(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 689 715**

(51) Int. CI.:

A61K 8/9789 (2007.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61Q 19/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 36/487 (2006.01)
A61K 8/368 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2008 PCT/US2008/005460**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2008 WO08140673**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2008 E 08754134 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2144590**

(54) Título: **Composiciones para tratamiento de la piel y métodos**

(30) Prioridad:

14.05.2007 US 803188
26.11.2007 US 986719

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2018

(73) Titular/es:

SYTHEON LTD. (100.0%)
15 Sherbrooke Drive
Lincoln Park, NJ 07035, US

(72) Inventor/es:

CHAUDHURI, RATAN, K.

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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 para tratamiento de la piel y métodos

Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevas composiciones y métodos para tratamiento de la piel en donde se reducen la irritación cutánea y/o la sensibilidad al sol resultantes de la presencia de ácidos dermatológicos, en especial alfa- y/o beta-hidroxiácidos, ácidos retinoicos y similares.

Antecedentes de la invención

Los ácidos dermatológicos son ácidos carboxílicos que se incorporan en diversas composiciones y productos terapéuticos y no terapéuticos para tratamiento de la piel con el fin de eliminar de manera agresiva o pasiva células cutáneas y/o limpiar los poros de la piel y/o con el fin de tratar diversas afecciones dermatológicas tales como acné y similares.

Entre las composiciones y productos más agresivos que contienen ácidos dermatológicos se cuentan los denominados "exfoliantes químicos", que generalmente se caracterizan por comprender un ácido dermatológico fuerte en concentraciones relativamente elevadas y un vehículo adecuado. Los exfoliantes químicos terapéuticos son los más agresivos, y requieren una aplicación médica profesional. Estas composiciones presentan una penetración relativamente profunda en la piel, provocando vacuolización y/o disociación de capas cutáneas en las profundidades de la piel, con lo que se pueden eliminar las capas disociadas para dejar al descubierto una capa de piel mucho más joven y nueva. Los exfoliantes químicos menos agresivos también están formulados para ser aplicados por personal capacitado en salones, *spas* y similares, así como para tratamientos en el propio domicilio, en especial los del tipo de "hágalo usted mismo", en los que solo se eliminan las capas superiores de la piel. Los ácidos dermatológicos especialmente adecuados y comúnmente empleados en exfoliantes químicos incluyen diversos hidroxiácidos, entre ellos, en particular, alfa- y beta-hidroxiácidos tales como ácido láctico, ácido glicólico, ácido salicílico; ácidos retinoicos; ácido tricloroacético y similares, así como combinaciones de los mismos, especialmente el exfoliante de Jessner, que comprende una combinación de ácidos salicílico y láctico. Como se ha señalado, la elección del ácido dependerá de su fuerza y de la exfoliación química deseada, así como de la experiencia y capacitación de la persona que administra el exfoliante. Por ejemplo, con los alfa-hidroxiácidos más débiles el ácido estará presente a un nivel de 20-70%, aplicándose el exfoliante químico durante 15 a 20 minutos antes de ser neutralizado y después eliminado por lavado. Los exfoliantes químicos con ácidos más fuertes presentarán concentraciones más bajas, por ejemplo 20-35% en el caso del ácido tricloroacético, y se aplicarán durante períodos de tiempo más cortos, del orden de algunos minutos, antes de ser neutralizados y eliminados.

Los ácidos dermatológicos, incluidos los mencionados más arriba, se encuentran también en diversas composiciones y productos terapéuticos, de dispensación con receta y de venta libre, para tratamiento de afecciones cutáneas adversas que incluyen, por ejemplo, acné, cloasma, psoriasis, callos, cornificaciones, queratosis y verrugas, especialmente acné. Dependiendo de la gravedad de la afección dermatológica se pueden emplear ácidos dermatológicos más o menos agresivos y/o concentraciones mayores o menores de los mismos. En este caso, el objetivo consiste en eliminar las capas superiores de la piel, especialmente aquellas en las que se dan las afecciones cutáneas adversas que requieren tratamiento, o bien se ven afectadas por estas, así como en abrir poros y folículos que están obstruidos o bloqueados, es decir, desincrustar o deshacer espinillas, y/o mantener limpios los poros y folículos que aún no se han obstruido o bloqueado. Típicamente, las composiciones más agresivas requieren una receta y/o bien pueden ser aplicadas profesionalmente, por ejemplo, por un dermatólogo; mientras que las composiciones menos agresivas o más suaves se venden sin receta para uso personal. La aplicación se realiza por regla general diariamente, o incluso varias veces al día, mientras persista la afección. Como se ha indicado más arriba, muchos de los ácidos dermatológicos que se pueden emplear en exfoliantes químicos, si no todos, también son adecuados para el uso en el tratamiento del acné y otras afecciones cutáneas adversas. Son particularmente beneficiosos los ácidos azelaico, salicílico y glicólico, así como los retinoides, entre ellos especialmente adapaleno, tretinoína, isotretinoína y tazaroteno.

También se emplean ácidos dermatológicos más débiles, y concentraciones más bajas de los ácidos dermatológicos más agresivos o moderadamente agresivos, en calidad de constituyentes de diversas composiciones y productos cosméticos, en particular aquellos productos que afirman reducir las arrugas o los signos del envejecimiento y mejorar el aspecto y sensación generales de la piel, entre ellos limpiadores y enjuagues para la piel; cremas, lociones y polvos para el cuidado de la piel; maquillajes faciales, incluidas bases y sustratos, coloretes, carmines y similares; champús y otros productos para el cuidado del cabello que también están destinados a ser aplicados o hechos penetrar en el cuero cabelludo; y similares. El uso diario o repetitivo de estas composiciones ayuda a la exfoliación y descamación de células cutáneas muertas, un proceso natural que se hace más lento con la edad, así como a la limpieza de poros y folículos, evitando con ello la formación de espinillas y otras afecciones cutáneas adversas.

Aunque estos ácidos dermatológicos presentan muchas cualidades benéficas, como se ha mencionado más arriba, no carecen de consecuencias adversas. Por ejemplo, se ha demostrado que el ácido salicílico, también denominado

ácido 2-hidroxibenzoico, un aditivo clave en muchos productos para el cuidado de la piel, es extremadamente eficaz en el tratamiento del acné y otras enfermedades y afecciones cutáneas adversas. Sin embargo, a pesar de su seguridad como conservante alimentario en bajas concentraciones, para las personas con sensibilidad al salicilato incluso pequeñas dosis pueden ser extremadamente perjudiciales. Además, se ha asociado el uso de soluciones concentradas de ácido salicílico con la aparición de hiperpigmentación en piel no tratada con anterioridad, en particular en personas con tipos de piel más oscuros (fototipos Fitzpatrick IV, V, VI), así como con la ausencia o insuficiencia de uso de filtros solares de amplio espectro. Además, el ácido salicílico tiende a ser algo resecante e irritante y, a menudo, puede provocar una exfoliación excesiva, lo que hace que los afectados utilicen los productos con menor frecuencia y en menor cantidad de lo que sería necesario para obtener un beneficio óptimo.

En términos generales, los hidroxiácidos, en especial los alfa-hidroxiácidos y los beta-hidroxiácidos, están asociados con diversos efectos fisiológicos en la piel, entre ellos la escisión de las uniones intercelulares o la disgregación de la sustancia a modo de pegamento que se adhiere a las células cutáneas muertas, la eliminación de impurezas y restos celulares acumulados en la superficie de la piel, el favorecimiento de la producción de colágeno, una disminución en la aparición de manchas de edad y una acción hidratante. A pesar de estos beneficios, los hidroxiácidos también están asociados con irritación cutánea, inflamación, enrojecimiento y descamación, cuya gravedad, en parte, depende del pH y de la concentración del ácido utilizado. En concentraciones elevadas, especialmente en exfoliantes químicos profesionales, presentan efectos secundarios más graves, entre ellos vacuolización, ardor, dolor y coloración de la piel. Además, un estudio patrocinado por la industria ha encontrado ahora que el uso de hidroxiácidos está asociado con una fotosensibilidad solar acrecentada.

Estas consecuencias adversas no se limitan a los hidroxiácidos. Por ejemplo, el ácido retinoico (Retin A), otro ingrediente común de composiciones para tratamiento de la piel, se utiliza ampliamente para tratar el acné. El ácido retinoico afecta a la función celular y produce una distensión de las células de la superficie de la piel. Sin embargo, existen serias sospechas acerca la posibilidad de que los tratamientos con ácido retinoico tengan un papel en el desarrollo de cánceres de piel. En un modelo experimental, la aplicación tópica de ácido retinoico aumentó la fotocarcinogénesis al reducir el período de latencia, incrementar el número total de tumores y acortar el tiempo de supervivencia (Halliday, G. M. *et al.*, Topical retinoic acid enhances, and a dark tan protects, from sub-dermal solar-simulated photocarcinogenesis (El ácido retinoico tópico intensifica la fotocarcinogénesis subdérmica solar simulada, y el bronceado oscuro protege de la misma) 114 J. Invest. Dermatol. 923 (2000).

Aunque existen alternativas a los ácidos dermatológicos, tampoco están libres de inconvenientes. Por ejemplo, a menudo se utilizan exfoliantes con fenol (fenol y aceite de crotón) para crear un exfoliante químico, y representan una de las formas más agresivas de exfoliantes químicos. De hecho, los exfoliantes con fenol son tan agresivos que se precisa sedación, o incluso la aplicación directa de anestesia general, debido al dolor asociado con este tratamiento. Además, la recuperación de las lesiones cutáneas debidas a los exfoliantes con fenol es lenta, requiriendo a veces varios meses para sanar, y existe una evidencia cada vez mayor de afecciones cardíacas adversas y lesiones nerviosas asociadas con la exposición al fenol.

El documento US2005048008 describe el bakuchiol como agente antiinflamatorio e ingrediente activo en el tratamiento de enfermedades y afecciones cutáneas en las que median COX y LOX, en particular hiperpigmentación cutánea, manchas de edad, acné y similares.

Análogamente, se pueden emplear diversos antibióticos para tratar el acné; sin embargo, el tratamiento con antibióticos es indiscriminado y son atacadas tanto las bacterias benéficas como las que causan el acné. Además, el uso prolongado de antibióticos puede conducir a resistencia a esos antibióticos y/o reducir la resistencia del organismo al ataque por bacterias patógenas que, de no ser así, serían contenidas por bacterias benéficas. Del mismo modo, también es posible la terapia hormonal, pero la administración prolongada de hormonas también puede acarrear distintas consecuencias adversas.

Por lo tanto, existe una necesidad continua de tratamientos cutáneos y productos cosméticos en los que estén reducidas, si no eliminadas, las reacciones cutáneas adversas y la sensibilidad UV intensificada originadas por ácidos dermatológicos presentes en tales tratamientos y productos.

Análogamente, existe una necesidad continua de tratamientos cutáneos y productos cosméticos en los que se pueda reducir la presencia o la cantidad de ácidos dermatológicos con un efecto mínimo o despreciable sobre las prestaciones de los ácidos en cuanto a lograr el propósito para el cual están presentes en dichos tratamientos y productos.

Por lo tanto, se proporcionan ahora, de acuerdo con la práctica de la presente invención, composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos que presentan reducidas reacciones cutáneas adversas y/o sensibilidad UV, típicamente asociadas con el uso de ácidos dermatológicos. Además, se proporcionan composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos en los cuales se mejoran sinérgicamente las prestaciones del ácido dermatológico. Por último, se proporcionan composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos en los que se mejora el aspecto general de la piel en comparación con el uso de productos tradicionales que contienen los mismos ácidos dermatológicos.

Compendio

Según la presente invención se proporcionan composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos que comprenden a) ácido salicílico; b) bakuchiol y (c) un vehículo dermatológicamente aceptable, en donde el bakuchiol (b) está (i) presente como un material purificado o aislado que tiene una pureza de al menos 60% peso/peso (p/p) o como un extracto vegetal purificado que contiene de 1 a aproximadamente 70% en peso o más de bakuchiol basado en el peso total del extracto, y (ii) contiene generalmente menos de 0,1% en peso de furocumarinas, y en donde la cantidad de bakuchiol presente en la composición es al menos su concentración inhibitoria media (CIM) sobre *Propionibacterium acne* y la cantidad de ácido salicílico presente en la composición es al menos el doble de su cantidad CIM. En una realización preferida, el bakuchinol está exento o sustancialmente exento de cumarinas, especialmente furocumarinas tales como psoraleno e isopsoraleno, y otros compuestos similares. Según la presente invención, el bakuchinol está presente en una cantidad que es eficaz para reducir los efectos cutáneos adversos, muy particularmente irritación, inflamación y/o enrojecimiento de la piel y/o sensibilidad cutánea a la luz UV, resultantes del uso de uno o varios ácidos dermatológicos. El último componente requerido de las composiciones y productos de la invención es un vehículo dermatológicamente aceptable que es adecuado para el uso final específico de las composiciones y productos de la invención y sustancialmente no reacciona con ninguno de los dos componentes activos antes mencionados.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones terapéuticas para el tratamiento de acné, rosácea y otros trastornos cutáneos, así como a métodos para el tratamiento de los mismos. Específicamente, se proporcionan tratamientos contra el acné que comprenden un nivel de moderado a alto de ácido salicílico y un bakuchinol, junto con un vehículo adecuado para aplicar las sustancias activas a la piel afectada por el acné, así como un método para tratar dicha piel afectada, comprendiendo dicho método la aplicación repetida de la composición terapéutica a la piel afectada.

En otro aspecto de la presente invención se proporcionan exfoliantes químicos para aplicaciones profesionales y no profesionales y/o autoadministrables, con el objeto de eliminar de manera agresiva y a corto plazo la capa o capas superiores de la piel. Los exfoliantes químicos variarán en la cantidad de sustancias activas, en especial el ácido, dependiendo de la capacitación de la persona que los aplica. En lo que sigue se describe también un método para realizar una exfoliación química, comprendiendo dicho método aplicar la composición a la piel que ha de ser exfoliada, permitir que la misma permanezca sobre la piel durante un período de tiempo suficiente para provocar que la capa o capas superiores de la piel tratada se disocien, mediante vacuolización, exfoliación o descamación, de las capas cutáneas subyacentes, y después eliminar por lavado el tratamiento. Dependiendo de la agresividad de la exfoliación química, puede resultar eliminado todo o esencialmente todo el estrato córneo y, en casos extremos, también se pueden eliminar capas dentro del estrato lúcido.

Por último, en otro aspecto más de la presente invención se proporcionan composiciones cosméticas y productos para mejorar el aspecto general de la piel y el tono de la piel, comprendiendo dichas composiciones niveles menores de ácido salicílico y/o la presencia de ácidos salicílicos débiles de manera que la exfoliación/descamación de las capas superiores de la piel muerta resulta intensificada con la eliminación del producto cosmético. Dado que estos productos están destinados para el uso diario, son mucho menos agresivos que los exfoliantes químicos y simplemente intensifican el proceso natural de exfoliación/descamación del individuo, y su efecto se limita a las capas superiores del estrato córneo. Los productos cosméticos incluyen, pero sin estar limitados a estos, limpiadores y enjuagues para la piel; cremas, lociones y polvos para el cuidado de la piel; maquillajes faciales, incluidas bases, sustratos y coloretes; champús y otros productos para el cuidado del cabello que también están destinados a ser aplicados o hechos penetrar en el cuero cabelludo; y similares. En lo que sigue, la presente invención también proporciona un método para mejorar el aspecto de la piel y/o el tono la piel mediante la aplicación diaria, o con otra periodicidad repetitiva, de un producto para el cuidado de la piel u otro producto cosmético que contiene bajos niveles de las dos sustancias activas.

De la lectura de la presente descripción resultarán evidentes para los expertos en la técnica estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención.

Descripción de la invención

En la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, la expresión "sustancialmente libre de", cuando se usa junto con o en relación con meroterpenos, significa que el compuesto o componente mencionado, en caso de estar presente, lo está a un nivel insignificante, generalmente inferior a 0,1% en peso basado en el peso del meroterpeno. De manera similar, en la presente memoria la expresión "dermatológicamente aceptable" significa que las composiciones o sus componentes así descritos son adecuados para el uso en contacto con la piel humana sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares.

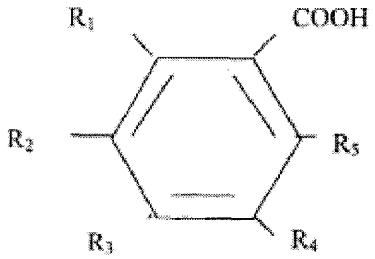
Ácidos Dermatológicos

El primero de los dos ingredientes críticos de las composiciones y productos de la presente invención es un ácido dermatológico. Los ácidos dermatológicos se caracterizan por ser aquellos ácidos carboxílicos, obtenidos naturalmente o producidos sintéticamente, que provocan o intensifican la exfoliación/descamación de células

cutáneas de la epidermis y/o la eliminación de espinillas y otros restos de la superficie cutánea, poros y folículos. El alcance de la exfoliación o la profundidad de la exfoliación/descamación y el grado de la limpieza cutánea dependen de la concentración y la fuerza del ácido dermatológico en las composiciones y productos destinados a aplicarse en la piel y de la cuantía de aplicación de los mismos, tanto en términos de cantidad aplicada como de frecuencia de aplicación.

Los ácidos grasos dermatológicos incluyen los ácidos grasos que tienen uno o varios grupos carboxilo (COOH), en particular al menos un grupo carboxilo terminal, y de 6 a 20 átomos de carbono, incluidos los del grupo carboxilo. Los análogos incluyen los ésteres de alquilo inferior de los mismos, por ejemplo, los ésteres de alquilo C_1 a C_4, en especial los ésteres etílicos. Los ácidos grasos dermatológicos incluyen ácido azelaico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido linoleico, ácido alfa-linoleico, ácido oleico, ácido araquidónico y similares.

Los ácidos bencílicos tienen generalmente la fórmula (I):



en donde R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en H, OH, F, I, Br, Cl, SH, NH_2, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, OR, COR, COOR, $CONR_2$ y SO_3R, en donde R se selecciona, de manera independiente, de H, grupos alquilo C_{1-4} y alcoxilo C_{1-4}. Los compuestos de esta fórmula incluyen ácido benzoico, ácido 3-hidroxibenzoico y ácido salicílico.

Los retinoides son compuestos que están químicamente relacionados con la vitamina A y generalmente incluyen un grupo cíclico que tiene una cadena lateral poliénica (que típicamente tiene dobles enlaces conjugados) con un grupo terminal polar. Los retinoides incluyen retinoides de primera generación tales como retinol, tretinoína e isotretinoína; retinoides de segunda generación tales como etretinato y acitretina; y retinoides de tercera generación tales como tazaroteno, adapaleno y bexaroteno. Los retinoides útiles incluyen adapaleno, tretinoína, isotretinoína y tazaroteno.

Los ácidos de azúcar incluyen los ácidos glicéricos (ácidos basados en glicerol), ácido ascórbico y ácido glucurónico.

Los hidroxiácidos son ácidos carboxílicos alifáticos, cíclicos, heterocíclicos y aromáticos que tienen al menos un grupo hidroxilo además del grupo o grupos carboxílicos. Los hidroxiácidos más comunes son los alfa- y beta-hidroxiácidos, es decir, aquellos hidroxiácidos en donde el grupo hidroxilo está sobre el átomo de carbono siguiente al átomo de carbono carboxílico o separado por uno del mismo, respectivamente. Los hidroxiácidos pueden tener un único grupo hidroxilo o una pluralidad de ellos, así como un único grupo carboxilo o una pluralidad de ellos. Además, pueden utilizarse solos o en combinación con otros hidroxiácidos o derivados de los mismos, especialmente los ésteres simples (en especial los ésteres de alquilo C_{1-4}) y sales de amonio de los mismos. Los hidroxiácidos incluyen, pero sin estar limitados a estos: ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido glucónico, ácido glicólico + glicolato de amonio, ácido alfa-hidroxietanoico + alfa-hidroxietanoato de amonio, ácido alfa-hidroxioctanoico, ácido alfa-hidroxicaprílico, ácido hidroxicaprílico, ácido de frutas mixtas, ácido de frutas triple, tri-alfa-hidroxiácidos de frutas, extracto de caña de azúcar, complejo de alfa-hidroxi y botánico, L-alfa-hidroxiácido, ácido salicílico, ácido beta-hidroxibutanoico, ácido trópico y ácido tretocánico.

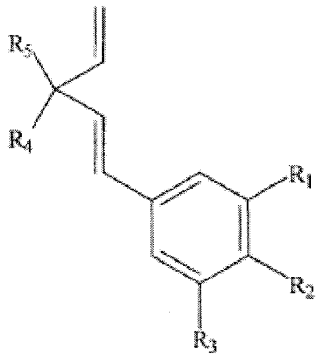
Otros ácidos dermatológicos incluyen, por ejemplo, el ácido tricloroacético, los cetoácidos tales como ácido pirúvico y piruvato de etilo, y similares.

El ácido salicílico se utiliza típicamente en la cantidad empleada con anterioridad, aunque, como se señala más adelante, se ha encontrado ahora que a menudo se manifiesta una sinergia entre el ácido dermatológico y el bakuchinol, de manera que se pueden emplear cantidades menores del ácido para el mismo resultado. En términos generales, los ácidos se emplearán en una cantidad desde 10 por ciento o menos a aproximadamente 70 por ciento, o ligeramente más. Lo más típicamente, los productos sin receta vendidos para uso del consumidor contendrán alrededor de 10 por ciento o menos. La concentración de ácido en productos utilizados en *spas*, salones y similares por cosmetólogos capacitados puede situarse entre 20 y 30 por ciento, mientras que en los utilizados por médicos puede variar de 50 a 70 por ciento.

Meroterpeno

El segundo componente crítico de las composiciones para tratamiento de la piel de la presente invención es el meroterpeno bakuchinol. Los meroterpenos son terpenos que tienen un anillo aromático y generalmente presentan la

siguiente estructura química (I):



en donde R_1, R_2 y R_3 se seleccionan cada uno, de manera independiente, del grupo consistente en H, OH, OR_6 o CH_2R_6, donde R_6 es alquilo C_1 a C_8 lineal o ramificado; y R_4 y R_5 son cada uno, de manera independiente, un grupo alquilo o alquenilo C_1 a C_{20} lineal o ramificado. Los meroterpenos incluyen el bakuchiol, en donde $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = OH$, $R_4 = CH_3$; $R_5 = CH_2CH_2CH=C(CH_3)_2$ y la corilifolina, en donde $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = OH$, $R_4 = R_5 = CH_3$.

Los meroterpenos se derivan típicamente de plantas y extractos vegetales, aunque también se han obtenido de hongos y se han producido sintéticamente. Sin embargo, las plantas y los extractos vegetales siguen siendo la fuente más común de estos compuestos, siendo *Psoralea coryfolia*, *Psoralea grandulosa* y *Otholobium pubescens* (Fabaceae) las más comunes de estas fuentes vegetales. En la práctica de la presente invención, el bakuchinol se puede añadir como un material aislado o purificado con al menos 60% p/p de pureza, preferiblemente con al menos 95% p/p de pureza, o bien se puede añadir en forma de un extracto vegetal purificado que contiene de 1 a 70% en peso o más de meroterpeno, basado en el peso total del extracto. En la presente memoria, las expresiones "extracto vegetal purificado" y "extracto purificado" significan que los extractos se han purificado para eliminar cumarinas y otros componentes perjudiciales, como se expone más adelante, sin un aislamiento y recuperación específicos del meroterpeno específico, y/o se combinan múltiples fracciones o bien el tiempo de recogida y las temperaturas para una fracción dada son mayores que los que se usarían para aislar un meroterpeno específico. El meroterpeno debe estar exento o sustancialmente exento de cumarinas, especialmente furocumarinas tales como psoraleno e isopsoraleno, y otros compuestos similares que son sensibilizantes cutáneos y/o intensifican el efecto perjudicial de la exposición UV. Dado que tales materiales también se encuentran en las mismas plantas y extractos, típicamente están presentes en meroterpenos y extractos de meroterpeno de calidad comercial. Por ejemplo, los psoralenos e isopsoralenos constituyen típicamente de 0,1 a 2% del peso seco de los materiales originales de la planta y semilla, y de aproximadamente 1,0 a 20% en peso de sus extractos brutos en disolventes orgánicos tales como etanol.

El meroterpeno preferido para uso en la práctica de la presente invención es el bakuchiol. El bakuchiol es un material bioactivo conocido y que se ha empleado como agente antitumoral, agente antimicrobiano, agente antiinflamatorio, agente blanqueante de la piel, etc. En combinación con piridinaldehído, también se ha usado en el tratamiento de granos, acné, puntos negros, herpes y otros trastornos cutáneos. Sin embargo, su uso se ve limitado o al menos atenuado por la presencia de altos niveles de psoraleno y otras furocumarinas. Aunque el psoraleno es un potente agente bioactivo –se utiliza en combinación con UVA para el tratamiento de la psoriasis y el eczema–, aumenta en gran medida la sensibilidad cutánea a los efectos de la exposición UV, aumentando significativamente el riesgo de quemaduras solares. En consecuencia, el uso del bakuchiol y otros meroterpenos, en particular los derivados de fuentes vegetales, como tratamiento se ha limitado a las circunstancias en donde la exposición al sol no es motivo de preocupación o donde se toman precauciones para evitar la exposición al sol después del tratamiento.

Sin embargo, se han realizado desarrollos recientes en la producción y recuperación de meroterpenos que permiten preparar meroterpenos que están exentos o sustancialmente exentos de cumarinas, especialmente de furocumarinas tales como psoraleno e isopsoraleno. Por ejemplo, la publicación de patente india n.º 00570/KOL/2005 (presentada el 29 de junio de 2005 y publicada el 13 de enero de 2006) describe un método para purificar bakuchiol a partir del extracto de semillas de *Psoralea corylifolia*. El método implica la extracción del material vegetal (semillas pulverizadas) con un disolvente no polar tal como hexano o heptano. Después se trata la disolución de extracto con una solución alcalina tal como un carbonato, bicarbonato o hidróxido de metal alcalino para proporcionar un volumen de líquido en 3 capas, una capa orgánica, una capa de emulsión y una capa acuosa. Se lava con agua la capa orgánica y se diluye con HCl y se concentra para dar una masa viscosa. Al mismo tiempo, se disuelve la capa de emulsión en un disolvente polar tal como acetato de etilo y se separa para eliminar la capa acuosa así formada. Después se mezcla la masa viscosa antes mencionada con la disolución en acetato de etilo y se concentra para eliminar acetato de etilo y trazas del disolvente no polar. A continuación, se somete la masa concentrada a destilación a alto vacío, generalmente de 1 mm a 0,1 mm, a 139°C hasta 175°C. Se encuentra que la fracción recogida entre las temperaturas del baño de aceite de 190-270°C y el intervalo de temperatura del vapor de 140-180°C contiene bakuchiol puro, exento o sustancialmente exento de psoraleno e isopsoraleno, así como de otros constituyentes conocidos de tales extractos vegetales tales como bavaquicina, bavaquina, angelicina, isobavachalcona, bakuchcina y similares.

En Jia *et al.* - US 2006/0251749 se describe un método similar para preparar bakuchiol que está exento o sustancialmente exento de impurezas, en particular impurezas de furocumarina. Jia *et al.* describen un método en el cual se someten a una extracción los materiales de origen vegetal y después se someten las soluciones de extracto a hidrólisis con una solución básica tal como hidróxido de sodio acuoso. A continuación se purifica el producto resultante mediante cromatografía en columna, extracción seguida de cristalización, partición con disolvente, recristalización y combinaciones de lo anterior. Se dice que los extractos brutos purificados de esta manera están esencialmente exentos de furocumarinas tales como psoraleno e isopsoraleno.

Otras publicaciones o patentes que describen el aislamiento o síntesis de meroterpenos incluyen:

CN Backhouse, CL Delporte, RE Negrete, S Erazo, A Zuniga, A Pinto, BK Cassels, *J Ethnopharmacology*, 78(1):27-31, 2001.

H Haraguchi, J Inouye, Y Tamara, K Mizutani, *Planta Medica*, 66(6):569-571, 2000.

JM Krenisky, J Luo, MJ Reed, JR Carney, *Biol Pharm Bull*, 22(10):1137-1140, 1999.

H Katsura, R Tsukiyama, A Suzuki, M Kobayashi, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(11):3009-3013, 2001.

S Adhikari, R Joshi, BS Patro, TK Ghanty, GJ Chintalwar, A Sharma, S Chattopadhaya, T Mukherjee, *Chem Res Toxicol*, 16:1062-1069, 2003.

JB Perales, NF Makino, DL Van Vranken, *J Org Chem*, 67:6711-6717, 2002,

todos los cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Estos meroterpenos purificados, especialmente el bakuchiol purificado, se pueden obtener de Sytheon Ltd., de Lincoln Park, NJ, EE. UU., y de Unigen Pharmaceuticals, Inc. de Lacey, WA, EE. UU.

Se ha encontrado que la presencia del meroterpeno en las composiciones y productos de la presente invención reduce algunas de las consecuencias adversas y/o los efectos secundarios del ácido dermatológico. Específicamente, se encuentra que la presencia del meroterpeno reduce la gravedad y/o la duración de la manifestación de irritación cutánea, enrojecimiento e inflamación asociados con el uso de ácidos dermatológicos. Esto es particularmente notable con aquellas composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos en donde están presentes ácidos débiles o más débiles y/o concentraciones más bajas de tales ácidos, por ejemplo, productos cosméticos generales, tratamientos contra el acné y otros trastornos cutáneos y tratamientos sin receta, y en exfoliantes químicos de aplicación por el consumidor y cosmetólogos. Sin embargo, el efecto es menos notable en las composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos en donde se emplean ácidos más fuertes y/o concentraciones significativamente más altas. Por ejemplo, se nota poco efecto en la irritación cutánea, enrojecimiento y similares con los exfoliantes químicos más fuertes, de aplicación por profesionales, debido a la naturaleza misma de ese tipo de exfoliante cutáneo.

En cualquier caso, se ha encontrado que la presencia del meroterpeno presenta una ventaja secundaria, en concreto una disminución en la sensibilidad cutánea, o al menos en la manifestación de la sensibilidad cutánea a la luz UV, resultante del uso de ácidos dermatológicos. Específicamente, dado que los ácidos dermatológicos provocan la eliminación de capas de la piel, en especial las capas superiores de piel muerta que sirven, en parte, como barreras frente a la luz UV, la piel subyacente y recién expuesta es más sensible o bien recibe una dosis mayor de energía UV, dando como resultado un eritema intensificado y otras consecuencias adversas de la exposición, en especial la sobreexposición, a la luz UV. Se ha encontrado ahora que la presencia del meroterpeno contrarresta esa consecuencia, reduciendo el grado de eritema para una exposición dada y/o acortando el período de recuperación durante el cual desaparece el eritema. De hecho, con exposiciones UV de corta duración, la presencia del meroterpeno puede dar lugar a que no aparezca, al menos para el ojo humano, eritema alguno.

Sorprendentemente, se ha encontrado también que a menudo el meroterpeno origina una intensificación de la eficacia del ácido dermatológico o de una sinergia con el mismo. Por ejemplo, cuando se combina con ácidos dermatológicos para el tratamiento del acné y otros trastornos cutáneos, en especial trastornos relacionados con bacterias, se mejoran la velocidad de curación y el grado de curación. Además, son menores el grado y la gravedad de las cicatrices y otros efectos del acné y trastornos análogos. Además, y en lo que sigue, cuando se utiliza en productos generales para el cuidado de la piel y cosméticos, se ha encontrado que la presencia del meroterpeno proporciona un mejor tono y aspecto generales de la piel en comparación con formulaciones similares sin el meroterpeno. Por lo tanto, aunque originalmente se pretendía contrarrestar algunas de las consecuencias adversas y efectos secundarios de los ácidos dermatológicos, se ha encontrado que los meroterpenos realmente mejoran su eficacia y/o proporcionan un beneficio adicional por sí mismos, lo que refleja una sinergia o al menos parece reflejar una sinergia.

El meroterpeno está presente en las composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad que reduce el eritema debido a la exposición UV en comparación con la misma formulación sin el meroterpeno. La referencia a la cantidad eficaz se ha hecho con respecto a la aparición de

eritema después de la exposición UV, pero podría haberse hecho con la misma pertinencia con respecto al enrojecimiento y la irritación cutánea posteriores a la exfoliación química. En general, la cantidad de meroterpeno a utilizar no es tan dependiente de la aplicación como sí lo son la elección del ácido y su cantidad. Sin embargo, debe reconocerse que es más probable que se usen cantidades mayores del meroterpeno con ácidos más fuertes y/o concentraciones más altas de ácidos. Típicamente, las composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos según la presente invención contendrán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso del meroterpeno, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición para tratamiento de la piel o el producto cosmético. Se podrían emplear niveles más altos, pero no se cree que sea necesario. Cuando el meroterpeno se añade en forma de un extracto vegetal purificado o en forma de un material purificado que también contiene otros componentes, el porcentaje en peso está basado en el contenido de meroterpeno en sí.

Vehículo dermatológicamente aceptable

El segundo componente crítico de las composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos de la presente invención es el vehículo dermatológicamente aceptable. El vehículo es el material o combinación de materiales que se utiliza para esencialmente transportar las sustancias activas hasta la piel o aportarlas a la misma. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas que incluyen, por ejemplo, líquidos, lociones, cremas, geles, espumas, emulsiones, dispersiones, aerosoles, liposomas, coacervados, pomadas, etc. Por ejemplo, el vehículo puede ser una disolución o limpiador con base acuosa; una disolución o gel con base alcohólica; una pomada a base de grasas, ceras, aceites animales y vegetales e hidrocarburos sólidos y líquidos; o un vehículo en emulsión, que incluye, pero sin estar limitado a esto, emulsiones de aceite en agua, de agua en aceite, de agua en aceite en agua y de aceite en agua en silicona, etc. Ese vehículo también puede estar formulado, por ejemplo, como limpiadores con base alcohólica o acuosa, barras de tocador, jabones líquidos, champús, geles de baño, acondicionadores para el cabello, tónicos capilares, pastas o espumas. El vehículo constituirá generalmente de aproximadamente 30% a aproximadamente 99,99%, preferiblemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,9%, más preferiblemente de aproximadamente 80% a aproximadamente 99%, lo más preferiblemente de aproximadamente 85% a aproximadamente 95%, de la composición para tratamiento de la piel o producto cosmético, basado en el peso combinado de las sustancias activas y el vehículo.

En términos generales, en la práctica de la presente invención se puede utilizar cualquier vehículo o composición de base que se utilice en aplicaciones o composiciones cosméticas y/o dermatológicas tradicionales, así como en composiciones farmacológicas para tratamiento de la piel, en particular composiciones farmacológicas para tratamiento de la piel aplicadas tópicamente. Se describen con detalle vehículos y composiciones vehiculantes adecuadas en, por ejemplo, Gonzalez *et al.* - documento US 7.186.404; Aust *et al.* - documento US 7.175.834; Roseaver *et al.* - documento US 7.172.754; Simoulidis *et al.* - documento US 7.175.835; Mongiat *et al.* - documento US 7.101.536; Maniscalco - documento US 7.078.022; Forestier *et al.* - documentos US 5.175.340, US 5.567.418, US 5.538.716 y US 5.951.968; Deflandre *et al.* - documento US 5.670.140; Chaudhuri - documentos 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.* - documentos US 6.165.450 y US 7.150.876; Bonda *et al.* - documento US 6.962.692 y Wang *et al.* - documento US 5.830.441, todos los cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

Obviamente, la selección del vehículo y tipo de vehículo depende de varios de factores, entre ellos el uso previsto y la finalidad de las composiciones y productos de la invención y la compatibilidad de los dos componentes activos con los componentes del vehículo. Por ejemplo, una exfoliación química que debe ser administrada por un profesional médico capacitado puede requerir meramente las sustancias activas y un disolvente adecuado para ellas. No obstante, en este caso se preferiría seleccionar un disolvente que no fuera irritante, en particular que no lo fuera para las capas cutáneas subyacentes que quedan expuestas a medida que el ácido dermatológico realiza su acción. Por otro lado, puede ser deseable incluir un ingrediente anestésico que ayude a adormecer el dolor del exfoliante químico agresivo y/o un componente antibiótico tópico para proteger a la piel tratada frente a posteriores infecciones en su estado debilitado. El vehículo para un tratamiento terapéutico contra el acné, por otro lado, puede incluir una gran cantidad de otros componentes, entre ellos un polímero hidrófilo soluble en agua para ayudar a fijar las sustancias activas al sitio de aplicación, hidratantes o humectantes para ayudar a mantener la humedad de la piel con el fin de evitar una exfoliación excesiva y/o el agrietamiento y desecación de la piel; colorantes y base cosmética para enmascarar o cubrir el área afectada de la piel. Por último, en el caso de los cosméticos, como saben los expertos en la materia, estas composiciones incluirán análogamente una gran cantidad de constituyentes para diversos fines, entre ellos hidratantes, colorantes, difusores de luz, agentes suavizantes y similares. Los expertos en la técnica reconocerán y apreciarán fácilmente cuáles son los vehículos que se pueden emplear, a la vista de la forma y/o método de administración previstos para las composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos de la invención.

Se señalará también que el pH de la formulación constituye un factor importante en la disponibilidad del ácido para su función prevista y en la estabilidad de las composiciones y productos de la invención. Por ejemplo, para exfoliantes químicos y tratamientos terapéuticos, especialmente en el tratamiento del acné, se necesita un pH bajo para suprimir la ionización y mejorar la penetración del ácido en el estrato córneo. Preferiblemente, el intervalo de pH se sitúa en de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5,5, más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 4. Sin embargo, aunque la estabilidad sigue siendo un problema, para aplicaciones tópicas

cotidianas, en especial para productos cosméticos cotidianos, con preferencia el pH es ligeramente mayor, preferiblemente de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,5, lo más preferiblemente de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5.

Se puede utilizar una amplia variedad de ácidos, bases y tampones para ajustar y/o mantener el pH de las composiciones útiles en la presente invención. Los ejemplos de materiales útiles para ajustar y/o mantener el pH incluyen, sin limitación, amoníaco, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, ácido cítrico y similares.

Aunque un vehículo en sí mismo es suficiente, las composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos de la presente invención pueden, y preferentemente contendrán, otros diversos componentes típicamente asociados con productos para el cuidado de la piel y cosméticos terapéuticos y no terapéuticos. Por ejemplo, pueden estar presentes diversos agentes para el cuidado de la piel que incluyen, pero sin estar limitados a estos, excipientes, sustancias activas y agentes fotoprotectores para el cuidado de la piel convencionales. Dichos aditivos incluyen, pero sin estar limitados a estos, filtros solares, antioxidantes, vitaminas, agentes antiinflamatorios, hidratantes, modificadores táctiles, emolientes, conservantes, agentes antiinflamatorios, penetrantes, humectantes y similares, y mezclas de los mismos, en sus cantidades convencionales. En lo que sigue se describen brevemente agentes y materiales aditivos ilustrativos, así como en las patentes antes mencionadas, en especial la de Maniscalco - documento US 7.078.022. Cada uno de estos aditivos se emplea en sus cantidades convencionales, como saben los expertos en la técnica.

Los antioxidantes adecuados incluyen, pero sin estar limitados a estos, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetilcisteína), 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 oleosolubles adecuados para el uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin estar limitados a estos, hidroxitolueno butilado, tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles, curcumina y sus derivados, así como ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para el uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin estar limitados a estos, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol, y similares. Los ejemplos de tales extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, corteza de pino, *Phyllanthus emblica* y propóleo. Se pueden encontrar otros ejemplos de antioxidantes en las páginas 1612-1613 del ICI Handbook, así como en Ghosal - documento US 6.124.268, siendo incorporados ambos aquí por referencia en su totalidad.

Las composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos de la presente invención pueden incluir también una o varias vitaminas y/o sus derivados. Las vitaminas y derivados de vitamina incluyen, por ejemplo, vitamina A, propionato de vitamina A, palmitato de vitamina A, acetato de vitamina A, retinol, vitamina B, hidrocloruro de tiamina (vitamina B_1), riboflavina (vitamina B_2), nicotinamida, vitamina C y derivados (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, glucósido de ascorbilo y acetato de ascorbilo), vitamina D, ergocalciferol (vitamina D_2), vitamina E, DL-α-tocoferol, acetato de tocoferol E, hidrogenosuccinato de tocoferol, vitamina K_1, esculina (ingrediente activo de la vitamina P), tiamina (vitamina B_1), ácido nicotínico (niacina), niacinamida, piridoxina, piridoxal, piridoxamina, (vitamina B_6), ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y cobalamina (vitamina B_{12}). Son vitaminas preferidas, por ejemplo, palmitato de vitamina A, vitamina C y sus derivados, DL-α-tocoferol, acetato de tocoferol, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina. La vitamina E, que a menudo se añade a productos cosméticos y para el cuidado personal, también se estabiliza preferiblemente mediante un estabilizante adecuado conforme a la invención.

También son adecuados antioxidantes no vitamínicos, entre ellos, pero sin estar limitados a estos, BHT (hidroxitolueno butilado), L-ergotioneína (disponible como Thiotane™); tetrahidrocurcumina, carnosina, siringilidenmalonato de dietilhexilo (disponible como Oxynex® ST u Oxynex® ST Liquid de EMD Chemicals/Merck, Alemania), ubiquinona (coenzima Q10), idebenona y combinaciones de los mismos.

Los emolientes adecuados incluyen los agentes conocidos para suavizar la piel que se pueden seleccionar de hidrocarburos, ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres. El petrolato es un agente acondicionador emoliente común de tipo hidrocarburo. Otros hidrocarburos que se pueden emplear incluyen benzoato de alquilo, aceite mineral, poliolefinas tales como polideceno y parafinas tales como isohexadecano. Los ácidos y alcoholes grasos tienen típicamente de aproximadamente 10 a 30 átomos de carbono. Son ilustrativos los ácidos y alcoholes mirístico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, behénico y erúcico. Los emolientes de ésteres oleosos pueden ser los seleccionados de uno o varios de los siguientes, ésteres de triglicérido, ésteres de acetoglicérido, glicéridos etoxilados, ésteres alquílicos de ácidos grasos, ésteres de éteres, ésteres de alcoholes polihidroxílicos y ésteres de cera. Los emolientes adicionales o agentes hidrófobos incluyen benzoato de alquilo C_{12} a C_{15}, adipato de dioctilo, estearato de octilo, octildodecanol, laurato de hexilo, neopentanoato de octildodecilo, ciclometicona, éter dicaprílico, dimeticona, feniltrimeticona, miristato de isopropilo, triglicéridos caprílico/cáprico, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol y oleato de decilo, ciclometiconas y otros derivados de silicona.

Los humectantes adecuados incluyen diversos alcoholes polihidroxílicos, en especial polialquilenglicoles y, más preferiblemente, alquilenpolioles y sus derivados. Los humectantes ilustrativos incluyen propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato, hidroxipropilsorbitol,

hexilenglicol, etoxidiglicol 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerina, glicerina etoxilada, glicerina propoxilada, solutos compatibles, tales como ectoína, hidroxiectoína, taurinas, carnitina, acetilcarnitina y mezclas de los mismos. Cuando se emplean en cantidades eficaces, generalmente de 1 a 30%, en peso, preferiblemente de 2 a 20% en peso, de la composición aclaradora/igualadora del tono de la piel, estos aditivos sirven como hidratantes cutáneos y asimismo reducen la descamación y estimulan la eliminación de escamas cutáneas acumuladas.

En el caso de las composiciones más agresivas, en especial las que contienen ácidos dermatológicos de moderados a más fuertes y/o ácidos dermatológicos en concentraciones superiores, muy especialmente exfoliantes químicos y tratamientos para la piel de grado farmacéutico, también puede ser deseable incluir uno o varios agentes antiinflamatorios. Los ejemplos de ingredientes antiinflamatorios incluyen, pero sin estar limitados a estos, bisabolol, curcumina y sus derivados, retinoides, flavonoides, terpenos y otros polifenólicos, etc. Estos y otros agentes antiinflamatorios están descritos en Gupta *et al.* - documento US 2005/0048008A1, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. También se incluyen en la presente invención, y se han descrito para dicho uso, composiciones que contienen antiinflamatorios esteroideos, antiinflamatorios no esteroideos y antiinflamatorios "naturales", tales como extracto de la planta de áloe vera. Véanse, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 4.185.100, de Rovee, concedida el 22 de enero de 1980 (hidrocortisona, dexametasona, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno); la patente de EE. UU. n.º 4.338.293, de Holick, concedida el 6 de julio de 1982 (antiinflamatorios esteroideos); Law *et al.*, Br. J. Pharmac., 59(4), 591-597 (1977) (ibuprofeno); Kaidbey, J. Invest. Dermatoloy, 66, 153-156 (1976) (indometacina); y Gruber *et al.*, Clinical Pharm. and Therapeut., 13(1), 109-113 (1971) (aspirina, fenoprofeno).

Además, estas composiciones para tratamiento de la piel y, en especial, los productos cosméticos de la presente invención que están diseñados para permanecer sobre la piel durante las horas diurnas pueden contener, y preferiblemente contienen, una o varias sustancias activas de filtro solar. Las sustancias activas de filtro solar son de dos tipos, sustancias activas inorgánicas que actúan reflejando la luz UV y sustancias activas orgánicas que actúan, predominantemente, absorbiendo la energía UV. La cantidad de sustancia activa de filtro solar que debe incorporarse en las formulaciones de filtro solar es la que es convencional en la técnica. Típicamente, la cantidad depende, entre otros factores, de los medios de administración, por ejemplo, si se aplica en forma de un aerosol o de una loción; de la estabilidad de la sustancia activa; de la eficacia del bloqueador solar activo en sí; y de la cuantía de aplicación, así como del factor de protección solar particular deseado. Desde una perspectiva comercial, otro factor que influye en el nivel de dichas sustancias activas de filtro solar en las formulaciones de filtro solar lo constituyen las limitaciones regulatorias sobre su uso. Por ejemplo, en los EE. UU. se aplican controles estrictos sobre el nivel máximo en el que pueden estar presentes sustancias activas de filtro solar aprobadas. Los controles regulatorios también pueden dictar qué sustancias activas de filtro solar se pueden usar en cada país.

Las sustancias activas de filtro solar orgánico adecuadas incluyen, por ejemplo, butilmetoxidibenzoilmetano (avobenzona), benzofenona-8, dioxibenzona, homosalato, octilsalato, antranilato de mentilo, octocrileno, metoxicinamato de etilexilo (octinoxato), oxibenzona, salicilato de etilhexilo (octisalato), benzofenona-3, etilhexil-dimetil-PABA (padimato O), gliceril-PABA, ácido fenilbencimidazolsulfónico, sulisobenzona, salicilato de trolamina, 4-metilbencilidencanfor, bisoctriazol, bemotrizinol, ecamsula, drometrizol trisiloxano, fenil-dibencimidazol-tetrasulfonato de disodio, benzoato de dietilamino-hidroxibenzoil-hexilo, octiltriazona, benzoato de hexilo, benzofenona-4, etilhexiltriazona, dietilhexil-butamido-triazona, bisimidazilato, polisilicona-15, etc.

Los filtros solares inorgánicos incluyen, pero sin estar limitados a estos, dióxido de titanio microfino tratado superficialmente y óxido de zinc microfino, sin tratar y tratado superficialmente. El dióxido de titanio de las composiciones de filtro solar tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula primaria entre 5 y 150 nm, preferiblemente entre 10 y 100 nm. El óxido de titanio puede tener una estructura de anatasa, de rutilo o amorfa. El óxido de zinc de las composiciones de filtro solar tiene preferiblemente un tamaño medio de partícula primaria entre 5 nm y 150 nm, preferiblemente entre 10 nm y 100 nm.

Los ejemplos de composiciones de dióxido de titanio modificadas hidrofóbicamente adecuadas incluyen, pero sin estar limitadas a estos: 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 sílice y alúmina) (Rhodia); Tayaca MT100T (tratado superficialmente con estearato de aluminio) (Tayaca); Tayaca MT-100SA (tratado superficialmente con sílice y alúmina) (Tayaca); Tayaca MT-500SA (tratado superficialmente con sílice y alúmina) (Tayaca); Tioveil® EUT, FIN, FLO, FPT, GCM, GPT, IPM, MOTG, OP, TG, TGOP (tratado superficialmente con sílice y alúmina, dispersión al 40% en una gama de vehículos cosméticos) (ICI); Eusolex® T-45D (tratado superficialmente con alúmina y simeticona, dispersión al 45% en nonanoato de isononilo) (Merck KGaA); y Eusolex® T-Aqua (tratado superficialmente con hidróxido de aluminio, dispersión al 25% en agua) (Merck KGaA).

Los ejemplos de óxido de zinc adecuado, sin tratar y modificado hidrofóbicamente. incluyen, pero sin estar limitados a estos: 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); Spectraveil® FIN, IPM, MOTG, OP, TG, TGOP (sin revestir, dispersión al 60% en una gama de vehículos cosméticos) (ICI); Z-sperse® TN (sin tratar, dispersión en benzoato de alquilo C12-15) (Collaborative); Z-sperse® TN (sin tratar, dispersión en neopentanoato de octildodecilo) (Collaborative).

Lo más preferiblemente, se empleará una combinación de estas sustancias activas de filtro solar. A este respecto, es bien conocido que ciertas sustancias activas de filtro solar tienen mejor estabilidad, y por lo tanto longevidad, que otras; mientras que otras tienen mejores capacidades de absorción, ya sea referidas a la selectividad hacia una determinada energía UV de una o varias longitudes de onda determinadas o a capacidades acumulativas de absorción. En caso necesario, para estabilizar las sustancias activas de filtro solar inestables también se pueden incluir fotoestabilizadores adecuados, por ejemplo bencilidenmalonatos de dietilhexilo (Oxynex® ST u Oxynex® ST Liquid comercializados por EMD/Merck, Alemania), 4-metilbencilidencanfor, salicilato de butiloctilo, 2,6-naftalato de dietilhexilo (Corapan® TQ, comercializado por Symrise), etc. Adicionalmente, en combinación con una o varias composiciones de filtro solar se pueden usar agentes sinérgicos que incluyen, por ejemplo, bakuchiol. Tales combinaciones sinérgicas están descritas en, por ejemplo, la solicitud de patente de Ratan Chaudhuri titulada "Sunscreen Compositions and Methods" (Composiciones de filtro solar y métodos) presentada el 14 de mayo de 2007 como solicitud con número de serie 11/803188, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Por lo tanto, al emplear combinaciones de tales sustancias activas de filtro solar UV se puede proporcionar una mayor prevención de la hiperpigmentación inducida por el sol. Las combinaciones adecuadas de sustancias activas de filtro solar son bien conocidas en la técnica y están dentro de la pericia de un experto típico del sector.

Por otro lado, los exfoliantes químicos según la presente invención, así como las composiciones terapéuticas para tratamiento de la piel, por ejemplo para el tratamiento del acné, incluirán además uno o varios penetrantes cutáneos para intensificar y acelerar la penetración del ácido dermatológico a través de las capas de piel, a fin de lograr un efecto más profundo. Los penetrantes cutáneos son aditivos que, cuando se aplican a la piel, tienen un efecto directo sobre la permeabilidad de la barrera cutánea: aumentan la velocidad y/o la cantidad con que otros compuestos determinados pueden penetrar en las capas de la piel. Los intensificadores de penetración orgánicos ilustrativos incluyen dimetilsulfóxido; miristato de isopropilo; alcohol decílico, undecílico o dodecílico; propilenglicol; polietilenglicol; alcoholes grasos C_{9-11}, C_{12-13} o C_{12-15}; Azone; alquilpirrolidonas; dietoxiglicol (Transcutol); lecitina; etc. También se pueden emplear tensioactivos como potenciadores de la penetración.

Otros ingredientes auxiliares opcionales para las composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos de la presente invención incluyen conservantes, agentes impermeabilizantes, fragancias, agentes antiespumantes, extractos vegetales (áloe vera, hamamelis, pepino, etc.), opacificantes, estabilizantes, agentes acondicionadores de la piel, colorantes y similares, cada uno en cantidades eficaces para realizar sus funciones respectivas.

Las composiciones para el tratamiento y cuidado de la piel y productos cosméticos de la presente invención se pueden emplear para lograr diversos objetivos. En vista de ello, estas composiciones se pueden formular para efectuar una exfoliación química; para tratar una afección cutánea adversa, en especial acné o rosácea; o para mejorar en conjunto el aspecto general y/o el tono de la piel. En todos los métodos, se aplica sobre la superficie de la piel a tratar la formulación apropiada. Se puede dejar que el material permanezca, como ocurre con una aplicación cosmética o farmacéutica, o bien se puede eliminar después de un período de tiempo determinado, como ocurre con un exfoliante químico. La cantidad de composición tópica que se ha de aplicar a la piel dependerá nuevamente de la composición o producto específicos y su finalidad. En términos generales, se aplicará cada composición o producto en una cantidad y de una manera tradicionalmente empleadas para productos convencionales comparables semejantes, que estén exentos de los meroterpenos. Sin embargo, para la mayoría de las aplicaciones la cantidad de las composiciones y productos de la invención que deben aplicarse en cada aplicación abarca, en mg de composición/cm^2 de piel, de aproximadamente 0,1 mg/cm^2 a aproximadamente 10 mg/cm^2. Una cantidad de aplicación particularmente útil abarca de aproximadamente 1 mg/cm^2 a aproximadamente 2 mg/cm^2.

La frecuencia y el período de aplicación de las composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos de la presente invención también variarán ampliamente dependiendo de la naturaleza de la composición o producto, incluidas su forma, concentración, función prevista, etc. En esencia, cada uno se aplica en una cantidad y durante un período de tiempo suficiente y con la frecuencia necesaria para conseguir el objetivo del componente de ácido dermatológico. En el caso de un exfoliante químico, las composiciones se aplicarían una vez, durante un breve período de tiempo y en una cantidad suficiente para mojar la superficie de la piel. Como se ha indicado más arriba, los exfoliantes químicos deben dejarse en la piel solo durante un breve período de tiempo, dependiendo de la agresividad de los mismos. En un entorno profesional o médico, debido a la naturaleza extremadamente agresiva de las composiciones para exfoliación química empleadas, las composiciones se aplican durante solo unos pocos minutos, quizás de 3 a 10 minutos. Para composiciones menos agresivas, aquellas que se aplican típicamente en un salón o *spa*, o las que se usan para el tratamiento en el propio domicilio, se pueden dejar las composiciones durante 10 minutos o más, quizás hasta 30 minutos o más. Por regla general, no deben dejarse durante más de una hora. Después se eliminan por lavado o bien se neutralizan primero y luego se eliminan por lavado. Las exfoliaciones químicas se pueden repetir, pero no de forma frecuente. La recuperación posterior a exfoliaciones aplicadas profesionalmente puede requerir semanas o meses: por lo tanto, pueden ser apropiadas aplicaciones una vez al año o quizás dos veces al año. Las exfoliaciones aplicadas en *spas*, salones y en el domicilio son menos agresivas y se pueden aplicar de manera más frecuente: en general cada pocos meses, más o menos.

En el caso de un tratamiento antiacné, tratamiento contra la rosácea u otro tratamiento similar contra un trastorno cutáneo, las composiciones se aplicarán típicamente una o dos veces al día en una cantidad suficiente para mojar o cubrir la piel afectada y se dejarán en el lugar. Típicamente, se volverán a aplicar estas composiciones durante el tiempo que sea necesario, generalmente hasta que el trastorno ya no esté presente: aunque su aplicación podría

continuarse después de ello durante un mes, un año o más, con fines profilácticos o preventivos. Por supuesto, debe apreciarse que en el tratamiento de ciertos trastornos cutáneos puede ser apropiado o deseable emplear una concentración agresiva y/o mayor de ácido dermatológico para imitar una exfoliación química. En tales casos, la duración y la frecuencia de aplicación serían similares a las mencionadas más arriba para los exfoliantes químicos, o más intermedias entre las de los exfoliantes y las de la mayoría de las composiciones para tratamiento de la piel.

Los productos y aplicaciones cosméticos, es decir, los destinados a mejorar el tono y el aspecto de la piel, deben aplicarse a la piel de manera crónica. Típicamente, estas aplicaciones se efectuarán del orden de una o varias veces al día durante períodos prolongados (semanas, meses o incluso años), con el fin de revertir y/o retrasar el efecto del envejecimiento y/o para mantener un tono y aspecto de la piel más juvenil. Aunque se puede lograr un beneficio máximo o un cambio notable en el aspecto de la piel después de varios meses o años de uso, se puede continuar aplicando el producto cosmético a diario o con menos frecuencia, quizás una o dos veces por semana, para mantener ese estado de la piel o al menos retrasar o reducir el impacto del envejecimiento. Estos productos son típicamente del tipo que está destinado a "dejarse" una vez aplicado, generalmente durante una hora o más, preferiblemente varias horas, incluso 12 horas o más.

Métodos de aplicación para las composiciones

Las composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos según la presente invención se pueden aplicar a cualquier superficie de la piel para su función prevista. Aunque lo más frecuente es que se apliquen a la superficie externa de la cara y/o a determinados elementos faciales tales como la cara, los labios, la zona bajo los ojos, los párpados, las cejas, las orejas y las mejillas, son igualmente aplicables al cuero cabelludo, el cuello, los hombros, los brazos, el torso, los pies, las manos, los dedos de los pies, etc. Las composiciones y productos según la presente invención se aplican preferiblemente en forma de una loción, crema, gel, espuma, pomada, pasta, emulsión, dispersión, liposoma, coacervado, aerosol, acondicionador, tónico, cosmético (incluido sustrato, base y otros maquillajes), lápiz de labios, loción para después del afeitado, limpiador cutáneo, hidratante o similar. Como alternativa, las composiciones y productos según la presente invención pueden estar en forma de un producto basado en sustrato en el cual la composición de la invención está impregnada en o sobre un sustrato, lo más típicamente una toallita tejida y/o no tejida, almohadilla, parche, pañuelo, máscara y similar.

Las composiciones y productos según la presente invención pueden ser administrados directamente desde el envase o recipiente a la piel a tratar, transferirse a la mano o los dedos del usuario para su aplicación, o a otro sustrato para su aplicación, incluidos, por ejemplo, almohadillas, bolas de algodón, toallitas, máscaras, aplicadores y similares. En el caso de la aplicación directa, la composición puede exprimirse desde un tubo o rociarse desde un recipiente de aerosol. Como alternativa, existen diversos dispositivos aplicadores que transportan o almacenan la composición y están configurados para asimismo administrarla. Por ejemplo, se pueden incorporar las composiciones a un dispositivo dispensador de punta blanda o flexible y dispensarlas desde el mismo. Estos dispositivos son útiles para la dispensación controlada de las composiciones en la superficie de la piel, y tienen la ventaja de que nunca se necesita que el usuario maneje directamente la composición de tratamiento en sí. Ejemplos no limitantes de estos dispositivos comprenden un recipiente para fluido que incluye una boca, un aplicador, medios para sostener el aplicador en la boca del recipiente, y una válvula sensible a la presión normalmente cerrada para permitir el flujo de fluido desde el recipiente al aplicador cuando se aplica presión a la válvula. La válvula puede incluir un diafragma formado de un material elásticamente impermeable a los fluidos con una pluralidad de rendijas precisas que no se intersectan, donde cada rendija tiene una base que es intersectada por al menos otra rendija, y donde cada rendija está fuera de una relación de intersección con su propia base, y en donde existe un medio para disponer la válvula en el recipiente dentro del aplicador. Se describen ejemplos de estos dispositivos aplicadores en la patente de EE. UU. n.º 4.693.623 (Schwartzman), patente de EE. UU. n.º 4.620.648 (Schwartzman), patente de EE. UU. n.º 3,669,323 (Harker *et al.*), patente de EE. UU. n.º 3.418.055 (Schwartzman) y patente de EE. UU. n.º 3.410.645 (Schwartzman), todas las cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

Como se ha indicado más arriba, las composiciones de la invención pueden impregnarse en un medio de dispensación basado en sustrato. Por ejemplo, para asegurar una exposición continua de la piel a al menos un nivel mínimo de ácido dermatológico y meroterpeno, se puede impregnar la composición en un parche que luego se aplica a la piel. Este enfoque es particularmente útil para zonas de la piel afectadas por el acné y otros trastornos cutáneos que requieren un tratamiento más intensivo. El parche puede ser oclusivo, semioclusivo o no oclusivo, y puede ser adhesivo o no adhesivo. Los meroterpenos y la composición activa (o las sustancias activas) adicionales para el cuidado de la piel con acné pueden estar contenidos dentro del parche o bien se pueden aplicar a la piel antes de aplicar el parche. Se deja el parche sobre la piel preferiblemente durante un período desde al menos aproximadamente 5 minutos hasta tanto como 1 hora o más, preferiblemente por la noche como una forma de terapia nocturna.

Otro medio de administración basado en sustrato es la almohadilla limpiadora. Preferiblemente, estas almohadillas comprenden de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso de una o varias capas de material textil no tejido y de aproximadamente 20% a aproximadamente 75% en peso (en base a sólidos secos) de una resina polimérica soluble en agua. Se describen ejemplos de almohadillas en la patente de EE. UU. n.º 4.891.228 (Thaman *et al.*) y la patente de EE. UU. n.º 4.891.227 (Thaman *et al.*), incorporándose aquí ambas por referencia en su totalidad.

El uso continuo, preferiblemente diario, de las composiciones para tratamiento de la piel de la presente invención, con independencia de si se prevé exposición a UV o no, proporciona una serie de beneficios adicionales a la piel del usuario. Por ejemplo, el uso continuo de estas composiciones para tratamiento de la piel retrasará la aparición de líneas finas, mejorará la cohesión de la matriz extracelular, reducirá la aparición de las arañas vasculares, mejorará la firmeza y la elasticidad de la piel: efectos sobre la piel que no son solamente el resultado de la exposición al sol, sino también del proceso natural de envejecimiento. En esencia, los beneficios a largo plazo del uso continuo de las composiciones para tratamiento de la piel de la presente invención incluyen la disminución o manifestación retardada, posiblemente incluso la prevención o reparación, de daños en la piel, y se manifestarán en una calidad general de la piel mejorada en comparación con la piel sobre la que se haya aplicado de manera continuada composición para tratamiento de la piel sin meroterpenos. Por ejemplo, el uso prolongado de las composiciones para tratamiento de la piel de la invención puede ayudar a espesar el tejido queratinoso (es decir, reforzar las capas de epidermis y/o dermis de la piel), evitando y/o retardando así la atrofia de la piel humana; prevenir y/o retardar la aparición de arañas vasculares y/o manchas rojas en la piel humana; prevenir y/o retardar la aparición de ojeras debajo del ojo; prevenir y/o retardar la delgadez y/o la flacidez de la piel humana; suavizar y/o alisar los labios; prevenir y/o aliviar el picor de la piel humana, regular la textura de la piel (por ejemplo, arrugas y líneas finas), mejorar el color de la piel (por ejemplo, enrojecimiento, pecas); y similares.

Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la materia, haciendo uso de la descripción precedente, puede utilizar la presente invención en su máxima extensión. Por lo tanto, las siguientes realizaciones específicas preferidas deben tomarse como meramente ilustrativas, y en modo alguno limitantes del resto de la descripción.

En lo que antecede y en los ejemplos siguientes, todas las temperaturas se dan sin corregir en grados Celsius y, salvo que se indique otra cosa, todas las partes y porcentajes son en peso.

Ejemplos

Habiendo descrito la invención en términos generales, los solicitantes dirigen ahora la atención a los ejemplos siguientes en los que se evalúan formulaciones específicas y aplicaciones de la misma. En lo que antecede y en los ejemplos siguientes, salvo que se indique otra cosa, todas las temperaturas se dan en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso.

Bakuchiol y corilifolina

Se obtuvieron bakuchiol y corilifolina purificados para uso en los siguientes ejemplos, por el método descrito por RK Tikare y P Pujari (solicitud de patente india 00570/KOL/2005; fecha de publicación 13 de enero de 2006). Específicamente, se pulverizaron semillas de *Psoralea Corylifolia* y se sometieron a extracción utilizando un disolvente no polar, hexano, en una proporción de 3 ml de disolvente por cada gramo de semilla pulverizada. Se agitó la mezcla con calentamiento a 60°C durante 4 horas, y luego se filtró para separar la solución de extracto. Se repitió tres veces más la extracción, con un total de cuatro extracciones de cada muestra del material de semilla pulverizada, para aumentar el rendimiento. Se combinó la solución de extracto recogida de los cuatro lotes y se redujo el volumen total eliminando por destilación el exceso de disolvente hasta que el volumen restante era aproximadamente la mitad del volumen original. Después se lavó dos veces la solución concentrada con 7,5 L de una solución alcalina (NaOH al 5%). El tratamiento alcalino produjo tres capas: una capa orgánica, una capa de emulsión y una capa acuosa. Se lavó la capa orgánica con un volumen igual de agua y HCl diluido, y posteriormente se concentró para producir una masa viscosa. Se disolvió en un disolvente polar, acetato de etilo, la capa de emulsión del lavado con álcali, a fin de aislar y eliminar cualquier agua que pudiera haber estado presente en la capa de emulsión original. Después se combinó la solución en acetato de etilo restante con la masa viscosa de la capa orgánica, producida con anterioridad, y se concentró la mezcla por destilación para eliminar acetato de etilo y cualquier hexano remanente. Se sometió luego a destilación a alto vacío a la masa concentrada y se recogieron diversas fracciones. Se encontró que las fracciones recogidas entre las temperaturas del baño de aceite de 190°C y 270°C y temperatura del vapor de 140°C a 180°C contienen bakuchiol puro con menos de 0,05% en peso de psoraleno e isopsoraleno. Las fracciones recogidas entre temperaturas del baño de aceite de 140°C y 190°C y temperaturas del vapor de 90°C a 150°C se sometieron a purificación cromatográfica en columna para obtener corilifolina pura con menos de 0,1% de psoraleno. La pureza se determinó mediante análisis por HPLC utilizando una concentración de muestra de ≈ 0,5 mg/ml en acetonitrilo, usando una composición de fase móvil de acetonitrilo y agua (70/30) con un caudal de 1,0 ml/minuto y un detector UV ajustado a λ_{max} 261 nm.

Ejemplo 1: Reducción de eritema inducido por UV

El eritema, la manifestación más familiar de la exposición a radiación UV, se produce de una manera bifásica. El UV-A interviene en la primera parte de esta reacción, conocida como oscurecimiento inmediato del pigmento (IPD, por sus siglas en inglés) y dura aproximadamente media hora. El eritema diferido, que principalmente es función de las dosis de UV-B, comienza 2-8 horas después de la exposición y alcanza un máximo en 24-36 horas, con eritema, prurito y dolor en las áreas expuestas al sol.

Microscópicamente, ya son detectables cambios 30 minutos después de la exposición UV. Los cambios epidérmicos incluyen edema intracelular, vacuolización e inflamación de los melanocitos, y el desarrollo de células características

de quemaduras solares. En la dermis, la radiación UV conduce inicialmente a edema intersticial e inflamación de las células endoteliales. Más tarde, aparece edema perivenular, desgranulación y pérdida de mastocitos, una disminución en el número de células de Langerhans, infiltración de neutrófilos y extravasaciones de eritrocitos. Una de las principales respuestas a la exposición UV se refiere al glutatión, un antioxidante endógeno clave asociado con la protección celular. Específicamente, la exposición a UV-A induce la pérdida inmediata de glutatión reducido (GSH) tanto en melanocitos como en queratinocitos; mientras que la exposición a UV-B provoca una reducción instantánea de glutatión e inestabilidad de la membrana plasmática.

Para evaluar las propiedades antieritémicas de las composiciones para tratamiento de la piel de la presente invención, se aplicaron dos lociones de muestra a sujetos que luego fueron sometidos a exposición UV. Ambas lociones contenían hidroxiácido; sin embargo, solo una contenía la sustancia activa de meroterpeno. Se añadió agua adicional a la formulación exenta de meroterpeno para garantizar que las concentraciones relativas de todos los demás ingredientes fueran las mismas. La formulación general de las lociones evaluadas era la que se describe en la Tabla 1.

Se preparó la loción combinando los ingredientes de la Fase 1, y dispersando luego el ingrediente de la Fase A-2 en la composición de la Fase A-1 combinada, mientras se agitaba y calentaba a una temperatura de 75°C. Al mismo tiempo, se combinaron los ingredientes de la Fase B y se calentaron a 75°C. Después se añadió la Fase B a la Fase A, mezclando adecuadamente. A continuación se homogeneizaron a velocidad moderada las Fases A y B combinadas, mientras se añadían las Fases C y D. Se dejó enfriar toda la mezcla hasta la temperatura ambiente, con agitación constante mediante hélice, hasta que se consiguió una mezcla homogénea. Se encontró que la mezcla resultante tenía un pH de 6,20 y una viscosidad de 20.000 mPas (Brookfield RVT, husillo C, 10 r. p. m.) a 25°C.

Tabla 1

Ingrediente	Nombre comercial/proveedor	% en peso
Fase A-1		
agua	agua (desmineralizada)	78,70/77,70
EDTA disódico	Versene Na/Dow	0,10
ácido glicólico		2,00
glicerina	Emery 916/Cognis	3,00
Fase A-2		
goma xantana	Vanzan NF/Vanderbilt	0,20
Fase B		
triglicérido caprílico/cáprico	Myritol 318/Cognis	6,00
escualano	Fitoderm/Centerchem	1,00
ésteres cetílicos	Crodamol SS/Croda	1,00
alcohol cetílico	Crodacol C-70/Croda	1,00
dimeticona	DC 200, 50 cst/Dow Corning	2,00
estearato de glicerilo, estearato de PEG-100	Arlacel 165/Uniquema	3,50
bakuchiol	*Sytenol™ A/Sytheon*	0,0/1,0
Fase C		
acrilato de hidroxietilo/copolímero de acriloildimetiltaurato de sodio y	Simulgel NS/Seppic	1,50

escualano y polisorbato 60		
Fase D		
fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno	Phenonip XB. Clariant	1,00
Total		100,00

En la preparación para la prueba de eritema, se sometió un sitio de prueba de 50 cm^2 en la espalda de once voluntarios humanos a siete exposiciones UV: la primera duraba 25 segundos y cada exposición posterior duraba 25% más que la anterior, realizándose cada exposición en una porción distinta del sitio de prueba. De 16 a 24 horas más tarde, se evaluaron las zonas expuestas de los voluntarios humanos usando un cromómetro para evaluar sus DEM (dosis eritemáticas mínimas). A continuación, se aplicó cada loción de prueba, en una cantidad de 2 mg/cm^2 y dos veces al día durante siete días, a sitios de prueba individuales que medían 4 cm x 2,5 cm en la espalda de cada voluntario humano. Después de completar el protocolo de aplicación, se irradiaron los sitios de prueba y un sitio sin tratar de cada voluntario con 2 veces su DEM. Transcurridas de 16 a 24 horas desde la irradiación se midieron, usando un cromámetro, los parámetros L (claridad), a (color en el eje rojo-verde) y b (color en el eje azul-amarillo) tanto en los sitios tratados como en los sin tratar. Para evaluar el eritema se determinaron los cambios en los valores L (claridad), valores a (color en el eje rojo-verde) y grados de ATI (ángulo tipológico individual - método de ensayo COLIPA SPF). El ATI en grados se calculó utilizando la fórmula:

$$\text{grados ATI} = [\text{arcotangente}(L^{*}-50)/b^{*})]180/3{,}1416$$

en donde, como se ha indicado más arriba, el valor de L* es la claridad y b* es el color en el eje azul-amarillo. La Tabla 2 presenta los valores promedio de L, valor a y ATI de la piel tratada y sin tratar para todos los voluntarios humanos antes de la irradiación o exposición UV ("Pre-irr.") y después de la irradiación o exposición UV ("Pos-irr."). La Tabla 2 también indica el incremento (delta) o cambio en estos valores.

Tabla 2

	Pre-irr.	Pos-irr.	ΔL, ΔATI, Δ valor a
valor L (con bakuchiol)	65,69	66,25	0,56
valor L (sin)	66,45	60,71	-5,74
ATI (con bakuchiol)	43,97	46,83	-2,86
ATI (sin)	46,05	36,76	9,29
valor a (con bakuchiol)	8,53	8,38	-0,15
valor a (sin)	8,17	16,32	8,15

* estadísticamente significativo p<0,001

Como indican los resultados que se muestran en la Tabla 2, el grado de eritema, medido con un cromómetro mecánico, se redujo notablemente en las zonas expuestas que se habían tratado con la loción que contiene bakuchiol en comparación con las zonas expuestas que se habían tratado con la loción sin bakuchiol. El eritema en las zonas tratadas con bakuchiol era apenas detectable a simple vista, aunque fácilmente visible en las zonas tratadas con la loción sin bakuchiol. Estos resultados fueron sorprendentes por que se ha demostrado que, cuando se usa bakuchiol de calidad comercial en tratamientos de la piel para, por ejemplo, psoriasis, aumenta el eritema.

Ejemplo 2: Actividad inhibidora de colagenasa

Para determinar si se pueden obtener otros beneficios por el uso de meroterpenos en formulaciones para el cuidado de la piel, se realizó un estudio sobre el impacto, si lo hubiese, de la presencia de bakuchiol sobre la colagenasa: una enzima colagenolítica responsable de gran parte del daño al colágeno asociado a la exposición UV y al fotoenvejecimiento en general. La actividad de colagenasa se midió con un kit Enzcheck de Molecular Probes (Carlsbad, CA, EE. UU.), que utiliza gelatina fluorescente inactivada y colagenasa IV de *Clostridium*, una metaloproteinasa genérica. Se incubó el material de ensayo (soluciones acuosas con 1.000 µg/ml, 100 µg/ml, 10 µg/ml y 1 µg/ml preparadas a partir de solución madre de 10 mg/ml en DMSO) en presencia de sustrato de colagenasa –gelatina unida a fluoresceína inactivada– y en presencia de la enzima proteolítica. Se usó como control

positivo fenantrolina, un potente inhibidor de metaloproteasa (MP), a 100 µg/ml. Con el microfluorómetro Millipore Cytofluor 2350 se midió la cinética de la liberación de la gelatina fluorescente digerida, a longitudes de onda de excitación/emisión de 485/530 nm. Se encontró que la concentración inhibitoria media (CI_{50}) de colagenasa para el bakuchiol purificado era ~0,1% (p/p).

Estos resultados indican que se esperaría que las formulaciones para el cuidado de la piel según la presente invención ofreciesen una inhibición significativa de la colagenasa así como de otras metaloproteinasas dañinas que surgen de la exposición UV.

Ejemplo 3: Actividad inhibitoria de elastasa

Aunque la colagenasa es quizás la enzima responsable en mayor medida de la manifestación del daño cutáneo debido al fotoenvejecimiento, en especialmente la exposición UV, otra enzima cuya actividad es inducida por la radiación UVA y otros procesos inflamatorios, y que es un contribuyente probable al proceso de fotoenvejecimiento, es la elastasa. La elastasa es una proteasa capaz de descomponer los componentes del tejido conjuntivo, en especial la elastina, una fibra elástica que, junto con el colágeno, determina las propiedades mecánicas del tejido conjuntivo. Se ha asociado la sobreproducción de elastasa por fibroblastos dérmicos con enfermedades cutáneas tales como cutis laxo, cutis laxo adquirido, elastosis dérmica leve, pseudoxantoma elástico y elastosis solar.

En un intento para determinar si el uso de meroterpenos en formulaciones para el cuidado de la piel también afectaría a la producción y/o la actividad de la elastasa, se llevó a cabo un estudio comparativo que evaluó el impacto de retinol, un compuesto potenciador cutáneo conocido, y bakuchiol sobre la actividad de elastasa. Se prepararon soluciones madre de las dos sustancias activas disolviendo bakuchiol (Sytenol A, disponible de Sytheon Ltd de Lincoln Park, NJ, EE. UU.) y Retinol 50C (disponible de BASF de Florham Park, NJ, EE. UU.) en DMSO a una concentración de 10 mg/ml. Se incubaron soluciones de ensayo de cada sustancia activa (soluciones acuosas con 25 µg/ml, 5 µg/ml y 1 µg/ml preparadas a partir de las soluciones madre de 10 mg/ml en DMSO) con elastasa de neutrófilo humano pura (Elastase, Human Neutrophil, n.º de catálogo 324681, disponible de Calbiochem de San Diego, CA, EE. UU.) y su sustrato (Elastase Substrate VIII, Colorimetric (Suc-Ala-Ala-Ala-pNA), n.º de catálogo 03-32-0009, disponible de Calbiochem de San Diego, CA, EE. UU.). Cada sistema se ensayó por triplicado. También se emplearon testigos: en el primero, sirvió como control negativo agua tipo 1 y sirvió como control positivo Elastase Inhibitor III (n.º de catálogo 324745, disponible de Calbiochem de San Diego, CA, EE. UU.) a una concentración de 150 µg/ml. La actividad proteolítica de la elastasa en presencia de los materiales de ensayo se midió siguiendo la generación de un producto de reacción cromofórico a 410 nm, utilizando un lector de microplacas BioRad.

En la Tabla 3 se presentan los resultados del estudio comparativo. La actividad de elastasa se presenta como porcentaje (%) del testigo positivo, con el testigo negativo (agua) como 100% del testigo. En la tabla, los resultados se presentan además como el promedio de los tres ensayos individuales. Como se indica, el retinol no tuvo efecto inhibidor de elastasa estadísticamente significativo en ninguna de las concentraciones ensayadas: de hecho, a excepción de los niveles más bajos probados, la actividad de elastasa resultó mayor que si no estuviera presente nada de sustancia activa. Por el contrario, el uso de bakuchiol conforme a la práctica de la presente invención demostró una clara inhibición de elastasa en todas las concentraciones ensayadas. El testigo positivo, Elastase Inhibitor III, mostró una inhibición completa de la actividad de elastasa. En base a estos resultados, parece que la dosis eficaz al 50% (DE_{50}) teórica para el Sytenol está entre 1 y 5 µg/ml. Es interesante señalar que ambas sustancias activas mostraron una tendencia dosis-respuesta inversa. Estos resultados, junto con los resultados del Ejemplo 2 precedente, indican que se esperaría que las formulaciones para tratamiento de la piel según la presente invención ofreciesen inhibición significativa de las actividades enzimáticas perjudiciales para la piel, especialmente las asociadas con elastasa, colagenasa y otras metaloproteinasas dañinas, que surgen con la exposición UV. En particular, parece que la presencia del meroterpeno también puede contrarrestar, total o parcialmente, la escasa inhibición de la elastasa o incluso cierto favorecimiento de la actividad de elastasa asociada con los ácidos dermatológicos tales como el retinol. Por lo tanto, el sustituir por meroterpeno parte del retinol y otros ácidos dermatológicos en formulaciones para el cuidado de la piel convencionales tiene el beneficio adicional de intensificar la inhibición de la elastasa.

Tabla 3 - Actividad de elastasa (% del testigo)

Sustancia activa	Testigo	25 µg/ml	5 µg/ml	1 µg/ml
EI III* (150 µg/ml)	0			
retinol		416	138	87
bakuchiol		77	65	31
agua tipo 1	100			

* Elastase Inhibitor III

Ejemplo 4: Sensibilidad cutánea

Debido a los problemas conocidos de sensibilidad asociados con bakuchiol de calidad comercial, también se evaluó la sensibilidad cutánea al bakuchiol purificado. La sensibilidad cutánea se evaluó siguiendo el método citado en la referencia "Appraisal of the Safety of Chemicals in Food, Drugs and Cosmetics" (Evaluación de la seguridad de los productos químicos en alimentos, fármacos y cosméticos), publicado por la Association of Food and Drug Officials of The United States (Asociación de funcionarios de alimentos y fármacos de los Estados Unidos). El método utiliza nueve parches inductivos y no los diez citados en la referencia en condiciones de parche oclusivo.

Las muestras se prepararon para la evaluación diluyendo el bakuchiol purificado en aceite de maíz a una concentración del 5%, preparándose diluciones nuevas cada día de aplicación. Se dispensaron 0,2 ml o 0,2 g del material de prueba diluido en el parche oclusivo hipoalergénico, y se aplicó directamente sobre la piel el parche tratado en las regiones infraescapulares de la espalda, a derecha o izquierda de la línea media de cada sujeto: se emplearon ciento once sujetos. Tras la aplicación del parche se despidió a cada sujeto con instrucciones de no mojar la zona de prueba ni exponerla a la luz solar directa. El sujeto retiró el parche al cabo de 24 horas. Se repitió este procedimiento todos los lunes, miércoles y viernes durante tres semanas consecutivas hasta que se hubo realizado una serie de nueve exposiciones consecutivas de 24 horas. Durante el período de prueba, se observó la zona de prueba en la espalda de los sujetos en busca de signos de edema o eritema justo antes de las aplicaciones dos a nueve y en la siguiente fecha de prueba después de la aplicación número nueve. Si se encontraban signos de reacción, se medía y registraba la zona de edema y/o eritema: el edema se estimó a través de una evaluación de la piel con respecto al contorno de la piel normal no afectada. Después se concedió a los sujetos un período de descanso de 10 a 14 días, tras de los cuales se aplicó una dosis de provocación o de reevaluación, una sola vez, sobre un sitio de prueba que no había sido expuesto con anterioridad. La dosis de reevaluación era equivalente a una cualquiera de las nueve exposiciones originales. Las reacciones se calificaron 24 y 48 horas después de la aplicación. En base a los resultados de la prueba, se determinó que la dilución del bakuchiol purificado al 5% en aceite de maíz era un NO IRRITANTE PRIMARIO y un NO SENSIBILIZANTE PRIMARIO según la referencia.

Ejemplo 5: Inhibición de *Propionibacterium acne*

Se llevaron a cabo dos series de ensayos para evaluar la bioeficacia de bakuchiol, ácido salicílico y la combinación de ambos contra *Propionibacterium acne*. En primer lugar se evaluó la concentración inhibitoria media (CI_{50}) de cada una de las dos sustancias activas con el fin de ajustar la dosis para el segundo ensayo. El segundo ensayo determinó la bioeficacia, representada por la zona de inhibición, de cada sustancia activa y de su combinación, con respecto a *P. acne*. En ambos grupos de ensayos se utilizaron inóculos de $1,0 \times 10^6$ ufc de *P. acne*/ml.

Concentración inhibitoria media (CI_{50})

Se inocularon organismos de *P. acne* en caldo Brain Heart Infusion (BHI) y se incubaron a 37°C durante 24 horas. A continuación, se diluyó en serie el cultivo hasta una dilución de 10^{-6}. Después se añadieron alícuotas de 100 µl del cultivo de dilución 10^{-6} a tubos de ensayo estériles que contenían 10 ml de soluciones seriadas recientes de bakuchiol o ácido salicílico en caldo BHI. Las soluciones seriadas contenían una de las dos sustancias activas en concentraciones desde 0,5 hasta 50 µg/ml en incrementos de 0,5 µg/ml, es decir, 0,5, 1,0, 1,5, ..., 50,0 µg/ml. También se evaluó un testigo inoculado, carente de cualquiera de las sustancias activas. Los tubos de ensayo inoculados se incubaron luego a 37°C durante 48 horas. Después se realizaron lecturas espectrofotométricas UV de cada tubo de ensayo a 610 nm y se representaron gráficamente los valores. Basándose en las gráficas, se encontró que los valores de CI_{50}, en µg/ml, eran 0,6 y 29 para bakuchiol y ácido salicílico, respectivamente.

Zona de inhibición a diferentes concentraciones (técnica de difusión en pocillo de agar)

Se prepararon placas de agar vertiendo primeramente agar estéril fundido en placas Petri hasta una profundidad de 6 mm. Después de dejar que el agar se solidificara lo suficiente, se practicó un pocillo de 10 mm de diámetro punzando cuidadosamente y extrayendo un tapón de agar de 10 mm de diámetro sin levantar el medio circundante. En este experimento, todos los cultivos utilizados estaban ajustados a una turbidez de 0,5 McFarland según el procedimiento estándar, y luego se extendieron 0,1 ml de cada cultivo en placa sobre las placas de agar. Se mantuvieron testigos adecuados.

Se prepararon soluciones madre de las sustancias activas a ensayar disolviendo 1 mg de cada una de las sustancias activas, Sytenol A (bakuchiol) y ácido salicílico, en cantidades separadas de 5 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) a temperatura ambiente, aunque se empleó un ligero calentamiento para agilizar la disolución del ácido salicílico. Después se diluyeron, o se mezclaron y diluyeron, estas soluciones madre para producir soluciones de muestra que tenían las concentraciones de cada sustancia activa que se indican en la Tabla 4, y se llenó con la solución apropiada, mediante una pipeta capilar, el pocillo de cada placa. En el pocillo testigo no se puso nada.

Tabla 4

Muestra	Sustancia o sustancias activas y concentración	Zona de inhibición
A	bakuchiol (0,3 µg/ml)	35 mm
B	bakuchiol (0,6 µg/ml)	37 mm
C	ácido salicílico (14,5 µg/ml)	sin inhibición
D	ácido salicílico (29,0 µg/ml)	12 mm
E	ácido salicílico (58,0 µg/ml)	12 mm
F	bakuchiol (0,3 µg/ml) + ácido salicílico (14,5 µg/ml)	27 mm
G	bakuchiol (0,6 µg/ml) + ácido salicílico (29 µg/ml)	46 mm (aditivo)
H	bakuchiol (0,6 µg/ml) + ácido salicílico (58 µg/ml)	60 mm (sinérgico)

Después de la inoculación y adición de la muestra de prueba al pocillo, se cubrió cada placa y se incubó durante 48 horas a 37°C. Después de la incubación, se extrajeron las placas y se registraron y tabularon las zonas de inhibición. Como se ve en la Tabla 4, el uso de las concentraciones inhibitorias medias (CI_{50}) de cada sustancia activa (muestras B y D) inhibió satisfactoriamente el crecimiento con éxito de *P. acne*, aunque niveles aún más bajos (la mitad de la CI_{50}) de bakuchiol por sí solo (muestra A) también mostraron una excelente inhibición. Sin embargo, un nivel comparativamente inferior de ácido salicílico (muestra C) no mostró efecto inhibidor. Cuando estaban presentes ambas sustancias activas a la mitad de la concentración inhibitoria media, se observó inhibición (muestra F); sin embargo, parecía que la aparente ineficacia del ácido salicílico a este nivel atenuaba o contrarrestaba la eficacia del bakuchiol. En consecuencia, al menos para el ácido salicílico, debe usarse al menos la mitad y preferiblemente al menos la concentración inhibidora media del ácido dermatológico. Cuando estaban presentes ambas sustancias activas en su concentración inhibitoria media (muestra G), la bioeficacia no era menor, ni simplemente superpuesta (como podría haberse sugerido basándose en la muestra F), sino que era aditiva. Aún más sorprendente fue el hallazgo de que el empleo de mayores niveles de ácido salicílico, dos veces la CI_{50}, con el nivel de CI_{50} de bakuchiol (muestra H) produjo una respuesta sinérgica pesar de que el mayor nivel de ácido salicílico no había proporcionado ninguna mejora con respecto al nivel de CI_{50} (muestra E). Con independencia de ello, los resultados muestran una excelente bioeficacia de la combinación inventiva de la presente invención.

Ejemplo 6A: Estudio clínico antiacné - bakuchiol/ácido salicílico

Se evaluaron en un entorno clínico cuatro formulaciones como lociones antiacné. Tres de las cuatro formulaciones tenían las siguientes sustancias activas: (1) bakuchiol (1%), (2) bakuchiol (1%) y ácido salicílico (2%) y (3) ácido salicílico (2%): la última formulación era un placebo que no contenía sustancia activa. Las formulaciones específicas eran las indicadas en la Tabla 5.

Estas formulaciones se prepararon de la siguiente manera: se combinaron por separado los componentes de cada una de las Fases A y B y se calentaron a 70-75°C. Se añadió la Fase A a la Fase B mientras se agitaba. Después de mezclar bien, se homogeneizó la fase A/B, dejándola alcanzar ~40°C. Después se mezclaron los componentes de la Fase C con ligero calentamiento a ~40°C y, una vez combinados, se añadieron a las Fases A/B. Luego se enfrió la emulsión hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba. En el caso del ácido salicílico y del ácido salicílico + bakuchiol, se añadió la Fase D mientras se agitaba hasta quedar uniforme. Se ajustó el pH a ~5 con trietanolamina y posteriormente se enfrió la composición hasta la temperatura ambiente mientras se agitaba.

Se ensayó cada formulación en 15 sujetos voluntarios, cada uno con acné de moderado a grave (pero sin más de veinticinco (25) lesiones faciales caracterizadas como espinillas predominantemente abiertas y cerradas). Las pruebas se llevaron a cabo durante un período de cuatro semanas, realizando los sujetos voluntarios la calificación por autoevaluación. Antes de la admisión al estudio, cada sujeto voluntario fue examinado por un dermatólogo. Se registró por separado, para los lados derecho e izquierdo de la cara, el estado de la piel facial, incluyendo recuentos reales de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias. También se registró la fecha de inicio de la última menstruación en el caso de mujeres. La gravedad de las espinillas o el acné se determinó mediante las siguientes categorías.

Grado I (leve): menos de 10 espinillas (incluidos puntos negros abiertos y cerrados, micropápulas y puntos blancos) y/o lesiones papulopustulosas inflamatorias en uno o ambos lados de la cara.

Grado II (moderado): 10-25 espinillas (incluidos puntos negros abiertos y cerrados, micropápulas y puntos blancos) y/o lesiones papulopustulosas inflamatorias en uno o ambos lados de la cara.

Grado III (grave): más de 25 espinillas (incluidos puntos negros abiertos y cerrados, micropápulas y puntos blancos) y/o lesiones papulopustulosas inflamatorias en uno o ambos lados de la cara.

Tabla 5

Ingrediente	Nombre comercial/ proveedor	% en peso			
		Bakuchiol	Ácido salicílico	Bakuchiol + ácido salicílico	Placebo
Fase A					
estearato de glicerilo y PEG-100	Arlacel 165/Uniqema	1,5	1,5	1,5	1,5
alcohol araquidílico, alcohol behenílico, glucósido de araquidilo	Montanov 202/Seppic	4,00	4,00	4,00	4,00
dimetilisosorbida	Arlasolve DMI/Uniqema	3,00	-	-	3,00
isohexadecano	Permethyl 101A/Presperse	8,00	8,00	8,00	8,00
dimeticona	Dow Corning 200, 100 cst/Dow Corning	2,00	2,00	2,00	2,00
bakuchiol	Sytenol® A/Sytheon	1,00	-	1,00	-
Fase B					
agua		c. s. para 100	c. s. para 100	c. s. para 100	c. s. para 100
propilenglicol	Propylene glycol/Lyondell	2,00	2,00		2,00
pentilenglicol	Hydrolite-5/Symrise	3,00	-	-	3,00
goma xantana	Vanzan NF/Vanderbilt	0,25	0,25	0,25	0,25
Fase C					
ciclometicona	Dow Corning 344/ Dow Corning	4,00	4,00	4,00	4,00
copolímero de hidroxietilacrilato (y) acriloildimetil taurato de sodio	Sepinove EMT 10/Seppic	1,00	1,00	1,00	1,00
fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno	Phenonip XB/Clariant	1,00	1,00	1,00	1,00
Fase D					
pentilenglicol	Hydrolite-5/Symrise	-	3,00	3,00	-
dimetilisosorbida	Arlasolve DMI/Uniqema	-	3,00	3,00	-

ácido salicílico		-	2,00	2,00	-
Total		100,00	100,00	100,00	100,00

Se aplicó cada loción dos veces al día en una cantidad suficiente para proporcionar un leve recubrimiento de la cara. En la Tabla 6 se resumen los resultados del estudio, presentados como % de reducción del acné lograda.

Tabla 6

Grupo	Loción	N.º de voluntarios	Porcentaje de reducción del acné	
			Al cabo de 2 semanas	Al cabo de 4 semanas
A	loción con 1% de bakuchiol	15	- 33	- 42
B	loción con 2% de ácido salicílico	15	- 17	- 36
C	loción con 1% de bakuchiol y 2% de ácido salicílico	15	- 35	- 52
D	testigo	15	- 5	- 5

Ninguno de los sujetos voluntarios de ninguno de los cuatro grupos experimentó reacciones adversas. Los sujetos voluntarios de los Grupos A y B registraron sus comentarios como "buen producto contra el acné, que deja la piel suave" y expresaron el deseo de continuar usando los productos. Ningún sujeto voluntario del Grupo A informó de sensibilidad al sol, aunque algunos sujetos voluntarios del Grupo B sí notaron un pequeño aumento en la sensibilidad al sol durante el período del estudio. Los voluntarios del Grupo C registraron sus comentarios como "muy buen producto contra el acné, que aumenta la blancura (aclarado de la piel)" y describieron que la loción proporciona una sensación de frescura y es agradable de usar. Todos los sujetos voluntarios del Grupo C expresaron una gran voluntad de continuar usando el producto. Los sujetos voluntarios del Grupo D registraron sus comentarios como "buena crema suavizante de la piel pero con muy escasa actividad contra el acné".

Ejemplo 6B: Estudio clínico antiacné - bakuchiol/ácido retinoico

Se contempla un estudio similar al del Ejemplo 6A salvo por que se sustituye por ácido retinoico (también denominado tretinoína) al 0,1% el ácido salicílico. Se prevé que los resultados se parecerán a los encontrados en el estudio precedente. Por supuesto, cuando se elige utilizar ácido retinoico, es importante tener en cuenta que, aunque es muy eficaz, es mejor minimizar, si no eliminar, el uso de ácido retinoico a la luz de recientes hallazgos de una conexión entre ácido retinoico y cáncer, al menos hasta que tales hallazgos no estén suficientemente contrastados. De todos modos, la sinergia de la presente invención es especialmente deseable en este caso, ya que permite minimizar la cantidad de ácido retinoico al tiempo que se sigue beneficiando de sus propiedades.

Ejemplo 7: Como soporte adicional e ilustración de diversas composiciones para tratamiento de la piel y productos cosméticos según la presente invención, se proporcionan las siguientes formulaciones de la invención:

Ejemplo 7A: Loción antiacné con 1% de bakuchiol y 2% de ácido salicílico

Nombre INCI	Nombre comercial/proveedor	% p/p
Fase A		
agua (desmineralizada)		63,25
EDTA disódico		0,10
propilenglicol		2,00
sorbitol	Sorbo (solución al 70%)/Uniqema	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
insaponificables de aceite de *Persea gratissima* (aguacate)	Crodarom Avocadin/Croda	15,00
cera de abejas	White Bleached NF Beeswax Prills/Ross	1,50
bakuchiol	Sytenol™ A/Sytheon, presente invención	1,00
Fase C		
ácido salicílico		2,00
pentilenglicol	Hydrolite-5/Symrise	3,00
dimetilisosorbida	Arlasolve DMI/Uniqema	3,00
Fase D		
propilenglicol, DMDM, hidantoína, metilparabeno	Paragon/McIntyre	1,00
Total		100,00

Procedimiento: Se combinan por separado los componentes de cada una de las Fases A y B y se calientan a 70-75°C. Después se añade la Fase A a la Fase B mientras se agita. Tras mezclar bien, se homogeneiza la Fase A/B y se permite que alcance ~40°C. Se mezclan los componentes de la Fase C con un ligero calentamiento hasta ~40°C y se añaden después a la Fase A/B. Se ajusta el pH a ~4,5 con trietanolamina. A continuación, se añade la Fase D mientras se agita, hasta que se consigue una composición uniforme.

Ejemplo 7B: Loción antiacné con 1% de extracto de *Psoralea corylifolia* que contiene 65% de bakuchiol + ácido glicólico

Nombre INCI	Nombre comercial/proveedor	% p/p
Fase A-1		
agua (desmineralizada)		61,18
EDTA disódico		0,05
propilenglicol		5,00
Fase A-2		
goma xantana	Vanzan NF/Vanderbilt	0,25
estearato de aluminio y magnesio	Veegum Ultra granules/Vanderbilt	0,40
Fase B		
alcohol cetearílico y cetearil glucósido	Montanov 68/Seppic	7,00
aceite de nuez de albaricoque	Lipovol P/Liop	10,00

estearato de octilo	Cetiol 868/Cognis	3,00
dimeticona	Dow Corning 200 fluid 10cst/Dow Corning	6,00
Extracto de *Psoralea corylifolia* que contiene 65% de bakuchiol	presente invención	2,00
Fase C		
ácido glicólico		4,00
trietanolamina	TEA 99%/Union Carbide	0,12
Fase D		
fenoxietanol, isopropilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno	Liquapar PE/Sutton	1,00
Total		100,00

Procedimiento: Se combinan por separado los ingredientes de las Fases A-1 y A-2 y después se dispersa la fase A-2 en la fase A-1 y se calienta la mezcla a 70-75°C. Se combinan los componentes de la fase B y se calientan a 70-75°C. Después de esto se añade la Fase B a la Fase A-1/A-2 combinada, mientras se agita. Se homogeneiza la mezcla hasta que la mezcla se enfría hasta 60°C. Se añade luego a la Fase A/B, con homogenización, el ácido glicólico de la Fase C. Después se ajusta el pH a ~4,0 empleando trietanolamina. Por último, se añade la Fase D y se mezcla la combinación hasta que se logra una composición uniforme.

Ejemplo 7C: Loción antiacné con 0,5% de bakuchiol o corilifolina + ácido retinoico

Nombre INCI	Nombre comercial/proveedor	% p/p
Fase A-1		
agua (desmineralizada)		63,70
EDTA disódico		0,05
propilenglicol		5,00
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	10,00
ácido esteárico	Emersol 132/Cognis	1,00
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	4,00
feniltrimeticona	Dow Corning 556 Wax/Dow Corning	2,00

Fase C		
aceite de almendras dulces	Cropure Almond/Croda	3,00
bakuchiol o corilifolina	presente invención	1,00
ácido retinoico		0,05
Fase E		
fenoxietanol, isopropilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno	Liquapar PE/Sutton	1,00
Total		100,00

Procedimiento: Se combinan por separado los ingredientes de las fases A-1 y A-2 y después se dispersa la fase A-2 en la fase A-1 y se calienta la mezcla a 70-75°C. Se combinan los componentes de la Fase B y se calientan hasta 70-75°C. A continuación, se añade la Fase B a la Fase A-1/A-2 combinada, mientras se agita. Se homogeneiza la mezcla hasta que la mezcla se enfría hasta 40°C. Después de esto, se añade la Fase C a 40°C. Por último, se añade la Fase E y se mezcla la combinación hasta que queda uniforme. Este proceso se lleva a cabo en una sala oscura para evitar la degradación del ácido retinoico.

Ejemplo 7D: Exfoliante químico con 10% de ácido glicólico y 1% de bakuchiol

Nombre INCI	Nombre comercial/proveedor	% p/p
Fase A		
agua		79,25
ácido glicólico		10,00
glicerina (del 99,7%)	Emery 916/Cognis	3,50
hidroxietilcelulosa	Cellosize QP 4400 H/Amerchol	2,00
Fase B		
bakuchiol	Sytenol® A/Sytheon/presente invención	1,00
poliacrilamida, isoparafina C13-13, laureth-7	Sepigel 305/Seppic	2,50
Fase C		
Trietanolamina (del 99%)		0,75
Fase D		
fenoxietanol, isopropilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno	Liquapar PE/Sutton	1,00
Total		100,00

Procedimiento: Se dispersa en agua a temperatura ambiente la hidroxietilcelulosa de la Fase A. Después de aproximadamente 10 minutos, se calienta la mezcla a ~60°C para mejorar el proceso de disolución en agua. Se deja que la combinación se enfríe hasta aproximadamente 40°C, tras de lo cual se añaden glicerina y ácido glicólico, mientras se agita. Se combinan por separado los componentes de la Fase B, mientras se agita. A continuación, se añade la fase B a la fase A mientras se agita, y después se homogeneiza la combinación hasta que queda uniforme. Después de esto, se añade la fase C para ajustar el pH a aproximadamente 3,5, y se

homogeneiza suavemente la combinación hasta que queda uniforme. Luego se añade la fase D y se homogeneiza la formulación hasta que queda uniforme.

Ejemplo 7E: Exfoliante químico profesional con 30% de ácido glicólico y bakuchiol

Nombre INCI	Nombre comercial/proveedor	% p/p
Fase A		
agua		59,25
ácido glicólico		30,00
glicerina (del 99,7%)	Emery 916/Cognis	3,50
hidroxietilcelulosa	Cellosize QP 4400 H/Amerchol	2,00
Fase B		
bakuchiol	Sytenol® A/Sytheon/presente invención	1,00
poliacrilamida, isoparafina C13-13, laureth-7	Sepigel 305/Seppic	2,50
Fase C		
Trietanolamina (del 99%)		0,75
Fase D		
fenoxietanol, isopropilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno	Liquapar PE/Sutton	1,00
Total		100,00

Procedimiento: Se dispersa en agua a temperatura ambiente la hidroxietilcelulosa de la Fase A. Transcurridos aproximadamente 10 minutos, se calienta la mezcla a ~60°C para mejorar la manipulación de la solución. Se deja enfriar la mezcla hasta aproximadamente 40°C, tras de lo cual se añaden glicerina y ácido glicólico, mientras se agita. Se combinan por separado los componentes de la Fase B, mientras se agita. A continuación, se añade la Fase B a la Fase A mientras se agita, y luego se homogeneiza la combinación hasta que queda uniforme. Después de esto, se añade la Fase C para ajustar el pH a aproximadamente 3,5 y se homogeneiza suavemente la combinación hasta que queda uniforme. Luego se añade la Fase D y se homogeneiza la composición hasta que queda uniforme.

Ejemplo 7F: Crema limpiadora para la piel

Nombre INCI	Nombre comercial/proveedor	% p/p
Fase A		
bórax		0,60
agua		27,60
poliquaternium-24 y ácido hialurónico	Biocare Polymer HA-24/Amerchol	3,80
Fase B		
lanolina hidroxilada	Ohlan/Amerchol	3,00
lanolato de isopropilo	Amerlate P/Amerchol	2,00

bakuchiol	Sytenol® A/Sytheon/presente invención	1,00
cera de abejas		10,00
aceite mineral, vis. 80-90		44,00
estearato de glicerilo, estearato de PEG-100	Arlacel 165/Uniqema	2,00
ozoquerita		5,00
Fase C		
fenoxietanol, isopropilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno	Liquapar PE/Sutton	1,00
Total		100,00

Procedimiento: Se añaden al agua, a temperatura ambiente, el poliquaternium 24 y el ácido hialurónico de la Fase A y se mezclan a fondo hasta que se dispersan a una temperatura de 45 a 50°C. Después se añade bórax y se calienta a ~80°C la formulación combinada. Se mezclan por separado los componentes de la Fase B mientras se agita y se eleva la temperatura hasta aproximadamente 70°C. A continuación, se añade la Fase A a la Fase B, mientras se agita, y después se homogeneiza la combinación durante 3-4 minutos y luego se deja enfriar la mezcla hasta aproximadamente 40°C, con agitación. Después de ello se añade la Fase C y se mezcla la combinación hasta que queda uniforme, y se enfría la mezcla hasta aproximadamente 35°C.

Ejemplo 7G: Loción antienvejecimiento

Nombre INCI	Nombre comercial/proveedor	% p/p
Fase A-1		
agua		58,25
EDTA disódico		0,05
propilenglicol		5,00
Fase A-2		
goma xantana	Vanzan NF/Vanderbilt	0,20
Fase B		
estearato de PEG-s, ceteth-20, estearato de glicerilo, esteareth-20, ácido esteárico	Tefose 2561/Gattefosse	10,00
ácido esteárico	Emersol 132/Cognis	1,00
aceite de ricino hidrogenado	Cutina HR/Cognis	1,00
miristato de octildodecilo	M.O.D./Gattefosse	8,00
dimeticona	Dow Corning 556 wax/Dow Corning	4,00
feniltrimeticona	Dow Corning 556 wax/Dow Corning	2,00
aceite de almendras dulces	Cropure Almond/Croda	3,00

bakuchiol	Sytenol® A/Sytheon/presente invención	1,00
Fase C		
extracto de fruto de *Phyllanthus emblica*	Emblica®/EMD Chemicals	0,50
agua		5,00
Fase D		
fenoxietanol, isopropilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno	Liquapar PE/Sutton	1,00
Total		100,00

Procedimiento: Se combinan por separado los ingredientes de las Fases A-1 y A-2 y luego se dispersa la Fase A-2 en la Fase A-1 y se calienta la mezcla a 70-75°C. Se combinan por separado los componentes de la Fase B y se calientan a 70-75°C. A continuación, se añade la Fase B a la Fase A-1/A-2 combinada, mientras se agita. Se homogeneiza la mezcla durante 3-4 minutos y se deja enfriar hasta 60°C, con agitación. Después se añade la Fase C a la Fase A/B, mientras se agita a ~40°C. Por último, se añade la Fase D y se mezcla la combinación hasta que queda uniforme. El pH de esta formulación es 4.0.

Ejemplo 7H: Loción de filtro solar

Nombre INCI	Nombre comercial/proveedor	% p/p
Fase A-1		
agua		58,13
EDTA disódico		0,05
propilenglicol		3,00
Fase A-2		
goma xantana	Vanzan NF/Vanderbilt	0,20
Fase B		
estearato de glicerilo, estearato de PEG-100	Emolium Delta/Gattefosse	2,50
alcohol cetílico	Crodacol C-70/Cognis	1,50
manteca de karité	Cetiol SB-45/Cognis	1,50
ácido esteárico	Emersol 132/Cognis	1,00
dimeticona	DC 200 fluid/100 cst/Dow Corning	1,00
copolímero PVP/eicoseno	Gannes V-220/ISP	1,00
benzoato de feniletilo	X-Tend 226/ISP	1,00
butilmetoxidibenzoilmetano	Eusolex 9020/EMD	2,00
homosalato	Eusolex HMS/EMD	15,00
octisalato	Eusolex OS/EMD	5,00

siringilidenmalonato de dietilhexilo	Oxynex ST/EMD	2,00
bakuchiol	Sytenol® A/Sytheon	0,50
Fase C		
copolímero de acriloildimetiltaurato de amonio/VP	Arsitoflex AVC/Clariant	0,60
ciclometicona	DC 345/Dow Corning	3,00
Fase D		
aminometilpropanol	AMP-95	0,02
Fase E		
fenoxietanol, isopropilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno	Liquapar PE/Sutton	1,00
Total		100,00

Procedimiento: Se combinan por separado los ingredientes de las Fases A-1 y A-2 y después se dispersa la Fase A-2 en la fase A-1 y se calienta la mezcla hasta 70-75°C. Se combinan por separado los componentes de la Fase B y se calientan hasta 70-75°C. A continuación, se añade la Fase B a la Fase A-1/A-2 combinada, mientras se agita. Se homogeneiza la mezcla durante 2-3 minutos y se enfría la mezcla hasta 45°C. Se añade luego la Fase C, mientras se agita. Después de esto, se añaden las Fases D y E, con agitación hasta que queda uniforme. El pH de esta formulación es aproximadamente 5,9.

Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la materia, utilizando la descripción precedente, puede utilizar las enseñanzas expuestas aquí en toda su extensión y puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones. Las precedentes realizaciones específicas preferidas, por lo tanto, deben interpretarse como meramente ilustrativas, y en modo alguno limitantes del resto de la descripción.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para tratamiento de la piel que comprende a) ácido salicílico; b) bakuchiol y (c) un vehículo dermatológicamente aceptable, en donde el bakuchiol (b) está (i) presente como un material purificado o aislado que tiene una pureza de al menos 60% p/p o como un extracto vegetal purificado que contiene de 1 a aproximadamente 70% o más en peso de bakuchiol basado en el peso total del extracto y (ii) contiene menos de 0,1% en peso de furocumarinas, y en donde la cantidad de bakuchiol presente en la composición es al menos su concentración inhibitoria media (CIM) sobre *Propionibacterium acne* y la cantidad de ácido salicílico presente en la composición es al menos el doble de su cantidad CIM.

2. La composición según la reivindicación 1, en donde el bakuchiol está presente en una cantidad de 0,1 a 10% en basada en la composición total.

3. La composición según la reivindicación 1, en donde el bakuchiol está presente en una cantidad de 0,5 a 5% basada en la composición total.

4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el bakuchiol es un material purificado o aislado que tiene una pureza de al menos 95% p/p.

5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el bakuchiol se añade en forma de un extracto vegetal enriquecido en bakuchiol derivado de *Psoralea corylifolia, P. grandulosa* u *Otholibium pubescens* y que contiene de 85 a 99,99% en peso del meroterpeno.

6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ácido salicílico está presente en una cantidad de hasta 10% en peso basada en la composición total.

7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ácido salicílico está presente en una cantidad de 10 a 70% en peso basada en la composición total.

8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ácido salicílico está presente en una cantidad de 20 a 30% en peso basada en la composición total.

9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ácido salicílico está presente en una cantidad de 50 a 70% en peso basada en la composición total.

10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende además uno o varios ingredientes que se seleccionan del grupo consistente en antioxidantes, vitaminas, agentes antiinflamatorios, hidratantes, emolientes, humectantes y mezclas de los mismos.