemicals	0,50
Agua desionizada		5,00
Fase E		
Aminoetilpropanol amina		0,15
Fase F		
Fenoxietanol, metilparabén, etilparabén y propilparabén	Phenonip XB	1,00
Total		100,00

ES 2 622 852 T3

5 La formulación 3H se prepara combinando los ingredientes de la Fase A-1 y dispersando a continuación la Fase A-2 en la mezcla de la Fase A-1 con agitación y calentando la combinación a 75°C. Separadamente, se combinan los ingredientes de la Fase B y se calienta a 75°C. La mezcla de la Fase B se añade a continuación a la combinación de las Fases A-1/A-2 con agitación continua. La mezcla se homogeniza durante 10 min y se enfría a 45°C. Las Fases C y D se añaden a continuación secuencialmente y se mezclan hasta que se alcanza la uniformidad.

Formulación 3I: abrillantador nocturno de piel para la piel normal

Nombre INCI	Nombre comercial/Suministrador	% en peso
Fase A-1		
Agua desionizada		55,65
EDTA disodio		0,10
Propilenglicol	Propilenglicol/Lyondell	2,00
Xilitol		3,00
Fase A-2		
Goma xantana	Vanzan NF/Vanderbilt	0,20
Fase B		
Estearato de PEG-6, Ceteth-20, estearato de glicerilo, Esteareth-20, ácido esteárico	Tefose 2561/Gattefosse	8,00
Aceite de ricino hidrogenado	Cutina HR/Cognis	1,00
Miristato de octildodecilo	M.O.D./Gattefosse	8,00
Dimeticona	Dow Corning 200, 50 cst/Dow Corning	3,00
Feniltrimeticona	Dow Corning 556 Wax/ Dow Corning	1,00
Aceite de almendra dulce	Cropure Almond/Croda	3,00
Aceite de regaliz (abrillantador de la piel)	Pentapharm	0,10
Fase C		
Etoxidiglicol	Transcutol/Gattefosse	2,50
Hexil-resorcinol de alta pureza	Synovea™HR/Sytheon	0,75
Fase D		
Extracto de frutas de <i>Phyllanthus emblica</i>	Emblica/EMD Chemicals	1,00
Agua desionizada		10,00
Fase E		
Aminoetilpropanolamina o trietanolamina (99%)		0,15
Fase F		
Propilenglicol, DMDM hidantoína, metilparabén, propilparabén	Paragon/McIntyre	1,00
Total		100,00

La formulación 3I se prepara combinando los ingredientes de la Fase A-1 y dispersando a continuación la Fase A-2 en la mezcla de la Fase A-1 con agitación y calentando la combinación a 75°C. Separadamente, los ingredientes de

la Fase B se combinan y se calientan a 75°C. La mezcla de Fase B se añade a continuación a la combinación de la Fase A con agitación continua. La mezcla se homogeniza durante 10 min y se enfría a 45°C. Las Fases C y D se añaden a continuación secuencialmente y se mezclan hasta que son uniformes.

5 Este producto 3I formulado se aplicó dos veces por día a cinco sujetos con manchas hiperpigmentadas causadas por la luz solar durante un período de 4 semanas. La comparación de la intensidad inicial de la mancha hiperpigmentada vs el sitio tratado mostró un aclaramiento significativo (visualmente) tal como juzgaron los sujetos así como el técnico. Un producto similarmente formulado, sin el hexil-resorcinol de alta pureza pero con el abrillantador de la piel extracto de frutas de *Phyllanthus emblica*, no mostró ninguna diferencia perceptible en la reducción de las manchas hiperpigmentadas de cinco pacientes evaluados incluso después de 8 semanas.

10 Formulación 3J: loción anhidra para aclarar la piel para reducir la hiperpigmentación inducida por cicatrices

Ingrediente	Nombre comercial/Suministrador	% en peso
Fase A		
Ciclometicona, Polisilicona-11	Gransil GCM/Gransil	49,50
Dimeticona	Dow Corning 345/DC (200 fluid, 10 cst)	25,00
Fase B		
Sílica	Spheron P-1500/Presperse	2,00
Isohexadecano	Permethyl 101/Presperse	5,00
Fase C		
Dietoxidiglicol	Transcutol CG	5,00
Hexil-resorcinol de alta pureza	Synovea™HR/Sytheon	0,50
Fase D		
Polietileno		1,50
Vaselina		1,50
Isohexadecano	Permethyl 101/Presperse	1,50
Total		100,00

15 La formulación 3J se prepara combinando los ingredientes de la Fase A y dispersando a continuación la Fase B en la mezcla de la Fase A con agitación a temperatura ambiente. Separadamente, los ingredientes de la Fase C se combinan y se mezclan bien hasta que se obtiene una disolución uniforme. La mezcla de la Fase C se añade a continuación a la combinación de las Fases A y B y se homogenizan durante 10 min. La Fase D se añade a continuación y se mezcla hasta que se alcanza la uniformidad. Se encontró que la viscosidad de esta formulación era 30.000 cps (Brookefield RVT, Husillo C, Helipath) a 25°C.

20 Este producto 3J formulado se aplicó dos veces por día a cinco sujetos con manchas hiperpigmentadas causadas por terapia láser durante un período de 4 semanas. La comparación de la intensidad inicial de la mancha hiperpigmentada vs el sitio tratado mostró un aclaramiento significativo (visualmente) tal como juzgaron los sujetos así como el técnico. El producto similar formulado sin el hexil-resorcinol de alta pureza no mostró ninguna diferencia perceptible en las manchas hiperpigmentadas inducidas por la terapia láser de cinco pacientes incluso después de 8 semanas.

ES 2 622 852 T3

Formulación 3K: suero abrillantador de la piel para el tratamiento de los círculos oscuros

Nombre INCI	Nombre comercial/Suministrador	% en peso
Fase A		
Agua (desmineralizada)		90,10
Glicerina o xilitol		2,00
Ascorbil glucósido (abrillantador de la piel)		2,00
Fase B		
Hidroxipropil metilcelulosa	Benecel MP 333C/Hercules	0,30
Hialuronato de sodio	Rita HA C-1-P/Rita	0,30
Fase C		
Hexil-resorcinol de alta pureza	Synovea™HR/Sytheon	0,50
Laureth-23	Lipocol L-23/Lipo	0,50
Metil gluceth-20	Glucam E-20/Noveon	3,50
Fase D		
Fenoxietanol	Fenoxietanol/Clariant	0,80
Total		100,00

5 La formulación 3K se prepara dispersando los ingredientes combinados de la Fase B en los ingredientes combinados de la Fase A con agitación moderada y mezclando hasta que se obtiene un gel transparente homogéneo. Se añade la Fase C premezclada seguida por la Fase D con agitación constante hasta que se alcanza una mezcla uniforme. Se encontró que el valor del pH de la formulación era 5,40 a 25°C.

10 Este producto 3K formulado se aplicó dos veces por día a cinco sujetos que tenían un círculo oscuro alrededor de los ojos durante un período de 4 semanas. La comparación con la intensidad inicial del círculo oscuro vs el sitio tratado mostró un aclaramiento significativo tal como juzgaron los sujetos así como el técnico. Un producto similarmente formulado pero sin hexil-resorcinol de alta pureza no manifestó ninguna diferencia en el círculo oscuro alrededor de los ojos de cinco pacientes evaluados incluso después de 8 semanas.

15 Muchas de las formulaciones puestas de manifiesto anteriormente contienen ingredientes diferentes de los ingredientes críticos que incluyen tensioactivos, estabilizantes, antioxidantes y similares. Estos ingredientes adicionales podrían haberse omitido fácilmente de las mismas sin comprometer las propiedades de aclaramiento/equitonificación de la piel.

20 Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica, usando la descripción precedente, estará suficientemente capacitado para utilizar la presente invención en su más completa extensión. Además, aunque la presente invención ha sido descrita con respecto a las realizaciones y ejemplos específicos anteriormente mencionados, debe apreciarse que son posibles otras realizaciones y extensiones de las mismas basadas en y que utilizan los conceptos de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición estable para aclarar/equitonificar la piel para prevenir o disminuir la pigmentación de la piel normal de ser humano o de la piel hiperpigmentada de ser humano, comprendiendo dicha composición: (i) una cantidad efectiva de hexil-resorcinol de alta pureza para el aclaramiento de la piel, (ii) opcionalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 por ciento en peso de al menos otro agente para aclarar la piel, y (iii) un vehículo dermatológicamente aceptable, donde dicho hexil-resorcinol tiene una pureza de al menos 99% en peso y un contenido de resorcinol, si está presente, de no más que 0,1% en peso.
2. La composición para aclarar/equitonificar la piel según la reivindicación 1, donde el dicho hexil-resorcinol de alta pureza está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 por ciento en peso.
3. La composición para aclarar/equitonificar la piel según la reivindicación 1 ó 2, donde está presente el segundo agente para aclarar la piel y la relación en peso del hexil-resorcinol de alta pureza al segundo agente para aclarar la piel es de 20:1 a aproximadamente 1:20.
4. La composición para aclarar/equitonificar la piel según la reivindicación 1, 2 ó 3, donde el hexil-resorcinol de alta pureza está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso, el segundo agente para aclarar la piel está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso, y la relación en peso del hexil-resorcinol de alta pureza al segundo agente para aclarar la piel es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10.
5. La composición para aclarar/equitonificar la piel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el hexil-resorcinol de alta pureza contiene de 0,005% en peso a nada de resorcinol y tiene una pureza de al menos 99% en peso.
6. La composición para aclarar/equitonificar la piel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el hexil-resorcinol de alta pureza ha sido aislado de hexil-resorcinol bruto por extracción con tolueno y cristalización en hexano.
7. La composición para aclarar/equitonificar la piel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende uno o más ingredientes convencionales protectores de o para el tratamiento de la piel seleccionados del grupo que consiste en ingredientes activos para protectores solares, antioxidantes, vitaminas, agentes antiinflamatorios, hidratantes, emolientes, humectantes, y mezclas de los mismos en una cantidad efectiva.
8. La composición para aclarar/equitonificar la piel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el segundo agente para aclarar la piel está presente y la eficacia de aclaramiento de la piel de la composición es mayor que para una composición semejante que contiene justo el segundo agente para aclarar la piel en cantidad igual a la cantidad combinada de hexil-resorcinol y de segundo agente para aclarar la piel.
9. Uso de una composición para aclarar/equitonificar la piel, que comprende: (i) una cantidad efectiva para el aclaramiento de la piel de hexil-resorcinol de alta pureza, (ii) opcionalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 por ciento en peso de al menos otro agente para aclarar la piel, y (iii) un vehículo dermatológicamente aceptable, donde el dicho hexil-resorcinol de alta pureza tiene una pureza de al menos 99% en peso y un contenido de resorcinol, si está presente, de no más que 0,1% en peso, en un método cosmético para aclarar el color de la piel y/o proporcionar un tono más uniforme al color de la piel.
10. El uso según la reivindicación 9, donde la composición para aclarar/equitonificar la piel se aplica a las áreas a ser aclaradas en una cantidad suficiente para proporcionar un revestimiento ligero a la piel al menos dos veces al día hasta que se consiga el efecto deseado de aclaramiento de la piel.
11. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, donde la composición se aplica a áreas de la piel a ser protegidas del oscurecimiento debido a la edad, dieta o embarazo.
12. La composición para aclarar/equitonificar la piel según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para usar en áreas de la piel a ser protegidas del oscurecimiento de la piel debido a la luz UV, la exposición al sol, y las afecciones físicas y/o fisiológicas seleccionadas de trauma, inflamación, terapia láser, tratamiento farmacéutico o con fármacos.