

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 569**

51 Int. Cl.:

A61K 36/756	(2006.01)	A61K 36/537	(2006.01)
A61K 36/815	(2006.01)	A61K 36/63	(2006.01)
A61K 36/88	(2006.01)	A61K 36/77	(2006.01)
A61K 36/9068	(2006.01)	A61K 36/185	(2006.01)
A61K 36/16	(2006.01)	A61K 36/28	(2006.01)
A61K 36/22	(2006.01)	A61K 36/48	(2006.01)
A61K 36/25	(2006.01)		
A61K 36/355	(2006.01)		
A61K 36/45	(2006.01)		
A61K 36/484	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2010 PCT/US2010/051080**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO11041648**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2010 E 10762844 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2482809**

54 Título: **Composiciones que comprenden una mezcla antiinflamatoria**

30 Prioridad:

02.10.2009 US 247992 P

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

02.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KAUR, SIMARNA;
SOUTHALL, MICHAEL;
TUCKER-SAMARAS, SAMANTHA, D.;
MAHMOOD, KHALID y
SALIOU, CLAUDE**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 674 569 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).

Composiciones que comprenden una mezcla antiinflamatoria**Descripción**

5

Campo de la invención

Se proporciona una composición que comprende una mezcla de compuestos antiinflamatorios. La composición es útil, por ejemplo, para aplicación tópica a la piel.

10

Antecedentes de la invención

Se conocen compuestos antiinflamatorios. Los inventores han reconocido que existe la necesidad de identificar nuevas combinaciones de compuestos antiinflamatorios que proporcionen una actuación mejorada.

15

Los inventores han descubierto que los compuestos antiinflamatorios conocidos como inhibidores de NFkB, mientras son capaces de reducir la respuesta inmune por medio de la vía NFkB, algunas veces promueven la liberación de la citoquina inflamatoria IL-1. Los inventores también han descubierto que aquellos compuestos antiinflamatorios que tienen una habilidad fuerte para reducir la producción de citoquinas mediante linfocitos humanos estimulados con el agente que activa el receptor de célula T (RCT) fitohemaglutinina, particularmente aquellos con un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos, son capaces de reducir las respuestas inmunes pero algunas veces tienen la tendencia de promover la liberación de la citoquina inflamatoria IL-8.

20

Por consiguiente, ahora se ha descubierto que las combinaciones de un inhibidor de NFkB con un compuesto antiinflamatorio que tenga un IC50 bajo, en particular un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos, proporcionan composiciones que sorprendentemente reducen la liberación de ambas citoquinas inflamatorias IL-1 e IL-8 de la piel y otros tejidos, y generalmente también proporcionan una inhibición deseable de NFkB en piel y otros tejidos.

25

WO 2006/128032 desvela composiciones para tratar o prevenir inflamación que comprenden una composición de teaflavina.

30

Resumen de la invención

Aquí se desvela una composición que comprende un inhibidor de NFkB y un compuesto antiinflamatorio. El compuesto antiinflamatorio no es un inhibidor de NFkB y tiene un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos cuando se prueba de acuerdo con el ENSAYO ANTIINFLAMATORIO aquí descrito.

35

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un inhibidor de NFkB seleccionado del grupo consistente en resorcinolos sustituidos, donde el resorcinol sustituido es 4-hexilresorcinol o 4-octilresorcinol; y un extracto seleccionado del grupo consistente en extracto de corteza de *Phellodendron amurense* (PCE), matricaria (*Tanacetum parthenium*), ginko (*Ginkgo Biloba*), cotinus (*Cotinus coggygria*), baya goji (*Lycium barbarum*), extracto de cardo mariano (*Silybum marianum*), aceite de amaranto (*Amaranthus cruentus*), granada (*Punica granatum*), yerba mate (extracto de hoja de *Ilex paraguariensis*), extracto de flor de lirio blanco (*Lilium Candidum*), extracto de hoja de olivo (*Olea europea*), floretina (extracto de manzana) y combinaciones de los mismos.

40

45

También se desvela un método no terapéutico para tratar un signo de envejecimiento de la piel, que comprende aplicar a la piel que necesite tal tratamiento una composición que comprende un inhibidor de NFkB y un compuesto antiinflamatorio. El compuesto antiinflamatorio no es un inhibidor de NFkB y tiene un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos cuando se prueba de acuerdo con el ENSAYO ANTIINFLAMATORIO aquí descrito.

50

Descripción detallada de la invención

Se cree que un experto en la técnica, en base a la descripción aquí dada, puede utilizar la presente invención en su máxima extensión.

55

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos aquí usados tienen el mismo significado que un experto en la técnica a la que la invención pertenece entendería comúnmente. A menos que se indique lo contrario, un porcentaje se refiere a un porcentaje por peso, esto es, % (P/P). A menos que se establezca de otra manera, todos los rangos son inclusivos de los extremos, por ejemplo, "de 4 a 9" incluye los extremos 4 y 9.

60

Los productos aquí descritos pueden estar opcionalmente en una forma de paquete finalizado. En una realización, el paquete es un recipiente tal como un tubo o jarra de plástico, metal o vidrio que contiene la composición. El producto puede además contener un embalaje adicional como una caja de plástico o cartón para

65

almacenar tal envase. En una realización, el producto comprende una composición de la invención y contiene instrucciones dirigidas al usuario para aplicar la composición a la piel o pelo para tratar los signos de envejecimiento de la piel. Tales instrucciones pueden estar impresas en el recipiente, un encarte con etiqueta o cualquier embalaje adicional.

5 Como aquí se usa, “aplicar tópicamente” significa poner o extender sobre la piel exterior, el cuero cabelludo o pelo, por ejemplo, mediante el uso de manos o un aplicador tal como una toallita, rodillo o pulverizador.

10 Como aquí se usa, “cosméticamente aceptable” significa que los ingredientes que el término describe son adecuados para su uso en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel o el pelo) sin indebida toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica o similar.

15 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención son adecuadas para tratar signos de envejecimiento de la piel. Como aquí se usa, “signos de envejecimiento de la piel” incluyen la presencia de líneas o arrugas, pérdida de elasticidad, piel irregular y aparición de manchas. En una realización particularmente preferente, el signo de envejecimiento es la presencia de líneas y arrugas y/o pérdida de elasticidad.

20 Como aquí se usa, “tratar signos de envejecimiento de la piel” se refiere a mitigar, reducir, prevenir, mejorar o eliminar la presencia de signos de envejecimiento de la piel descritos anteriormente.

25 Como aquí se usa, “arruga” incluye líneas finas, arrugas finas o arrugas marcadas. Ejemplos de arrugas incluyen, aunque no se limitan a, líneas finas alrededor de los ojos (por ejemplo, “patas de gallo”), arrugas en frente y mejilla, líneas al fruncir el ceño, y líneas al reírse alrededor de la boca.

30 Como aquí se usa, “pérdida de elasticidad” incluye pérdida de elasticidad o integridad estructural de la piel o tejido, incluyendo aunque sin limitar a, tejido hundido, laxo y flojo. La pérdida de elasticidad o integridad estructural del tejido puede ser el resultado de un número de factores, incluyendo aunque sin limitar a enfermedad, envejecimiento, cambios hormonales, trauma mecánico, daño medioambiental o el resultado de una aplicación de productos, como cosméticos o fármacos al tejido.

35 Como aquí se usa, “piel irregular” significa una condición de la piel asociada con la pigmentación difusa o moteada, que puede clasificarse como hiperpigmentación, tal como hiperpigmentación post-inflamatoria.

40 Como aquí se usa, “con manchas” significa una condición de la piel asociadas con rojeces o eritema.

45 Como aquí se usa, “cosmético” se refiere a una sustancia o preparación embellecedora que conserva, restaura, concede, simula o mejora la apariencia de la belleza del cuerpo para mejorar la belleza o juventud, específicamente cuando se relaciona con el aspecto del tejido o piel.

50 Como aquí se usa, “cantidad cosméticamente efectiva” significa una cantidad de un compuesto o composición fisiológicamente activa suficiente para tratar uno o más signos de envejecimiento de la piel, pero 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 que se está tratando/previendo, la duración del tratamiento, la naturaleza de otros tratamientos, el compuesto o producto/composición específico empleado, el transportador particular cosméticamente aceptable utilizado y factores similares.

55 La composición comprende un inhibidor de NFκB y un compuesto antiinflamatorio que no sea inhibidor de NFκB y que tenga un IC50 bajo. Ambos ingredientes proporcionan beneficios antiinflamatorios a la piel y otros tejidos, y tales beneficios antiinflamatorios son gratuitos. Los inventores han descubierto sorprendentemente que un compuesto antiinflamatorio que tiene un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos combinado con un inhibidor de NFκB suprime el aumento en citoquinas IL-1 e IL-8 que puede darse de otra manera con el uso de los compuestos individuales.

60 La combinación de inhibidor de NFκB y un compuesto antiinflamatorio que tiene un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos proporciona reducción en la producción de citoquina IL-1α de al menos aproximadamente 35 por ciento cuando se mide mediante el ENSAYO IL-1α establecido en el Ejemplo V.

65 La combinación de inhibidor de NFκB y un compuesto antiinflamatorio que tiene un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos proporciona reducción en la producción de citoquina IL-8 de al menos aproximadamente 80 por ciento cuando se mide mediante el ENSAYO IL-8 establecido en el Ejemplo VIII.

Por consiguiente, aquí se desvelan métodos para reducir la producción de citoquina IL-1α en piel u otro tejido en al menos aproximadamente 35 por ciento como lo mide el ENSAYO IL-1α, aplicando tópicamente a tal piel u otro tejido una combinación de un inhibidor de NFκB y un compuesto antiinflamatorio que no sea un inhibidor de

NFkB y que tenga un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos. La combinación de inhibidor de NFkB y el compuesto antiinflamatorio puede administrarse en forma de una composición tópica que se describirá más adelante.

5 También se desvelan métodos para reducir la producción de citoquina IL-8 en piel u otros tejidos en al menos aproximadamente 80 por ciento como lo mide el ENSAYO IL-8, aplicando tópicamente a tal piel u otro tejido una combinación de un inhibidor de NFkB y un compuesto antiinflamatorio que no sea un inhibidor de NFkB y que
10 tenga un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos. La combinación de inhibidor de NFkB y el compuesto antiinflamatorio puede administrarse en forma de una composición tópica que se describirá más adelante.

Inhibidor de NFkB

15 Como aquí se usa, "inhibidor de NFkB" significa un compuesto que inhibe el factor de transcripción celular nuclear kappa-B (NFkB). En una realización, el inhibidor de NFkB, cuando se analiza de acuerdo con el TEST DE INHIBICION DE NFkB como se define más abajo, tiene una inhibición porcentual de NFkB de al menos aproximadamente 30%, preferentemente al menos aproximadamente 70%, más preferentemente al menos aproximadamente 90%, cuando se analiza en una concentración que es preferentemente desde 1 microgramo por
20 mililitro a aproximadamente 100 microgramos por mililitro. Esto es, el compuesto demuestra la inhibición porcentual de NFkB mencionada en al menos una concentración en el rango de 1 microgramo por mililitro a 100 microgramos por mililitro. El compuesto no necesita proporcionar la inhibición porcentual de NFkB mencionada en todas las concentraciones desde 1 microgramo por mililitro a 100 microgramos por mililitro, pero proporciona la inhibición porcentual de NFkB mencionada al menos en una concentración en este rango.

25 En una realización preferente, el inhibidor de NFkB tiene una inhibición porcentual de NFkB de al menos aproximadamente 35%, preferentemente al menos aproximadamente 55%, más preferentemente al menos aproximadamente 70%, más preferentemente al menos aproximadamente 90%, cuando se analiza en una concentración de 10 microgramos por mililitro.

30 El TEST DE INHIBICIÓN DE NFkB se realiza de la siguiente manera. Se usan células FB293, una línea celular epitelial humana transfectada estable que contiene el gen reportero para NFkB. Pueden obtenerse de, por ejemplo, Panomics (Fremont, CA). FB293 se emplantan en una densidad de 5x10⁴ células/mL en un medio adecuado, por ejemplo, medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con 10% de suero fetal bovino (Invitrogen, San Diego, CA). Las células FB293 se estimulan con 100 ng/mL de Factor-α Necrosis Tumoral (TNF-α, disponible en Sigma-Aldrich de St. Louis, MO) en presencia de la muestra de la prueba. Por separado, se analiza
35 una muestra control donde no se aplica muestra de prueba. Después de una incubación de 24 horas a 37°C con 5% CO₂, las células se lisan con 40 µl de tampón de lisis reportero (Promega, Madison, WI). Se analiza una alícuota de 20-µl usando un kit de ensayo de luciferasa (Promega) y se contabilizan durante 10 s en un luminómetro Lmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con los datos presentados como la unidad de luz relativa/segundo. La inhibición porcentual de NFkB de la muestra de prueba se calcula como:

$$\text{Inhibición de NFkB} = [1 - (L_{\text{muestra}} / L_{\text{control}})] * 100$$

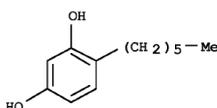
40 donde L_{muestra} es la luminiscencia de la muestra y L_{control} es la luminiscencia del control.

45 Uno o más inhibidores de NFkB pueden estar presentes en la composición inventiva en cualquier cantidad adecuada, como desde aproximadamente 0,01% por peso a aproximadamente 10% por peso, preferentemente desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, más preferentemente desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, incluso más preferentemente desde aproximadamente 0,2% a aproximadamente 2%.

50 En la invención, el inhibidor de NFkB se selecciona de un grupo consistente en resorcinolos sustituidos, donde el resorcinol sustituido es 4-hexilresorcinol o 4-octilresorcinol.

Las estructuras de 4-hexilresorcinol y 4-octilresorcinol se muestran más abajo:

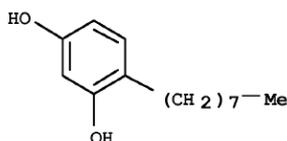
55



60

4-hexil resorcinol

65



4-octilresorcinol

4-Hexilresorcinol está comercialmente disponible como "SYNOVEA HR" de Sytheon de Lincoln Park, NJ. 4-Octilresorcinol está comercialmente disponible de City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

Los resorcinolos sustituidos se preparan mediante medios conocidos en la técnica, por ejemplo, usando técnicas descritas en la patente de Estados Unidos N° 4.337.370, cuyos contenidos aquí se incorporan a modo de referencia.

Los resorcinolos sustituidos pueden tener cualquier peso molecular adecuado. En ciertas realizaciones, el peso molecular del resorcinol sustituido oscila entre aproximadamente 175 y aproximadamente 300.

Paulownia es un género de plantas nativas de Asia que se ha extendido gradualmente a Europa y Estados Unidos. En Japón, *Paulownia* se llama kiri que se refiere específicamente a una especie, *Paulownia tomentosa*, también llamada "árbol de la princesa". Otros nombres que son comúnmente usados son "árbol de la emperatriz", "árbol dedalera", "Paulownia real", "Pao tong" (en China), y "Odong-Namoo" (en Corea). El nombre científico es "Paulownia tomentosa" con un número de sinónimos presentados en la diferente bibliografía, esto es, "Paulownia imperialis", "Paulownia recurva" y "Bignonia tomentosa". *Paulownia tomentosa* pertenece a la familia de "Paulowniaceae" algunas veces referida como "Acrophulariaceae". La base de datos del Departamento de Estados Unidos de Agricultura (plantas.USDA.gov) identifica el árbol de la princesa mediante un símbolo único "PATO2", con *Paulownia tomentosa* y *Paulownia imperialis* como nombres sinónimos.

El resorcinol sustituido está presente en la composición en una cantidad segura y efectiva, como desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, preferentemente desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, más preferentemente desde aproximadamente 0,2% a aproximadamente 2%, incluso más preferentemente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%, por peso de la composición.

Compuesto antiinflamatorio

Las composiciones de la presente invención también incluyen un compuesto antiinflamatorio que no es un inhibidor de NFκB. Específicamente, el compuesto antiinflamatorio tiene una inhibición porcentual de NFκB como lo mide el TEST DE INHIBICIÓN DE NFκB que es inferior a aproximadamente 30%, preferentemente inferior a aproximadamente 20%, más preferentemente inferior a aproximadamente 10%, cuando se analiza en una concentración de hasta aproximadamente 100 microgramos por mililitro. Esto es, el compuesto demuestra una inhibición porcentual de NFκB de menos de aproximadamente 30%, preferentemente de menos de aproximadamente 20%, más preferentemente de menos de aproximadamente 10%, en todas las concentraciones hasta 100 microgramos por mililitro.

En una realización preferente, el compuesto antiinflamatorio tiene una inhibición porcentual de NFκB inferior a aproximadamente 30%, preferentemente inferior a aproximadamente 20%, más preferentemente inferior a aproximadamente 10%, cuando se analiza en una concentración de hasta aproximadamente 10 microgramos por mililitro.

El compuesto antiinflamatorio tiene un IC₅₀ (concentración a la que un compuesto consigue el 50% de inhibición de inflamación) de aproximadamente 70 µg/ml o menos para Interleuquina-2 en el ENSAYO ANTIINFLAMATORIO aquí expuesto. En una realización preferente, el IC₅₀ para el compuesto antiinflamatorio es aproximadamente 50 µg/ml o menos, preferentemente aproximadamente 40 µg/ml o menos, más preferentemente aproximadamente 30 µg/ml o menos.

El ENSAYO ANTIINFLAMATORIO evalúa la habilidad de un agente para reducir la producción de citoquinas por parte de linfocitos humanos estimulados con el agente que activa el receptor de célula T (RCT) fitohemaglutinina (PHA), y se realiza de la siguiente manera. Se recogen leucocitos humanos de un adulto hombre sano mediante leucóféresis, y se ajustan a una densidad de 1x10⁶ células/mL en medio de crecimiento de linfocitos libre de suero (ExVivo-15, Biowhittaker, Walkersville, Md). PBLs se estimulan con 10 µg/ml PHA en presencia o ausencia de muestra de prueba siguiendo los métodos publicados (Hamamoto Y., et al. Exp. Dermatol 2:231-235,

1993). Después de incubación de 48 horas a 37°C con 5% CO₂, el sobrenadante se retira y se evalúa para contenido de citoquinas usando el kit de detección de citoquina múltiple disponible comercialmente.

5 Los compuestos antiinflamatorios que tienen un IC₅₀ de aproximadamente 70 µg/ml o menos de la invención se seleccionan del grupo consistente en:

Extracto de corteza de *Phellodendron amurense* (PCE)

Matricaria (*Tanacetum parthenium*),

Ginko (*Ginkgo Biloba*),

Cotinus (*Cotinus coggygria*),

10 Baya goji (*Lycium barbarum*),

Extracto de cardo mariano (*Silybum marianum*),

Aceite de amaranto (*Amaranthus cruentus*),

Granada (*Punica granatum*),

Yerba mate (extracto de hoja de *Ilex paraguariensis*),

15 Extracto de flor de lirio blanco (*Lilium Candidum*),

Extracto de hoja de olivo (*Olea europea*),

Florentina (extracto de manzana)

y combinaciones de los mismos.

20 En ciertas realizaciones preferentes, el compuesto antiinflamatorio se selecciona de: matricaria (*Tanacetum parthenium*), baya goji (*Lycium barbarum*), extracto de cardo mariano (*Silybum marianum*), aceite de amaranto (*Amaranthus cruentus*), granada (*Punica granatum*), yerba mate (extracto de hoja de *Ilex paraguariensis*), extracto de flor de lirio blanco (*Lilium Candidum*), extracto de hoja de olivo (*Olea europea*) y floretina (extracto de manzana).

25 Por "extracto de matricaria" se entiende que son extractos de la planta "*Tanacetum parthenium*", como los producidos de acuerdo con los detalles expuestos en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° 2007/0196523, titulada "INGREDIENTES BIOACTIVOS LIBRES DE PARTHENOLIDE DE MARTICARIA (TANACETUM PARTHENIUM) Y PROCESOS PARA SU PRODUCCIÓN". Un extracto de matricaria particularmente útil está comercialmente disponible como aproximadamente 20% de matricaria activa, de Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY.

35 Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente efectiva de uno o más compuestos antiinflamatorios. Las composiciones incluyen preferentemente, sobre una base activa, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, más preferentemente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% del segundo compuesto antiinflamatorio.

40 En la composición inventiva, la proporción de peso del inhibidor de NFκB con el compuesto antiinflamatorio puede variar. Por ejemplo, el inhibidor de NFκB y el compuesto antiinflamatorio pueden estar presente en una concentración por proporción de peso (que se determina dividiendo la concentración por peso del inhibidor de NFκB por la concentración por peso del compuesto antiinflamatorio) de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100, preferentemente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, más preferentemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10.

45 **Composiciones tópicas**

Las composiciones de la presente invención se aplican tópicamente a la piel o cabello humano. Además del primer y segundo compuesto antiinflamatorio, la composición puede además incluir un transportador cosméticamente aceptable que puede ser desde aproximadamente 50% a aproximadamente 99,99% por peso de la composición (por ejemplo, desde aproximadamente 80% a aproximadamente 99% por peso, de la composición). En una realización preferente de la invención, el transportador cosméticamente aceptable incluye agua.

55 Las composiciones pueden hacerse en una gran variedad de productos que incluyen, aunque no se limitan a lociones, cremas, geles, barras, sprays, pomadas, jabones líquidos limpiadores y barras sólidas, champús y acondicionadores de pelo, fijadores de pelo, pastas, espumas, polvos, mousses, espumas para afeitado, toallitas, parches, hidrogeles, productos que forman película, mascarillas faciales y mascarillas para la piel, películas y maquillaje como bases y máscaras. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de transportadores tópicos cosméticamente aceptables que incluyen, aunque sin limitar a, soluciones, suspensiones, emulsiones como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos y liposomas. A continuación se dan ejemplos no limitativos de tales transportadores. Aquellos expertos en la técnica también pueden formular otros transportadores.

60 Las composiciones útiles en la presente invención pueden formularse como soluciones. Las composiciones útiles en la presente invención pueden formularse como soluciones. Las soluciones típicamente incluyen un disolvente acuoso u orgánico (por ejemplo, desde aproximadamente 50% a aproximadamente 99,99% o desde aproximadamente 90% a aproximadamente 99% de un disolvente acuoso u orgánico cosméticamente aceptable).

65 Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen glicol de propileno, glicol de polietileno (200-600), glicol de

polipropileno (425-2025), glicerol, 1,2,4-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol y mezclas de los mismos.

5 Las composiciones útiles en la invención objeto pueden formularse como una solución que comprende un emoliente. Tales composiciones contienen preferentemente desde aproximadamente 2% a aproximadamente 50% de un emoliente. Como aquí se usa, "emolientes" se refieren a materiales usados para la prevención o liberación de sequedad, así como para prevenir la pérdida de agua transepidérmica de la piel. Ejemplos de emolientes incluyen, aunque no se limitan a, aceites vegetales, aceites minerales, ésteres grasos y similares.

10 Una loción puede estar hecha a partir de tal solución. Las lociones típicamente contienen desde aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, desde aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente y desde aproximadamente 50% a aproximadamente 90% (por ejemplo, desde aproximadamente 60% a aproximadamente 80%) de agua.

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

20 Aunque es preferente que la composición de la presente invención incluya agua, la composición puede ser alternativamente anhidra o una pomada que no incluya agua pero sí disolventes orgánicos y/o de silicona, aceites, lípidos y ceras. Una pomada puede contener una base simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos. Una pomada puede contener desde aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de un emoliente más desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% de un agente espesante.

25 La composición puede formularse como una emulsión. Si el transportador tópico es una emulsión, desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, desde aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) del transportador tópico contiene un emulsionante. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Ejemplos de emulsionantes adecuados incluyen aquellos típicamente identificados como tales en la técnica de formulaciones cosméticas y para cuidado personal.

30 Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones. Típicamente tales lociones contienen desde 0,5% a aproximadamente 5% de un emulsionante. Tales cremas contienen típicamente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, desde aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente; desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% (por ejemplo, desde aproximadamente 30% a aproximadamente 70%) de agua; y desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, desde aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) de un emulsionante.

35 Las preparaciones en emulsión sencilla para cuidado de la piel, como lociones y cremas, del tipo aceite en agua y agua en aceite son bien conocidas en la técnica cosmética y son útiles en la invención objeto. Las composiciones con emulsión multi-fase, como las del tipo de agua en aceite en agua y aceite en agua en aceite, también son útiles en la invención objeto. En general, tales emulsiones sencillas o multi-fase contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

40 Las composiciones de esta invención pueden también formularse como un gel (por ejemplo, un gel acuoso, con alcohol, con alcohol/agua o aceite usando un agente gelificante. Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos y/o alcohólicos incluyen, aunque no se limitan a, gomas naturales, polímeros de ácido acrílico y acrilato y copolímeros, y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa). Los agentes gelificantes adecuados para aceite (como aceite de mineral) incluyen, aunque no se limitan a, copolímero hidrogenado de butileno/etileno/estireno y copolímero hidrogenado de etileno/propileno/estireno. Tales geles contienen típicamente entre aproximadamente 0,1% y 5% por peso, de tales agentes gelificantes.

45 Las composiciones de la presente invención pueden también formularse en una formulación sólida (por ejemplo, barra con base de cera, composición con barra de jabón, polvo o una toallita que contiene polvo).

50 Las composiciones útiles en la invención objeto pueden contener, además de los componentes anteriormente mencionados, una amplia variedad de materiales adicionales solubles en aceite y/o materiales solubles en agua convencionalmente usados en composiciones para su uso en piel y pelo, en sus niveles establecidos por la técnica.

60 **Agentes adicionales cosméticamente activos**

65 En una realización, la composición contiene además otro agente cosméticamente activo. Como aquí se usa, "agentes cosméticamente activo" es un compuesto (por ejemplo, un compuesto sintético o un compuesto aislado de una fuente natural o un extracto natural) que tiene un efecto cosmético o terapéutico en la piel o pelo, incluyendo, aunque sin limitar a, agentes anti-acné, agentes de control de brillo, agentes antimicrobianos, agentes

antiinflamatorios adicionales, agentes antimicóticos, agentes antiparásitos, analgésicos externos, pantallas solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, surfactantes, hidratantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de energía, agentes anti-transpiración, astringentes, desodorantes, agentes reafirmantes, agentes anti-callos y agentes para acondicionar pelo y/o piel.

5 En una realización, el agente se selecciona de, aunque no se limita a, el grupo consistente en ácidos hidroxil, peróxido de benzoilo, D-pantenol, metoxicinnimato de octilo, dióxido de titanio, salicilato de octilo, homosalato, avobenzona, carotenoides, aminas (por ejemplo, neutrol), retinoides como retinol y palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poli no saturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores de enzima, minerales, hormonas tales como estrógenos, esteroides como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10, péptidos, aminoácidos como prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones como NADH y FADH₂, y otros extractos botánicos como aloe vera, marticaria, harina de avena y derivados y mezclas de los mismos. El agente cosméticamente activo estará presente típicamente en la composición de la invención en una cantidad de desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 20% por peso de la composición, por ejemplo, desde aproximadamente 0,005% a aproximadamente 10% como desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%.

20 Ejemplos de vitaminas incluyen, aunque no se limitan a, vitamina A, vitaminas B como vitamina B₃, vitamina B₅ y vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina K y diferentes formas de vitamina E como tocoferoles alfa, beta, gamma o delta o sus mezclas y derivados de las mismas.

25 Ejemplos de ácidos hidroxil incluyen, aunque no se limitan a, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico y ácido tartárico.

30 Ejemplos de antioxidantes incluyen, aunque no se limitan a, antioxidantes solubles en agua como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina, y ácido ascórbico y derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Los antioxidantes solubles en aceite adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, aunque no se limitan a, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para uso en las composiciones de esta invención incluyen, aunque no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Ejemplos de tales extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, corteza de pino y propóleo.

Otros materiales

40 Varios otros materiales también pueden estar presentes en la composición, como se conoce en la técnica. Estos incluyen humectantes, ajustadores de pH, agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), fragancias y conservantes (por ejemplo, parabenos).

45 Los tintes solubles en agua y alcohol también pueden ser adecuados para uso en composiciones de la presente invención. Ejemplos de tintes adecuados para las composiciones de la invención incluyen caramelo, carmín, derivados de fluoresceína, metoxaleno, trioxaleno, tintes azo, tintes de antraquinona, azulenos azules, guajazuleno, camuzuleno, eritrosina, rosa de bengala, floxina, cianosina, dafinina, eosina G, eosina 10B, ácido rojo 51, tinte rojo 4, tinte rojo 40, tinte azul 1 y tinte amarillo 5, o mezclas de los mismos.

50 Cuando se usa, la cantidad de tinte en la composición puede variar desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,1, preferentemente desde aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 0,025 porcentaje de peso en base al peso total de la composición.

55 La composición y formulaciones y productos que contienen tales composiciones de la presente invención pueden prepararse usando metodología que es bien conocida por un experto en la técnica.

Métodos de uso desvelados pero no reivindicados

60 Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse tópicamente a la piel de un mamífero que necesite tratamiento para uno o más signos de envejecimiento de la piel como se ha descrito anteriormente. En una realización, las composiciones se aplican a la piel que necesita tratamiento para líneas y arrugas y/o pérdida de elasticidad. Las composiciones pueden aplicarse a la piel que necesite tal tratamiento de acuerdo con un régimen adecuado de tratamiento, por ejemplo, cada mes, cada semana, cada dos días, cada día, dos veces al día o similares.

65 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención también pueden ser útiles para tratar otra necesidad asociada con la piel. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para

tratar hiperpigmentación post-inflamatoria, para reducir el tamaño del poro, tratamiento para acné, para reducir la producción de sebo y para reducir cicatrices. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden aplicarse simultáneamente con o después de varias horas de un exfoliante mecánico o físico como un tratamiento de microdermoabrasión, o con un exfoliante químico o agente queratolítico como ácido salicílico. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a mucosa u otro tejido tal como tejido vaginal, oral u ocular. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a heridas leves o sitios post-quirúrgicos para facilitar su curación, a picaduras de insectos, a hiedra venenosa o condiciones cutáneas similares, o en general para mitigar el picor. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican para mitigar irritaciones en la piel. La irritación puede ser de origen externo provocada por ingredientes en el cuidado de la piel y productos cosméticos como retinoide y sus derivados, peróxido de benzoilo, ácidos alfa-hidroxi y derivados de los mismos, ácido salicílico, surfactantes, extractos naturales de plantas, activos de pantallas solares, urea y conservantes, etc. La irritación puede ser de otro origen externo como el sol, viento o afeitado. La irritación también puede estar causada por condiciones inherentes de la enfermedad como acné, rosácea, dermatitis atópica y otros estados enfermos.

Se cree que un experto en la técnica puede, en base a la descripción aquí dada, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Las siguientes realizaciones específicas deben interpretarse como meramente ilustrativas, y no limitativas de la invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo I

El TEST DE INHIBICIÓN DE NFkB descrito anteriormente se realizó en muestras de prueba de Bay 11-7082 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), Tetrahidrocurcuminoides CG (Sabinsa Corporation, Piscataway, NJ), así como varias concentraciones de 4-hexilresorcinol. Los resultados se muestran en la Tabla 1, donde la activación del gen reportero NF-kB (Luminiscencia, L) se presenta para las muestras de prueba y una muestra de control. La inhibición porcentual de NF-kB también se presenta.

TABLA 1

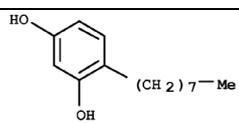
	Activación de gen reportero NF-kB (Luminiscencia, L)	Inhibición porcentual de NFkB
Sin tratar	1,2 ± 0,3	-
TNFα (100ng/ml) Estimulado, "L _{control} "	108,2 ± 8,5	-
TNFα + 4-Hexilresorcinol (50 µg/ml)	9,3 ± 0,9	91,4%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (10 µg/ml)	29,3 ± 0,9	72,9%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (5 µg/ml)	55,1 ± 1,7	50,9%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (1 µg/ml)	106,1 ± 1,9	1,9%
TNFα + 4-Tetrahidrocurcuminoides CG (10 µg/ml)	37,8 ± 2,6	65,1%
Bay 11-7082 (25 uM)	11,3 ± 5,6	89,5%

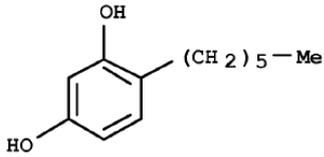
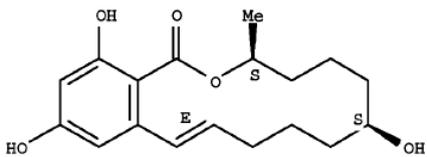
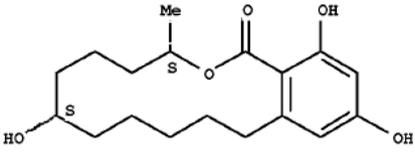
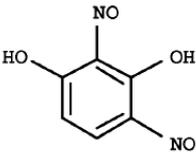
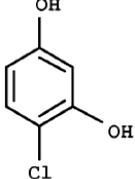
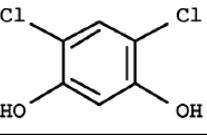
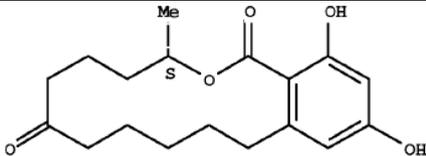
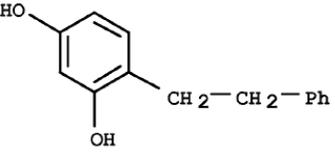
Bay 11-7082 y Tetrahidrocurcuminoides CG mostraron fuerte inhibición de NF-kB. Inesperadamente, 4-hexilresorcinol también dio como resultado una sustancial reducción en la activación de NF-kB. Incluso más inesperadamente, 4-hexilresorcinol mostro una inhibición sustancial de NF-kB incluso en concentraciones bajas.

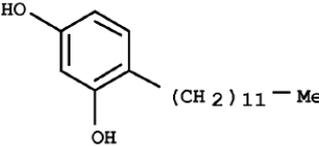
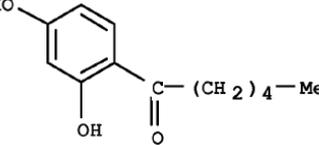
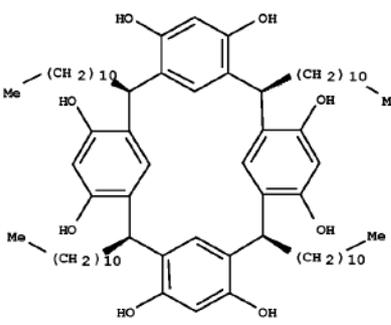
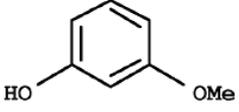
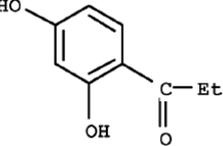
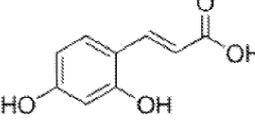
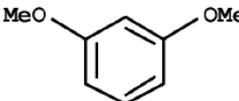
Ejemplo II

El TEST DE INHIBICIÓN DE NFkB descrito anteriormente se realizó en una serie de resorcinoles sustituidos que tenía cada uno una concentración de 10µg/ml. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

	Estructura	Inhibición porcentual de NFkB
4-Octilresorcinol		99,5%

	Estructura	Inhibición porcentual de NFkB
5	4-Hexilresorcinol	92,4%
10		
15	B-Zearalenol CAS#71030-11-9	87,1%
20		
25	B-Zearalenol CAS#42422-68-4	76,56%
30		
35	2,4-Dinitrosorcinol	51,78%
40		
45	4-Clororesorcinol	51,63%
50		
55	2,6-Diclororesocinol	51,54%
60		
65	Zearalanona	50,95%
		
	Fenetilresorcinol	31,8%
		

	Estructura	Inhibición porcentual de NFκB
5		
10		20,87%
15		10,25%
20		
25		4,87%
30		
35		0%
40		-0,7%
45		-1,7%
50		-1,7%
55		

60 Puede verse a partir de los datos en la Tabla 2 que la inhibición superior de NFκB la proporcionan los resorcinolos sustituidos que contienen solamente sustituyentes libres de funcionalidades de fenilo, resorcinolos sustituidos que contienen solamente sustituyentes libres de funcionalidades de cetona, y resorcinolos sustituidos que comprenden un sustituyente que tiene de 5 a 11 átomos de carbono.

65 Ejemplo III

El TEST DE INHIBICIÓN DE NFκB y el ENSAYO ANTIINFLAMATORIO como se han descrito anteriormente se realizaron en una pluralidad de agentes. Los resultados se muestran más abajo en las Tablas 3a y 3b.

5 La Tabla 3a enumera compuestos antiinflamatorios de acuerdo con la invención que tienen valores IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos. La Tabla 3b enumera compuestos antiinflamatorios comparativos que tienen valores IC50 mayores que 70 µg/ml.

TABLA 3A

Extracto	Actividad NF-KB (10ug/ml)	Actividad antiinflamatoria (IC 50 ug/ml)
Extracto de corteza de <i>Phellodendron amurense</i> (PCE),	0%	42,5
Matricaria (<i>Tanacetum parthenium</i>)	0%	38,1
Jenjibre (<i>Zingiber officinale</i>)	6%	61,2
Ginko (<i>Ginko Biloba</i>),	5%	45,2
Cotinus (<i>Cotinus coggygria</i>),	0%	44,2
Baya goji (<i>Lycium barbarum</i>)	9,50%	19,0
Extracto de cardo mariano (<i>Silybum marianum</i>),	9,60%	13,8
Madreselva (<i>Lonicera japonica</i>)	0%	64,2
Bálsamo de Perú (<i>Myroxylon pereirae</i>)	3,60%	52,9
Salvia (<i>Salvia officinalis</i>)	0,68%	56,9
Extracto de arándano (<i>Vaccinium oxycoccos</i>)	5,36%	60,9
Aceite de amaranto (<i>Amaranthus cruentus</i>)	0%	39,8
Granada (<i>Punica granatum</i>),	0,88%	5,9
Yerba mate (extracto de hoja de <i>Ilex paraguariensis</i>),	0,76%	20,7
Extracto de flor de lirio blanco (<i>Lilium Candidum</i>),	0%	32,1
extracto de hoja de olivo (<i>Olea europea</i>),	8,78%	28,3
floretina (extracto de manzana)	0%	19,9
Extracto de lifenol (Hops: <i>Humulus lupulus</i>)	0,60%	63,7
Licochalcona (Regaliz: ingrediente de extracto de <i>Glycyrrhiza inflata</i>)	0%	54,1
Symrelief (extracto de Bisabolol y Jenjibre)	0%	58,9

TABLA 3B

Extracto	Actividad NF-KB (10ug/ml)	Actividad antiinflamatoria (IC 50 ug/ml)
Soja no desnautarizada	0%	84,1
Madecassoside (ingrediente de extracto de <i>centella asiatica</i>)	0%	77,3
Bugrane P (<i>Ononis spinosa</i>)	0%	71,1

Una composición de acuerdo con la invención, el Ejemplo Inventivo 1 se preparó usando los ingredientes mostrados en la Tabla 4 más abajo.

5

TABLA 4

10

15

Nombre INCI	Nombre comercial	Porcentaje de peso
Agua desionizada	Agua purificada	77%
Glicol de pentileno	HYDROLITE 5	5%
Resorcinol de hexilo	SYNOVEA HR	1%
Oleosoma	NATRULON OSF oleosomas	10%
C12-15 Alquil benzoato	FINSOLV TN	4%
Amonio acriloldimetil- taurato/VP Copolímero	ARISTOFLEX AVC	2%
Chysanthemum Parthenium (Marticaria) hoja/flor/zumo raíz	Extracto de <i>Tanacetum parthenium</i>	

20

FINSOLV TN está disponible en Finetex, Inc. de Elmwood Park, NJ.
 HYDROLITE 5 está disponible en Symrise de Teterboro, NJ.
 SYNOVEA HR está disponible en Sytheon de Lincoln Park, NJ.
 ARITOFLEX AVC está disponible en Clariant de Frankfurt, Alemania
 NATRULON OSF oleosomas está disponible en Lonza de Allendale, NJ.

25

30

La composición se preparó mediante el siguiente método. Synovea HR se pesó y disolvió en HYDROLITE 5 y se añadió agua desionizada para formar la Fase A. Oleosomas y Finsolv TN se mezclaron para formar la Fase B. La Fase B se añadió a la Fase A lentamente bajo mezcla continua. La mezcla continuó durante 15 minutos hasta que se formó una emulsión uniforme. Se añadió ARISTOFLEX a la emulsión bajo mezcla continua a alta velocidad para obtener una formulación gruesa, lisa y homogénea.

35

Ejemplo V

Se realizó un ENSAYO IL-1 α en una pluralidad de agentes para investigar la liberación del mediador pro-inflamatorio, citoquina IL-1 α , en células epiteliales humanas.

40

45

El ENSAYO IL-1 α se realizó de la siguiente manera. Se obtuvieron células KB de ATCC (ATCC#CCL-17, Manassas, VA) y se emplataron en placas tratadas para cultivo de tejidos con 96 pocillos en una densidad de 5000 células/pocillo en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con 10% de suero fetal bovino (Invitrogen Corp. San Diego, CA). Después de 48 horas, las células se trataron con los agentes descritos más abajo en las concentraciones indicadas durante 24 horas, después de lo cual los sobrenadantes se recogieron y analizaron para liberación de citoquina IL-1 α usando kits comercialmente disponibles (Millipore Corp., Billerica, MA). Los resultados se muestran abajo en la Tabla 5.

TABLA 5

50

55

60

Ejemplo	Tratamiento (Dosis en $\mu\text{g/mL}$)	Media de liberación de IL-1 α (pg/mL)
Ejemplo Comparativo, Comp. 1	Sin tratar	0,72
Ejemplo Comparativo, Comp. 2	4-Hexilresorcinol (20 $\mu\text{g/mL}$)	21,34
Ejemplo Comparativo, Comp. 3	Tetrahidrocurcuminoides (20 $\mu\text{g/mL}$)	2,51

65

Los resultados sugieren que los inhibidores de NF-kB, como 4-hexilresorcinol y tetrahidrocurcuminoides, mientras son capaces de inhibir NF-kB, pueden aumentar la liberación de citoquina IL-1 α .

Ejemplo VI

Se realizaron más ENSAYOS IL-1 α como se ha descrito en el Ejemplo 5. Para facilidad de comparación, los aumentos presentados en IL-1 α para 4-hexilresorcinol, floretina, y combinaciones de los mismos se normalizaron para 4-hexilresorcinol (20 μ g/mL, Ejemplo Comparativo 2). Los aumentos presentados en IL-1 α para tetrahidrocurcuminoides, matricaria y combinaciones de los mismos se normalizaron para tetrahidrocurcuminoides (20 μ g/mL, Ejemplo Comparativo 3). Los resultados se muestran abajo en la Tabla 6.

TABLA 6

Ejemplo	Tratamiento (Dosis en μ g/mL)	Aumento en IL-1 α sobre control no tratado (normalizado)	% Reducción en IL-1 α
Ejemplo Comparativo, Comp. 2	4-Hexilresorcinol (20 μ g/mL)	100	-
Ejemplo Comparativo, Comp. 4	Floretina (10 μ g/mL)	3,82	-
Ejemplo Comparativo, Comp. 5	Floretina (50 μ g/mL)	2,39	-
Ejemplo Comparativo, Comp. 6	Floretina (100 μ g/mL)	3,34	-
Ejemplo Inventivo Ej. 2	4-Hexilresorcinol (20 μ g/mL) + Floretina (10 μ g/mL)	55,51	44,49%
Ejemplo Inventivo Ej. 3	4-Hexilresorcinol (20 μ g/mL) + Floretina (50 μ g/mL)	10,13	89,87%
Ejemplo Inventivo Ej. 4	4-Hexilresorcinol (20 μ g/mL) + Floretina (100 μ g/mL)	17,01	82,98%
Ejemplo Comparativo, Comp. 3	Tetrahidrocurcuminoides (20 μ g/mL)	100	-
Ejemplo Comparativo, Comp. 7	Matricaria (50 μ g/mL)	49,35	-
Ejemplo Comparativo, Comp. 8	Matricaria (1000 μ g/mL)	43,42	-
Ejemplo Inventivo Ej. 5	Tetrahidrocurcuminoides (20 μ g/mL) + Matricaria (50 μ g/mL)	42,09	57,91
Ejemplo Inventivo Ej. 6	Tetrahidrocurcuminoides (20 μ g/mL) + Matricaria (100 μ g/mL)	62,39	37,61

Los resultados muestran que mientras los inhibidores de NF-kB pueden inducir la producción de citoquina IL-1 α , esto puede invertirse al combinar el inhibidor de NF-kB con un compuesto antiinflamatorio que tenga un IC50 de aproximadamente 70 μ g/ml o menos (por ejemplo, matricaria o floretina).

Ejemplo VII

Se realizaron más ENSAYOS IL-1 α como el descrito en el Ejemplo 5. Para facilidad de comparación, los aumentos presentados en IL-1 α se normalizaron para 4-hexilresorcinol (20 μ g/mL, Ejemplo Comparativo 2).

TABLA 7

	Ejemplo	Tratamiento (Dosis en $\mu\text{g}/\text{mL}$)	Aumento en IL-1α sobre control no tratado (normalizado)	% Reducción en IL-1α
5				
10	Ejemplo Comparativo, Comp. 2	4-Hexilresorcinol (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	100	-
15	Ejemplo Comparativo, Comp. 9	Soja (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	2,62	-
20	Ejemplo Comparativo, Comp. 10	Soja (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	2,59	-
25	Ejemplo Comparativo, Comp. 11	Soja (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	4,61	-
30	Ejemplo Comparativo, Comp. 12	4-Hexilresorcinol (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) + Soja (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	81,84	18,16%
35	Ejemplo Comparativo, Comp. 13	4-Hexilresorcinol (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) + Soja (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	65,35	34,65%
40	Ejemplo Comparativo, Comp. 14	4-Hexilresorcinol (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) + Soja (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	82,55	17,45%
45	Ejemplo Comparativo, Comp. 15	Madecassoside (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	43,02	
50	Ejemplo Comparativo, Comp. 16	Madecassoside (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	41,59	
55	Ejemplo Comparativo, Comp. 17	Madecassoside (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	44,24	
60	Ejemplo Comparativo, Comp. 18	4-Hexilresorcinol (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) + Madecassoside (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	149,68	-48,68%
65	Ejemplo Comparativo, Comp. 19	4-Hexilresorcinol (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) + Madecassoside (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	119,12	-19,11%
	Ejemplo Comparativo, Comp. 20	4-Hexilresorcinol (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) + Madecassoside (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	71,38	28,62%
	Ejemplo Comparativo, Comp. 21	Bugrane P (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	41,90	
	Ejemplo Comparativo, Comp. 22	Bugrane P (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	46,73	
	Ejemplo Comparativo, Comp. 23	Bugrane P (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	54,45	
	Ejemplo Comparativo, Comp. 24	4-Hexilresorcinol (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) + Bugrane P (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	83,04	16,96%
	Ejemplo Comparativo, Comp. 25	4-Hexilresorcinol (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) + Bugrane P (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	89,34	10,66%

Estos resultados muestran que las combinaciones de NF-kB con un compuesto antiinflamatorio que tiene un IC50 por encima de aproximadamente 70 µg/ml puede no proporcionar una reducción tan marcada en la producción de citoquina IL-1α como las combinaciones de inhibidor de NF-kB con un compuesto antiinflamatorio que tenga un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos. Los datos anteriores indican que las combinaciones de NF-kB con un compuesto antiinflamatorio que tenga un IC50 superior a aproximadamente 70 µg/ml proporcionó una reducción inferior al 35% en la producción de citoquina IL-1α.

Debería señalarse que en los Ejemplos Comparativos 9-14 la soja no se disolvió en el medio del test y en su lugar se dispersó.

Ejemplo VIII

Se realizó un ENSAYO IL-8 en una serie de composiciones usando el método descrito en el Ejemplo 5, excepto que la citoquina analizada fue IL-8. Se calculó la reducción porcentual en IL-8 para cda muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 8. Para las muestras que contenían una combinación de un inhibidor de NF-kB y un compuesto antiinflamatorio, se presenta la reducción porcentual en IL-8 en relación con la reducción porcentual en IL-8 para la dosis correspondiente de compuesto antiinflamatorio.

TABLA 8

Ejemplo	Tratamiento (Dosis en µg/mL)	Media de liberación de IL-8 (pg/mL)	Reducción porcentual en IL-8 (sobre la dosis correspondiente del agente antiinflamatorio NO NFkB)
Ejemplo Comparativo, Ej. 26	Sin tratar	46,05	-
Ejemplo Comparativo, Ej. 27	4-Hexilresorcinol (20µg/mL)	14,58	-
Ejemplo Comparativo, Ej. 28	Matricaria (20µg/mL)	52,94	-
Ejemplo Comparativo, Ej. 29	Matricaria (50µg/mL)	85,48	-
Ejemplo Comparativo, Ej. 30	Matricaria (100µg/mL)	110,10	-
Ejemplo Inventivo Ej. 7	4-Hexilresorcinol (20µg/mL)+ Matricaria (20µg/mL)	7,11	85,56%
Ejemplo Inventivo Ej. 8	4-Hexilresorcinol (20µg/mL)+ Matricaria (50µg/mL)	14,58	82,94%
Ejemplo Inventivo Ej. 9	4-Hexilresorcinol (20µg/mL)+ Matricaria (100µg/mL)	8,79	92,02%
Ejemplo Comparativo, Ej. 31	Fitoterra (10µg/mL)	157,32	-
Ejemplo Comparativo, Ej. 32	Fitoterra (50µg/mL)	211,33	-
Ejemplo Comparativo, Ej. 33	Fitoterra (100µg/mL)	183,02	-
Ejemplo Inventivo Ej. 10	4-Hexilresorcinol (20µg/mL)+ Fitoterra (10µg/mL)	7,36	95,32%
Ejemplo Inventivo Ej. 11	4-Hexilresorcinol (20µg/mL)+ Fitoterra (50µg/mL)	8,84	95,82%
Ejemplo Inventivo Ej. 12	4-Hexilresorcinol (20µg/mL)+ Fitoterra (100µg/mL)	5,25	97,13%

Los resultados muestran que las combinaciones de inhibidores de NF-kB y compuestos antiinflamatorios que tienen un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos redujeron dramáticamente la expresión de IL-8, en comparación con la actuación de cualquier compuesto solo.

Ejemplo IX

Se realizó otro ENSAYO IL-8 como el descrito en el Ejemplo 8, excepto que la proporción de inhibidor de NF-kB con compuesto antiinflamatorio que tenía un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos varió. Los resultados se muestran más abajo en la Tabla 9.

TABLA 9

Ejemplo	Tratamiento (Dosis en µg/mL)	Media de liberación de IL-8 (pg/mL)	Reducción porcentual en IL-8 (sobre la dosis correspondiente del agente antiinflamatorio)
Ejemplo Comparativo, Ej. 34	Sin tratar	84,46	-
Ejemplo Comparativo, Ej. 35	4-Hexilresorcinol (10µg/mL)	73,23	-
Ejemplo Comparativo, Ej. 36	4-Hexilresorcinol (20µg/mL)	27,05	-
Ejemplo Comparativo, Ej. 37	Fitoterra (2µg/mL)	275,31	-
Ejemplo Comparativo, Ej. 38	Fitoterra (20µg/mL)	403,49	-
Ejemplo Comparativo, Ej. 39	Fitoterra (100µg/mL)	479,59	-
Ejemplo Inventivo Ej. 13	4-Hexilresorcinol (20µg/mL) + Fitoterra (2µg/mL)	18,00	93,46%
Ejemplo Inventivo Ej. 14	4-Hexilresorcinol (20µg/mL) + Fitoterra (20µg/mL)	29,16	92,78%
Ejemplo Inventivo Ej. 15	4-Hexilresorcinol (20µg/mL) + Fitoterra (100µg/mL)	36,84	92,32%

Estos resultados sugieren que la mejora marcada en la actuación de las combinaciones de inhibidores de NF-kB y compuestos antiinflamatorios que tienen un IC50 de aproximadamente 70 µg/ml o menos puede observarse en una amplia variedad de proporciones de peso (las proporciones de peso fueron 10:1, 1:1 y 1:10 para los Ejemplos Inventivos 13, 14 y 15, respectivamente).

En general, las mezclas antiinflamatorias de la presente invención proporcionan una reducción de ambas citoquinas inflamatorias IL-1 e IL-8, y también proporcionan generalmente una inhibición de NF-kB.

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende:

5 un inhibidor de NF-kB seleccionado del grupo consistente en resorcinoles sustituidos, donde el resorcinol sustituido es 4-hexilresorcinol o 4-octilresorcinol; y
un extracto seleccionado del grupo consistente en extracto de corteza de *Phellodendron amurense* (PCE), matricaria (*Tanacetum parthenium*), ginko (*Ginko Biloba*), cotinus (*Cotinus coggygria*), baya goji (*Lycium barbarum*), extracto de cardo mariano (*Silybum marianum*), aceite de amaranto (*Amaranthus cruentus*), granada (*Punica granatum*), yerba mate (extracto de hoja de *Ilex paraguariensis*), extracto de flor de lirio blanco (*Lilium Candidum*), extracto de hoja de olivo (*Olea europea*), floretina (extracto de manzana) y combinaciones de los mismos.

15 2. La composición de la reivindicación 1, donde el extracto se selecciona del grupo consistente en matricaria (*Tanacetum parthenium*), baya goji (*Lycium barbarum*), extracto de cardo mariano (*Silybum marianum*), aceite de amaranto (*Amaranthus cruentus*), granada (*Punica granatum*), yerba mate (extracto de hoja de *Ilex paraguariensis*), extracto de flor de lirio blanco (*Lilium Candidum*), extracto de hoja de olivo (*Olea europea*), floretina (extracto de manzana) y combinaciones de los mismos.

3. La composición de la reivindicación 1, donde el resorcinol sustituido es 4-hexilresorcinol.

20 4. La composición de la reivindicación 1, donde el inhibidor de NF-kB y el extracto están presente en una proporción de peso de 1:10 a 10:1.

25

30

35

40

45

50

55

60

65