

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 645**

51 Int. Cl.:

A61K 31/724	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07H 3/06	(2006.01)		
A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 17/10	(2006.01)		
A61Q 19/02	(2006.01)		
A61Q 19/08	(2006.01)		
A61Q 19/00	(2006.01)		
A61P 17/12	(2006.01)		
A61P 17/04	(2006.01)		
A61P 17/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2012 PCT/US2012/027826**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13036286**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2012 E 12830502 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2755664**

54 Título: **Acetales y hemiacetales de ciclodextrina y retinal para el aclaramiento de la tez**

30 Prioridad:

07.09.2011 US 201113226661

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

03.03.2020

73 Titular/es:

**ISLAND KINETICS INC. (100.0%)
460 South Benson Lane, Suite 3
Chandler, AZ 85224, US**

72 Inventor/es:

**PETER, DAVID, WAYNE;
STANEK, JOHN, DILLON;
OROZCO, CHERIA, L. y
GUPTA, SHYAM, K.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 745 645 T3

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

DESCRIPCIÓN

Acetales y hemiacetales de ciclodextrina y retinal para el aclaramiento de la tez

5 Antecedentes de la invención

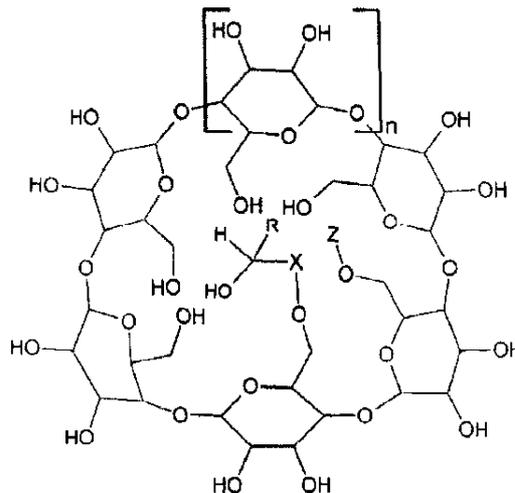
10 La mejora del aspecto físico supone un centro de atención en la vida humana mayor que prácticamente cualquier otra acción relacionada con la vida diaria. Hay bastantes más productos disponibles para el consumidor para el embellecimiento del cuerpo humano que para el tratamiento de las dolencias humanas. La mejora en el tono y el aspecto de la piel es una creciente industria multimillonaria que engloba las disciplinas cosmética, nutraceútica, farmacéutica y de terapia física. La atención del consumidor se centra en el ingrediente milagro más reciente en antienvjecimiento, antiarrugas, suavizante de la piel, iluminador de la piel y otros agentes antienvjecimiento similares, de los cuales a continuación aparecen los ejemplos más recientes de la técnica anterior.

15 El aclaramiento de la piel se ha convertido en un asunto del comercio y actual y de interés para el consumidor. Los productos para el aclaramiento de la piel llevan a cabo múltiples funciones a través de un único esquema de tratamiento comprendido por dos o tres productos en un kit o conjunto. Este es un mercado de rápido crecimiento que representa a los grupos de edad desde adolescentes hasta adultos, incluso ancianos. El mercado del aclaramiento de la piel en Estados Unidos se estima en 2 mil millones de dólares, con más de 20 millones de consumidores de dichos productos. Algunos beneficios del tratamiento con dichos agentes de aclaramiento de la piel incluyen: (I) el suavizado de la piel dañada por cicatrices acnéicas, cicatrices de heridas, las marcas dejadas por dolencias tales como la viruela, defectos en la piel e "imperfecciones" de la piel, (ii) el equilibrado del tono de la piel debido a la decoloración de la piel resultante de cicatrices acnéicas, cicatrices de heridas, las marcas dejadas por dolencias tales como la viruela, defectos en la piel y otras "imperfecciones" de la piel, (iii) la reducción o la eliminación de manchas por la edad, de manchas cutáneas, de "marcas de belleza" desagradables, la decoloración de las estrías del abdomen por el embarazo y la decoloración de la piel por la exposición al sol, (iv) el aclaramiento de áreas oscuras de la piel para iluminar el tono de la piel para un mejor brillo facial, (v) el abordaje de la piel grasa o de la piel seca para una tez clara, (vi) la renovación de las células muertas de la piel para favorecer un crecimiento reciente de piel vibrante, (vii) la reducción o la eliminación de las arrugas y de las líneas de expresión para una piel más suave y (viii) la infusión de nutrientes esenciales para favorecer el crecimiento de una pella en sana y un aspecto brillante.

La presente invención aborda la necesidad de una solución a los problemas asociados con la biología de la piel que requieren un aclaramiento de la piel.

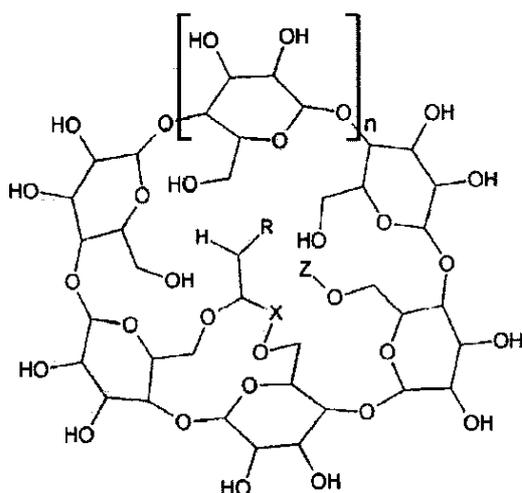
35 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula (Ia) y/o (Ib), o mezclas de los mismos:



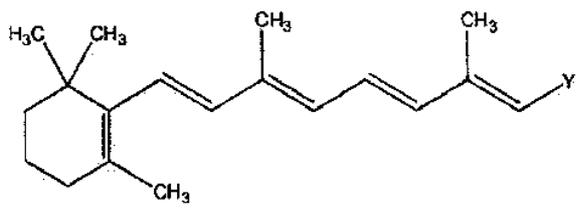
(I a) hemiacetal de ciclodextrina y retinal

40

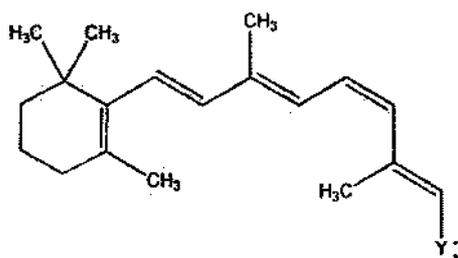


(I b) acetal de ciclodextrina y retinal

- 5 en las que $n = 0, 1, 2, 3$ o 4 y preferentemente $n = 1, 2$ o 3 ; y
 X es: O (enlace directo);
 Z se selecciona entre el grupo que consiste en: H, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{M}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3\text{M}$ y $-\text{PO}_3\text{M}_2$ y preferentemente Z es H;
 M se selecciona entre el grupo que consiste en: Na, K, Ca, Mg, Ba, Zn, Mn, Cu, Fe, Co y Ni,
 10 y en las que R se selecciona entre el grupo que consiste en:



15 y



20 en las que Y = punto de unión y uno o más componentes adicionales.

Las composiciones de la invención pueden ser eficaces para proporcionar un aclaramiento de la piel que es útil para el tratamiento de la piel dañada por dolencias que incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: cáncer, diabetes, tratamientos con radiación, quimioterapia y quemaduras solares; disfunción mitocondrial; manchas por la edad; acné, pérdida de los antioxidantes celulares; cambios en la piel asociados con el envejecimiento, incluyendo pérdida de colágeno, pérdida de la elasticidad de la piel, pérdida de la flexibilidad de la piel, arrugas y líneas de expresión de la piel, oxidación, daños por radiación, daños por radicales libres y daños por UV; piel seca; xerosis; ictiosis; caspa; manchas parduzcas; queratosis; melasma; lentigos; manchas cutáneas oscuras; pigmentación de la piel, incluyendo manchas pigmentadas, ojeras, piel oscurecida y defectos; piel grasa; verrugas; eccema; prurito cutáneo; psoriasis; dermatosis inflamatoria; inflamación tópica; alteraciones en la queratinización; sequedad en el cuero cabelludo; despigmentación de la piel y combinaciones de los mismos.

Los siguientes términos usados en el presente documento tienen los significados establecidos a continuación.

35 Piel dañada. Las dolencias de la piel causadas por las enfermedades de los órganos internos y sus tratamientos. Algunos ejemplos incluyen un estado de piel dañada por diabetes, cáncer, tratamientos con radiación, quimioterapia

y quemaduras solares (radiación solar).

“Quiralmente correcto”. Una molécula, un complejo o un par iónico que tiene un átomo de carbono tetrahédrico con cuatro sustituyentes diferentes se denomina quiral; este átomo de carbono se denomina quiral. Estos compuestos se designan con una “D” mayúscula o una “L” mayúscula con respecto a cómo se correlacionan con el gliceraldehído. La mayoría de los materiales naturales siguen al enantiómero “L” del gliceraldehído. El enantiómero “quiralmente correcto” en cada caso es aquel, “D” o “L,” que sea natural.

d o l; (+) o (-). Éstos indican la dirección de la rotación óptica de una molécula.

Diastereómeros. Los diastereómeros son los estereoisómeros que no son enantiómeros.

Enantiómeros. Un enantiómero es uno de los dos estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí que no son superponibles.

Par iónico. Un compuesto formado por un enlace iónico entre un agente donante de electrones y uno aceptor de electrones, o un agente cargado positivamente y uno cargado negativamente.

Derecha (R) o izquierda (S) se refieren a la configuración diestra o siniestra de una molécula o un átomo quiral, respectivamente, basado en las reglas de Cahn-Ingold-Prelog. Dextro (d, o +) y Levo (l, o -) significan la dirección de la rotación óptica que estas moléculas quirales imparten sobre el plano de la luz polarizada.

Orgánico. Que es, que contiene o que está relacionado con los compuestos carbonados, especialmente en los que el hidrógeno está unido al carbono, tanto si derivan de organismos vivos como de seres inertes.

Aclaramiento de la piel. Agentes que proporcionan un tratamiento para determinados trastornos dermatológicos que incluyen piel dañada por cáncer, diabetes, tratamientos con radiación, quimioterapia y quemaduras solares; disfunción mitocondrial; manchas por la edad; acné, pérdida de los antioxidantes celulares; cambios en la piel asociados con el envejecimiento, incluyendo pérdida de colágeno, pérdida de la elasticidad de la piel, pérdida de la flexibilidad de la piel, arrugas de la piel y líneas de expresión, oxidación, daños por radiación, daños por radicales libres y daños por UV; piel seca; xerosis; ictiosis; caspa; manchas parduzcas; queratosis; melasma; lentigos; manchas cutáneas oscuras; pigmentación de la piel, incluyendo manchas pigmentadas, ojeras, piel oscurecida y defectos; piel grasa; verrugas; eccema; prurito cutáneo; psoriasis; dermatosis inflamatoria; inflamación tópica; alteraciones en la queratinización; sequedad en el cuero cabelludo; despigmentación de la piel y combinaciones de los mismos.

Descripción de la técnica relacionada

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que están formados por cinco o más unidades unidas de anhidroglucosa α -(1-4). Las α -, β - o γ -ciclodextrinas (Dibujos I, II y III) preparadas mediante la conversión enzimática de almidón difieren en el diámetro de su cavidad y generalmente también son adecuadas para su inclusión en un gran número de sustancias orgánicas, cuyos ejemplos siguen a continuación.

Las ciclodextrinas forman complejos de inclusión con muchos compuestos orgánicos, incluyendo productos farmacéuticos [(Challa et al., AAPS Pharm Sci Tech, 6, E 329 (2005))].

Munoz et al. [(Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 14, 909 (1996); Munoz et al., Analytica Chimica Acta, 227, 297 (1989)] desvelan ciertos complejos de ciclodextrina y retinoide, incluyendo un complejo de β -ciclodextrina y retinal.

Pitha (Patente de Estados Unidos 4.371.673) desvela ciertos complejos de ciclodextrina de polímeros retinoides.

Moldenhauer et al. (Patente de Estados Unidos 5.985.296) desvelan una composición que consiste en un complejo seleccionado entre el grupo que consiste en γ -ciclodextrina con retinol y γ -ciclodextrina con un derivado de retinol seleccionado entre el grupo que consiste en ésteres de retinilo y ácido retinoico; en la que dicho retinol y derivado de retinol y dicha γ -ciclodextrina están presentes en una proporción ponderal entre el retinol y la γ -ciclodextrina que varía entre 1:20 y 1:1.

Zawadzki et al. [(J Natl Cancer Inst. 65, 1011-5 (1985)] desvelan una forma soluble en agua unida por polímero del retinal. El retinal se conjugó con la hidrazida del carboximetildextrano en presencia de alfa- y beta-ciclodextrinas.

Loftsson et al. [(Pharmazie, 63, 171-9 (2008)] desvelan que puede obtenerse una administración mejorada de medicamentos a la retina a través de la conjuntiva/esclerótica mediante la formulación de fármacos lipófilos en forma de soluciones de complejos hidrófilos de fármaco/ciclodextrina.

Merece la pena destacar que los anteriores complejos de inclusión de ciclodextrinas, aunque pueden tener sus propias características físicas y químicas distintivas, habitualmente están formados por dos moléculas químicamente

diferentes (siendo la ciclodextrina el hospedador y siendo otra molécula orgánica el invitado), y parece que no hay ninguna formación de un enlace covalente entre las moléculas hospedadora e invitada.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

5

FIGURA I: γ -Ciclodextrina.

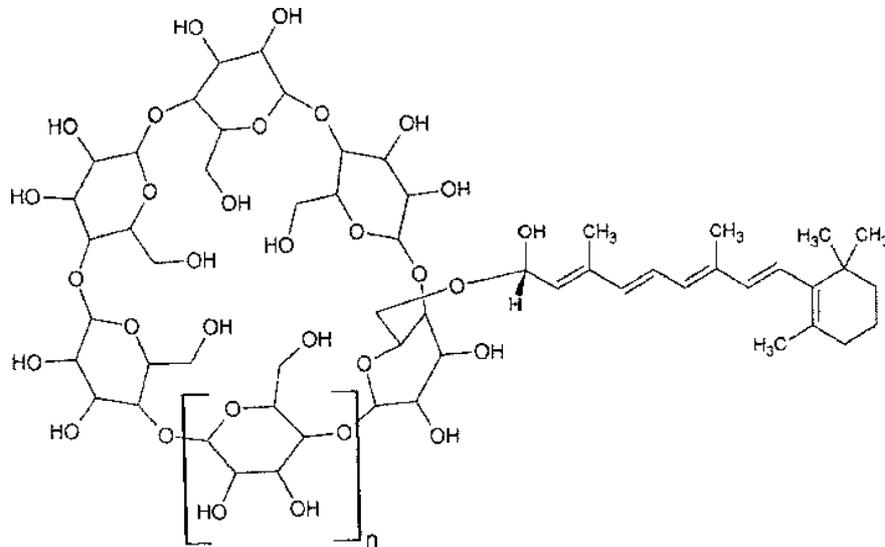
FIGURA II: α -Ciclodextrina.

FIGURA III: β -Ciclodextrina.

10 Descripción detallada

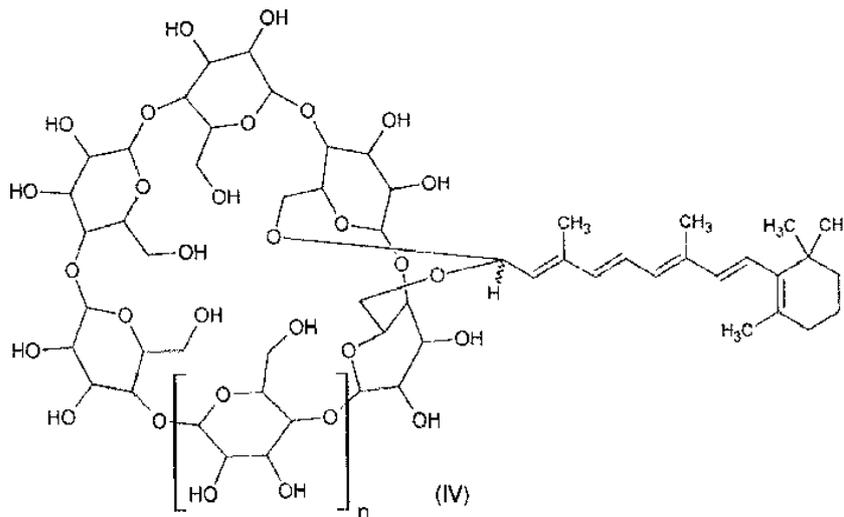
La presente invención desvela composiciones que comprenden acetales y hemiacetales de ciclodextrina y retinal de la fórmula (Ia) y/o (Ib), o mezclas de los mismos. Estos se preparan mediante la reacción del retinal con una ciclodextrina, tal como la γ -ciclodextrina. Se produce la formación de un enlace químico covalente entre dichas moléculas reactivas que da como resultado la formación de los correspondientes compuestos de acetal o hemiacetal. Adicionalmente, el átomo de carbono en la posición del hemiacetal puede tener una estereoquímica (R) o (S). Estos compuestos pueden presentarse por lo tanto en sus formas (R) o (S), según se ilustra en las fórmulas (III) hasta (V), todas las cuales son útiles para los fines de tratamiento biológico de la piel de la presente invención:

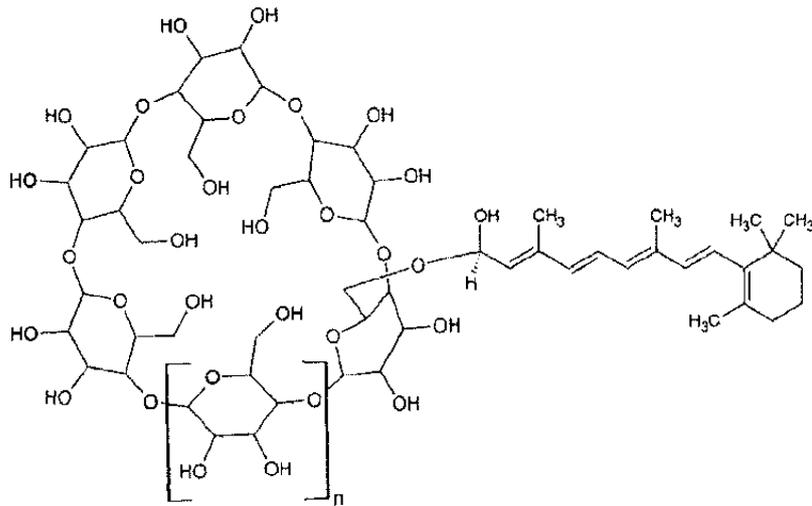
15



20

Isómero S (III)





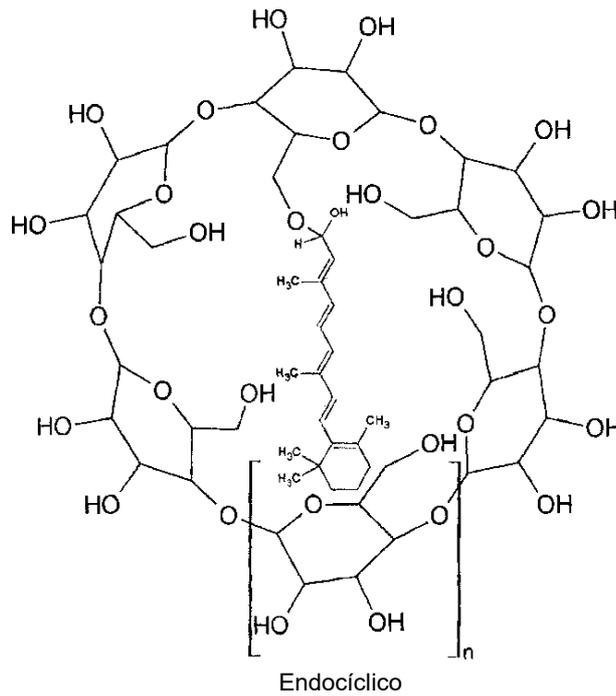
Isómero R (V)

en la que,
 $n = 0, 1, 2, 3$ o 4 y preferentemente $n = 1, 2$ o 3 .

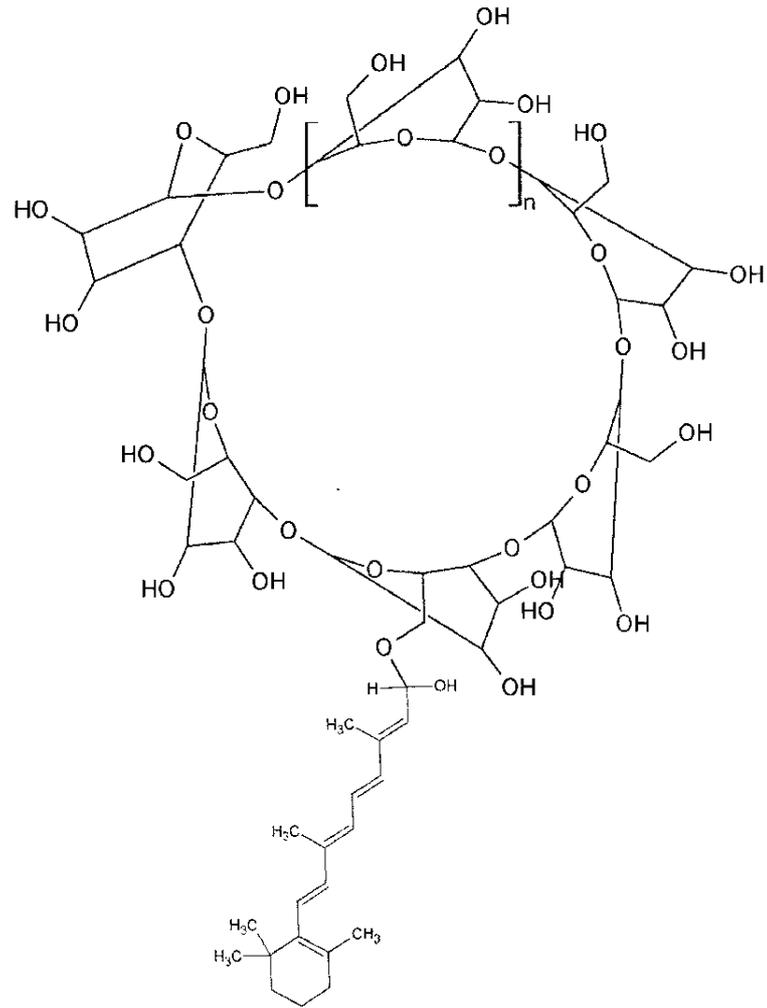
5

La cadena lateral de los compuestos de las composiciones de la presente invención, que deriva de una fracción de polienoaldehído, puede estar orientada bien hacia el interior (endocíclica, fórmula VII) o bien hacia el exterior (exocíclica, fórmula VIII) de la cavidad polihidroxilica de la fracción de la ciclodextrina. Esto da como resultado una plétora de posibilidades estructurales estereoquímicas configuracionales y conformacionales.

10



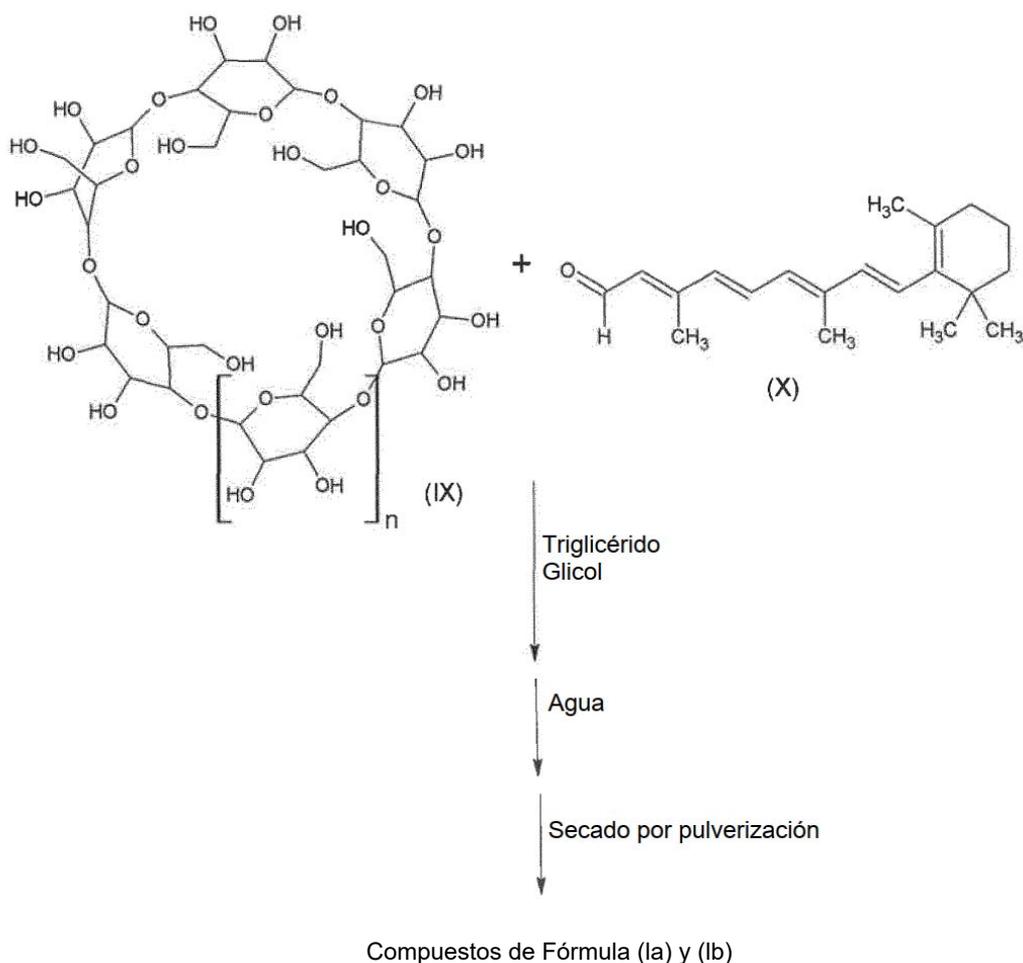
(VII),



Exocíclico

5 (VIII),
 en la que,
 n = 0, 1, 2, 3 o 4 y preferentemente n = 1, 2 o 3.

10 Las composiciones de la presente invención pueden ser preparadas mediante el proceso ilustrado para los compuestos de fórmula (Ia y Ib), mediante lo cual se hace reaccionar una ciclodextrina (IX) con un polienal (X) o una modificación del mismo;



5 en la que,
n = 0, 1, 2, 3 o 4 y preferentemente n = 1, 2 o 3.

10 Dicho proceso comprende (i) en primer lugar la mezcla del retinal y un líquido solubilizante orgánico hasta que se obtiene una mezcla transparente; (ii) a esta mezcla se añade una ciclodextrina adecuada y agua y se mezcla durante 1 - 120 horas bajo una atmósfera de nitrógeno o de argón; (iii) la mezcla de reacción se seca después hasta un polvo; (iv) el método de secado preferido es un secado por pulverización con combustión por pulsos, que es una técnica de secado por pulverización especializada diseñada para minimizar la exposición a cualquier temperatura elevada del producto que se está secando, en la que el líquido solubilizante orgánico se selecciona entre el grupo que comprende un triglicérido, un poliol, propionato de retinilo, un éster graso, o combinaciones de los mismos.

15 En el proceso de la presente invención, son útiles las ciclodextrinas y sus derivados, incluyendo las ciclodextrinas sulfatadas, las ciclodextrinas fosfatadas y todas las formas de polienoaldehydos.

20 En el proceso de la presente divulgación, también son útiles los aldehydos distintos al retinal. Además, también son útiles los isómeros, los análogos y los derivados del retinal. También son útiles los aldehydos retinoides y los derivados retinoides del retinal, incluyendo el propionato de retinilo (propionato de vitamina A) y otros ésteres de retinilo, así como también son útiles otros derivados tales como los divulgados por Ebrey et al (Biochemistry, 1975, 14 (18), págs. 3933-3941).

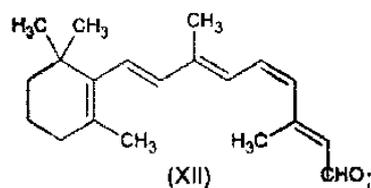
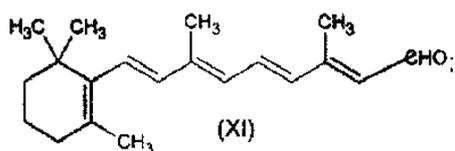
25 En el proceso de la presente invención, puede usarse un triglicérido, un alquil o un aril éster de ácido graso de C-10 a C-20, un alquil o un aril éster de un alcohol graso de C-10 a C-20, o un poliol y combinaciones de los mismos, como líquidos solubilizantes orgánicos.

30 En el proceso de la presente invención, puede usarse un alquilglicol, tal como etilenglicol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol, pentilenglicol, hexilenglicol, metil propanodiol, polietilenglicol, glicol éteres (tales como etoxidiglicol) como líquidos solubilizantes orgánicos.

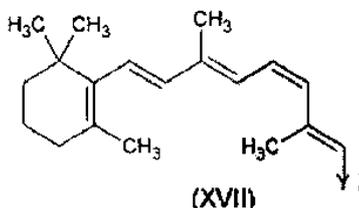
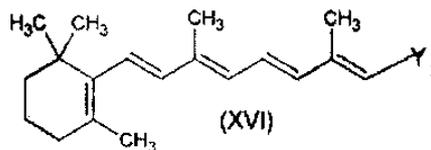
En el proceso de la presente invención se usa un secado por pulverización con combustión por pulsos. También

pueden optimizarse para su uso otros métodos de secado, tales como un secado en lecho fluido, un secado en tambor, un secado solar, un secado por pulverización industrial, una liofilización, un secado con microondas, un secado dieléctrico, un secado por impacto, un secado neumático, un secado instantáneo, un secado en cinta transportadora. Es concebible que las composiciones, cuando están en solución, puedan ser añadidas al producto cosmético sin ninguno de estos procesos de secado.

En el proceso de la presente invención se usa aldehído retinoide, algunos ejemplos de los cuales son de la fórmula (XI) y (XII);



Esto da lugar a una cadena lateral retinoide del correspondiente hemiacetal o acetal de ciclodextrina y retinal, como en la fórmula (XVI) y (XVII);



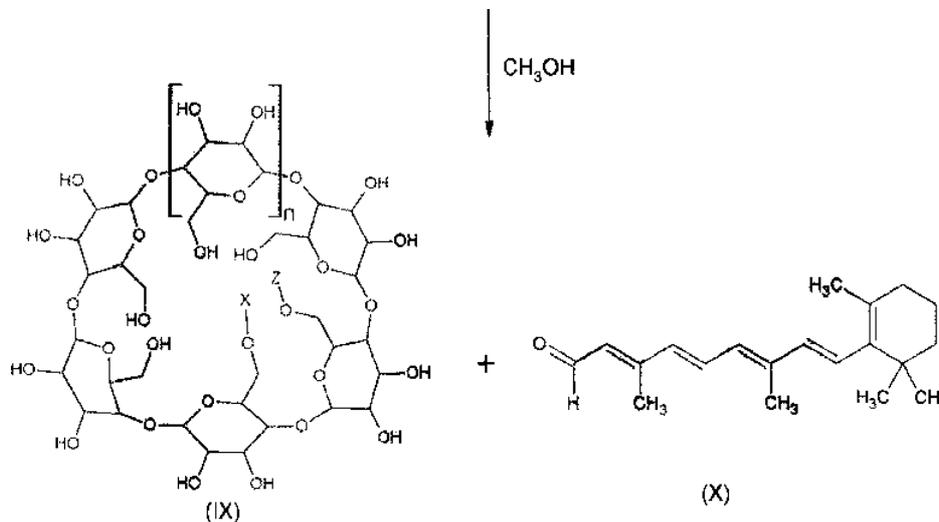
en la que,
Y= punto de unión en el carbono del hemiacetal o del acetal en la fórmula (Ia) y (Ib).

La presente invención también proporciona una composición para su uso en un método para el tratamiento, la prevención, la reducción de la aparición o la mejora de los síntomas asociados con una enfermedad relacionada con afecciones que incluyen, pero no se limitan a, tez acnéica y desfiguraciones de la piel y oscurecimiento de la piel resultante del acné; piel dañada por cáncer, diabetes, tratamientos con radiación, quimioterapia y quemaduras solares; cambios en la piel asociados con el envejecimiento, incluyendo pérdida de colágeno, daños por radiación, daños por radicales libres y daños por UV; piel seca; xerosis; ictiosis; caspa; queratosis; pigmentación de la piel, incluyendo manchas pigmentadas, ojeras, piel oscurecida y defectos; piel grasa; verrugas; eccema; prurito cutáneo; psoriasis; dermatosis inflamatoria; inflamación tópica; alteraciones en la queratinización; sequedad en el cuero cabelludo y combinaciones de los mismos; que comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición de la presente invención. La presente invención también proporciona un uso no terapéutico de una composición de la invención, para el tratamiento, la prevención, la reducción de la aparición o la mejora de los síntomas asociados con una afección seleccionada entre el grupo que consiste en: manchas por la edad; cambios en la piel asociados con el envejecimiento que incluyen pérdida de la elasticidad de la piel, pérdida de la flexibilidad de la piel, arrugas de la piel y líneas de expresión; manchas parduzcas; melasma; lentigos; manchas cutáneas oscuras y combinaciones de los mismos. La presente divulgación también proporciona un método para el tratamiento, la prevención, la reducción de la aparición o la mejora de los síntomas asociados con una enfermedad relacionados con afecciones que incluyen, pero no se limitan a, disfunción mitocondrial; pérdida de los antioxidantes celulares; cambios en la piel asociados con el envejecimiento que incluyen la oxidación.

En algunas realizaciones, los compuestos de las composiciones de la presente invención poseen la propiedad única de desacetilización cuando se hacen reaccionar con un alcohol de cadena lineal de bajo peso molecular, tal como metanol. Esta reacción no se produce con un alcohol de cadena ramificada, tal como isopropanol, o un agente no polar, tal como cloroformo. Esta desacetilización también se produce en una aplicación tópica. El pH ácido de la piel

y la presencia de una humedad tópica parecen ser responsables de esta reacción. Esto se ilustra continuación:

Compuestos de Fórmula (Ia) y (Ib)



5

en la que,

$n = 0, 1, 2, 3$ y 4 y preferentemente n es 1, 2 o 3;

$X = H$;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en: $H, -SO_3H, -SO_3M, -PO_3H_2, -PO_3M$ Y $-PO_3M_2$, y preferentemente Z es H ; y

$M = Na, K, Ca, Mg, Ba, Zn, Mn, Cu, Fe, Co$ y Ni .

10

15

Las composiciones de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento, la prevención, la reducción de la aparición o la mejora de los síntomas asociados con determinados trastornos dermatológicos que incluyen, pero no se limitan a, piel dañada por cáncer, diabetes, tratamientos con radiación, quimioterapia y quemaduras solares; disfunción mitocondrial; manchas por la edad; acné y desfiguraciones de la piel y oscurecimiento de la piel relacionados con el acné; pérdida de los antioxidantes celulares; cambios en la piel asociados con el envejecimiento, incluyendo pérdida de colágeno, pérdida de la elasticidad de la piel, pérdida de la flexibilidad de la piel, arrugas de la piel y líneas de expresión, oxidación, daños por radiación, daños por radicales libres y daños por UV; piel seca; xerosis; ictiosis; caspa; manchas parduzcas; queratosis; melasma; lentigos; manchas cutáneas oscuras; pigmentación de la piel, incluyendo manchas pigmentadas, ojeras, piel oscurcida y defectos; piel grasa; verrugas; eccema; prurito cutáneo; psoriasis; dermatosis inflamatoria; inflamación tópica; alteraciones en la queratinización; sequedad en el cuero cabelludo y combinaciones de los mismos.

20

25

Se prefiere tener las composiciones de la presente invención incorporadas en una base portadora adecuada o un sistema de administración tópico y cualquier otro agente deseable. La presente invención proporciona composiciones que comprenden el compuesto de fórmula (Ia) y/o el compuesto de fórmula (Ib), o mezclas de los mismos, y uno o más componentes adicionales, tales como, pero no se limitan a: antioxidantes, radicales libres, agentes neutralizantes, agentes antiinflamatorios, colágeno y agentes potenciadores de la fibrina y compuestos de amonio cuaternario. Las composiciones pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden el compuesto de fórmula (Ia) y/o el compuesto de fórmula (Ib) en una cantidad de entre aproximadamente el 0,05 % y el 40 % en peso, preferentemente entre aproximadamente el 0,05 % y aproximadamente el 25 % en peso, o más preferentemente entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 15 % en peso.

30

35

El papel de los antioxidantes y de los agentes neutralizantes de los radicales libres en la reducción del proceso de envejecimiento de la piel y en la reducción de las arrugas de la piel es bien conocido en la técnica anterior. Los antioxidantes y los neutralizadores de radicales libres pueden ser incluidos en las composiciones de la presente invención para la protección de la piel en las capas de renovación de la piel más profundas, en las que se generan células cutáneas nuevas. Por esta razón, también puede ser beneficioso un antioxidante o un neutralizador intracelular de radicales libres. Entre los antioxidantes con múltiples funciones que son útiles junto con los agentes de la presente invención incluyen Abyssine, Acai, Acetil L-Cisteína, Acetil L-Carnitina, L-Adenina, Adenosina, Aldavina, Aldenina, Alfalfa, Alantoina, Arbutin, Ambiaty, Ameliox, Arándano rojo del Ártico, Arganilo, Artemisia, Ácido L-Ascórbico, Palmitato de Ascorbilo, Ácido Asiático, Astaxantina, Beta Caroteno, Extracto de Ácido Betulínico, Arándano, Extracto de Arándano azul, Camu Camu, Adelfa Canadiense, Catalasa, Uña de Gato, Chirimoya, Mora de los Pantanos, Arándano rojo, Grosellero de la India, Ácido Gálico, Musaraña Gigante, Baya de Goji, Extracto de Té Verde, Extracto

40

45

de Guaba, Extracto de Brecina, Ciruela de Kakadu, Extracto de Kiwi, Kudzu Zymbiozome Fermentum, Litchiderm, Licopeno, Fosfato Magnésico de Ascorbilo, Extracto de Magnolia, Mangostino, Extracto de Malvasisco, Melitane, Cardo Mariano, MitoProtect (Nanoheart), Natrulon, Nectapure, Extracto de Noni, Extracto de Hojas de Boldo, Ficocianina, Ácido Fítico, Plantago, Pueraria Mirifica, Extracto de Calabaza, Quercetina, Trébol Rojo, Extracto de Vino Tinto, Resveratrol, Palmitato de Retinilo, Rodiola, Té Rooibos, Dismutasa de Superóxido, Tetrahidrocurcuminoides, Tiorredoxina, Ácido Tióctico, Tiotaina, Extracto de Tomillo, Tocoferol, Tocoferol, Extracto de Cúrcuma, Ubiquinona, Venuceane, Extracto de Peonía Blanca, Extracto de Té Blanco y combinaciones de los mismos.

Pueden incluirse agentes antiinflamatorios en las composiciones de la presente invención para reducir la irritación de la piel causada por condiciones medioambientales, de higiene personal, de embellecimiento del cuerpo y hábitos dietéticos/personales. Se sabe que la irritación de la piel causa la degradación del colágeno, lo que da como resultado arrugas en la piel. Algunos ejemplos de condiciones medioambientales que pueden causar irritación de la piel incluyen aire seco, UV, luz solar, radicales libres, contaminantes del aire y similares. Algunos ejemplos de condiciones de higiene personal que pueden causar irritación de la piel incluyen el uso de jabones y limpiadores, agentes de afeitado y de eliminación del cabello y similares. Algunos ejemplos de embellecimiento del cuerpo que pueden causar irritación de la piel incluyen fragancias, productos cosméticos y otros agentes decorativos corporales. Algunos ejemplos de condiciones de hábitos dietéticos/personales que pueden causar irritación de la piel incluyen el uso de alimentos ricos en grasas que pueden aumentar la síntesis de prostaglandinas en el cuerpo, el uso excesivo del tabaco y el alcohol, todo los cuales se sabe que causan irritación de la piel.

La mayoría de los agentes antiinflamatorios funcionan mediante una reducción en la producción de prostaglandinas a través de su inhibición de las enzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y lipooxigenasa-5 (LOX-5). Los usos de ingredientes de masaje o de vasodilatadores para la eliminación del ácido láctico de áreas de inflamación son terapias bien conocidas. Se ha reconocido el inicio de la inflamación por especies de oxígeno reactivo (tales como aniones de superóxido). Recientemente, se ha reconocido el papel de la sustancia P en la neurotransmisión del dolor en la respuesta inflamatoria. La inhibición de las citocinas inflamatorias en el desarrollo de nuevas terapias antiinflamatorias está siendo estudiada activamente. Además, recientemente se ha implicado una excesiva producción de óxido nítrico (NO) por los macrófagos activados en numerosas dolencias inflamatorias que incluyen la artritis. Estos aspectos se han descrito con más detalle en las patentes de Estados Unidos 5.494.668; 5.888.514; 5.854.291; y 5.916.565.

También pueden incluirse agentes potenciadores del colágeno y de la fibrina en las composiciones de la presente invención. Es bien conocido que, con el proceso de envejecimiento natural, la producción de colágeno y de fibrina se ralentizan. Esto provoca un adelgazamiento de la piel, una pérdida de elasticidad de la piel y la formación de arrugas. La inclusión de agentes potenciadores del colágeno y de la fibrina en cualquier tratamiento antienvjecimiento integral es por lo tanto de importancia biológica para la regeneración de la piel.

En la comunidad científica está bien reconocido que los sistemas de administración son muy útiles en las disciplinas cosmética y farmacéutica. En un reciente artículo escrito por uno de los presentes inventores (Cosmetic Delivery Systems, Household & Personal Products Industry, conocida habitualmente como la revista HAPPI, publicación de enero de 2003, página 79) se han analizado la definición y los beneficios de diversos sistemas de administración de la técnica anterior. Por lo tanto, un sistema de administración es una combinación de arte y de ciencia que puede mejorar el rendimiento y el aspecto frente al consumidor de un producto o de una composición para el consumidor.

También se divulga en el presente documento un sistema de administración tópica que comprende una combinación científica de complejos de aminoácido/éster y péptido quiralmente correctos mitoprotectores para una biología de la piel sana y un sistema de administración de alto rendimiento para proporcionar una solución integral a los problemas asociados con los trastornos de la piel.

Los compuestos de amonio cuaternario se han usado habitualmente en los modernos agentes para el cuidado de la piel por diversos beneficios que incluyen acondicionamiento, brillo, suavizado de la piel y similares. Estos compuestos de amonio, que son de naturaleza catiónica, también contienen un contraión aniónico en forma de un par iónico. Por ejemplo, Crodasorb UV-HPP (Polyquaternium-59) es una composición polimérica de amonio cuaternario en la que el cloruro y el metosulfato están unidos en forma de contraiones aniónicos. Los versados en esta materia apreciarán bien que únicamente la parte catiónica de dichos agentes de amonio cuaternario proporciona los beneficios de cuidado de la piel tales como la prevención de daños por UV y la protección de la resistencia a la tracción, la hidrofobicidad y la protección del color natural de la piel. En otro ejemplo, el Incroquat UV-283 (cloruro de cinamidopropiltrimonio), un compuesto de amonio cuaternario absorbente de UV, proporciona protección frente a los daños por UV y radicales libres. En este ejemplo, la fracción catiónica del cinamidopropiltrimonio de esta composición proporciona dichos beneficios y la parte aniónica (el cloruro) no proporciona ningún efecto beneficioso para la piel.

La importancia de los antioxidantes intracelulares en los agentes antienvjecimiento ha estado en el punto de mira en los últimos años. La incorporación de antioxidantes botánicos en productos cosméticos está ganando popularidad debido a los beneficios antienvjecimiento y otros de mejora del tono de la piel, que concuerdan con su uso como suplementos nutricionales. En el mercado han aparecido productos cosméticos formulados con los antioxidantes habituales (vitamina E, Coenzima Q10, ácido ascórbico, ácido lipoico e isoflavonas de soja, etc.) con unas

reivindicaciones prometedoras. El diseño de un producto antioxidante tópico ofrece retos: un producto antioxidante de amplio espectro debería controlar la oxidación intracelular resultante de los mecanismos biológicos que incluyen el oxígeno, los radicales libres, los UV, los contaminantes atmosféricos, las enzimas oxidantes, la oxidación catabólica y la oxidación química. La selección de los antioxidantes intracelulares y de los neutralizadores de radicales libres funcionales para controlar los complejos mecanismos de oxidación bioquímica, frecuentemente interrelacionados y el diseño de sistemas de administración tópica para asegurar la biodisponibilidad mediante una absorción a través de la piel, son de una importancia fundamental.

Una combinación de antioxidantes puede ser más eficaz que un único antioxidante sobre una base del mismo peso debido al mecanismo antioxidante en cascada. Es bien conocido que los antioxidantes pertenecen a diversas clases químicas, tales como polifenoles, carotenoides, flavonoides y similares. Algunos de dichos ejemplos se presentan a continuación (la clase química está indicada entre paréntesis). Rutina (flavona), Quercetina (flavona), Hesperidina (flavona), Diosmina (flavona), Mangiferina (xantona), Mangostina (xantona), Cianidina (carotenoide), Astaxantina (carotenoide), Xantófilo (carotenoide), Licopeno (carotenoide), caroteno (carotenoide), resveratrol, (polifenol), tetrahidrocurcumina (polifenol), ácido rosmarínico (polifenol), ácido elágico (polifenol), hipericina (polifenol), ácido clorogénico (polifenol), oleuropeína (polifenol), ácido lipoico (disulfuro), glutatión oxidado (disulfuro), cistina (disulfuro), N-acetil-cistina (disulfuro), glutatión reducido (sulfhidrilo), cisteína (sulfhidrilo) y N-acetilcisteína (sulfhidrilo).

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una combinación de ingredientes antioxidantes de diferentes clases químicas para controlar la oxidación intracelular resultante de los diversos mecanismos bioquímicos. Estos antioxidantes también pueden poseer unas propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas. La cantidad total de antioxidantes debería estar cuidadosamente equilibrada, ya que una cantidad excesiva de antioxidantes puede tener un efecto opuesto, pro-oxidante, que da como resultado una mala estabilidad y comportamiento del producto. El uso de antioxidantes sinérgicos ofrece ventajas adicionales. La función clave de dicha sinergia es reconvertir el radical libre antioxidante a su estado original no radicalico, seguido de su autodestrucción en moléculas neutras no perjudiciales. Frecuentemente se usan hidroxiaácidos (cítrico, ascórbico, tartárico, etc.), con este fin. La Coenzima Q10, la vitamina C y la quercetina también han sido notificadas como sinérgicas.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden un agente que reduce la viscosidad, por ejemplo, similar a la viscosidad del agua. Un ejemplo de dicho agente reductor de la viscosidad es un ajustador del pH. El pH puede ser reducido o preferentemente elevado.

Una gran diversidad de ingredientes potenciadores del colágeno y de la fibrina están ahora disponibles comercialmente que también se sabe que ayudan en las funciones celulares. Dichos ingredientes también pueden ser incluidos en las composiciones de la presente invención, algunos ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, Extracto de la Raíz de Withania Somnifera, Extracto de Ascophyllum Nodosum, Extracto de Asparagopsis Armata, Extracto de las Hojas de Veronica Appendiculata, Extracto de la Corteza/Hoja de Betula Alba (Abedul), Extracto de los Frutos de Silybum Marianum, Aminoguanidina HCl, Cultivo Celular de los Frutos de Malus Domestica, Extracto de las Hojas de Argania Spinosa, Acetil Hexapéptido-8, Extracto de Vaccinium Myrtillus (Arándano), Extracto de los Frutos de Rubus Fruticosus (Zarzamora), Aceite de las Semillas de Borago Officinalis, Cultivo Celular de los Meristemos de Buddleja Davidii, Ascorbato de Tetrahexildecilo, Carnosina (L), Catalasa, Cultivo Celular de los Meristemos de Centella Asiatica, Tetrapéptido-3 de Caproilo, Mucopolisacardios mixtos, Glicógeno, Tripéptido-2, Cultivo Celular de los Meristemos de Leontopodium Alpinum, Extracto de los Frutos de Phyllanthus Emblica, Extracto de Acmella Oleracea, Extracto de Vitex Agnus Castus, Tetraisopalmitato de Ascorbilo, Hexapéptido-6 de Palmitoilo, Extracto de Lycium Barbarum (baya de Goji), Extracto de Macrocystis Pirifera, Fermento de Té Negro de Saccharomyces/Xylinum, Pentapéptido-3, Isoflavonas de Soja, Extracto de las Semillas de Theobroma Cacao (Cacao), Extracto de las Hojas de Camellia Sinensis, Extracto de las Cáscaras de Garcinia Mangostana, Extracto del Pericarpo de Litchi Chinensis, Extracto de la Corteza de Machilus, Extracto de la Corteza de Mallotus, Glicosaminoglicanos, Aceite de las Flores de Citrus Aurantium Duclis (Neroli), sH-Polipéptido-15, Aceite de las Semillas de Simmondsia Chinensis (Jojoba), Extracto de los Frutos de Opuntia Ficus, Extracto de Pisum Sativum (Péptido del Guisante), Octapéptido-3 de Acetilo, Diacetato de Dipéptido Diaminobutiroil Bencilamida, Dipéptido-5 de Palmitoilo, Dipéptido-6 de Palmitoilo, Ácido Tióctico (R-lipoico), L-Ergotioneina, Tetrapéptido-2 de Acetilo y Proteína Glicerina de Soja (Soja).

En algunas realizaciones pueden incluirse agentes antiinflamatorios en las composiciones de la presente invención para reducir la irritación de la piel causada por situaciones medioambientales, de higiene personal, de embellecimiento del cuerpo y por hábitos dietéticos/personales. Debe apreciarse que una mezcla de dos o más agentes antiinflamatorios, especialmente aquellos que pertenecen a diferentes clases de mecanismos bioquímicos, puede ser más beneficiosa que las correspondientes mismas cantidades ponderales de un único ingrediente. Esto es debido a diversos mecanismos bioquímicos diferentes mediante los cuales dichos agentes antiinflamatorios proporcionan su efecto beneficioso. Por lo tanto, ya hay disponibles diversos agentes tanto naturales como sintéticos; algunos ejemplos de los cuales se indican a continuación (los mecanismos bioquímicos de su reacción están indicados entre paréntesis). Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Extracto de la Raíz de Jengibre o Raíz de Zingiber Officinale (inhibidor de la COX-2), Extracto de Galanga o Alpinia Officinarum (inhibidor de la LOX-5), Extracto de la Raíz de Cúrcuma o Curcuma Longa (inhibidor de Superóxido), Mango Jengibre o Curcuma amada (mecanismo desconocido), tetuina, Extracto de Cayena o Capsicum Annuum (inhibidor de la Sustancia P, Vasodilatador, inhibidor de Superóxido), Extracto de la Familia del Clavo o Syzygium Aromaticum (inhibidor de la COX-1, de la COX-2), Extracto de los Frutos

de Evodia o Evodia Rutaecarpa, (inhibidor de la COX-2), Extracto de Boswellia o Boswellia Serrata (inhibidor de la LOX-5), SAME o S-Adenosilmetionina (metabolismo de las catecolaminas), Eucomis o EucomisL”Herit (inhibidor de la COX-1), Celastrus o Celastrus orbiculatus (inhibidor de la COX-1), Botón de Oro o Tithonia diversifolia (inhibidor de citocinas), Extracto de Kochia o Kochia Scoparia (inhibidor de la COX-2), Extracto de Escoparia o Scoparia dulcis (Analgésico), Qiang Huo o Notopterygium incisum (inhibidor de la COX-1, de la LOX-5), Canela de Ceilán o Cinnamomum cassia (capturador de óxido nítrico), Bambú Mexicano o Polygonum cuspidatum (capturador de óxido nítrico), Ogón, Escutellaria Baikal o Scutellaria baicalensis (inhibidor de la COX-2), Coptis, Xianglian o Coptis chinensis (inhibidor de óxido nítrico), Psoralea, Rumex, Baccharis, Altamisa, Vid, Stephania (mecanismos desconocidos) y Extracto de la Raíz de Corydalis o Corydalis Turtschaninovii (Analgésico).

En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones pueden comprender uno o más de los siguientes:

el jengibre se ha utilizado en la medicina ayurvédica y tibetana durante siglos. Se sabe que los extractos de jengibre aumentan el flujo sanguíneo periférico con una sensación de calentamiento y hormigueo. El jengibre contiene aceites esenciales y sustancias picantes tales como gingerol, shogaol, zingerona y capsaicina; esas sustancias picantes son principalmente responsables de sus propiedades analgésicas. Algunos estudios científicos recientes sugieren que la inhibición de la enzima COX-2 puede ser una forma eficaz de reducir la inflamación sin los efectos secundarios asociados con una inhibición irreversible de la COX-1. El jengibre inhibe la enzima COX-2 y también la 5-lipooxigenasa (LOX-5).

Los rizomas de la cúrcuma (*Curcuma longa*) contienen curcumina y sus derivados (curcuminoides) que son de un color amarillo brillante. Sus derivados hidrogenados, los tetrahidrocurcuminoides, son unos materiales prácticamente incoloros. Todos estos ingredientes poseen una excelente actividad antiinflamatoria. Los tetrahidrocurcuminoides ofrecen ventajas en aplicaciones cosméticas tópicas debido a su ausencia de color. La destilación a vapor de los rizomas de la cúrcuma proporciona aceite turmérico, del que se ha informado que posee una excelente actividad antiinflamatoria.

La galanga (*Alpinia officinarum*), también conocida como Galangal o jengibre chino, procede de China, Tailandia e India. Contiene aceites esenciales, gingeroles y un grupo de sustancias acres, los diarilheptanoides. Los estudios han demostrado que los diarilheptanoides (y los análogos de fenil alquil cetonas) poseen unas excelentes propiedades antiartríticas debido a que detienen la biosíntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la 5-lipooxigenasa. Cayena, Capsaicina: los antiguos sanadores mayas usaban papel de cayena (*Capsicum frutescens*) para el tratamiento del dolor dental y del dolor corporal general. En la moderna medicina occidental, la capsaicina se ha utilizado para el tratamiento del dolor asociado con neuralgia, neuropatía, artrosis, artritis reumatoide, dolor vesical y dolor de estómago. La capsaicina es un principio activo analgésico presente en las preparaciones de cayena. Es un analgésico tópico que puede inhibir la síntesis, el transporte y la liberación de la sustancia P, un neurotransmisor del dolor. La capsaicina también es un vasodilatador.

Familia del Clavo. El aceite de clavo y los brotes de clavo se han usado para el tratamiento del dolor dental y de dolores musculares desde tiempos remotos. Se sabe que numerosas plantas de esta familia, notablemente *Syzygium aromaticum*, *Syzygium corynocarpum* y *Syzygium malleense*, contienen constituyentes analgésicos. El eugenol, un constituyente vasorrelajante y analgésico de *Syzygium aromaticum*, también posee una potente actividad antiinflamatoria. Los extractos de *Syzygium corynocarpum* y de *Syzygium malleense* inhiben la biosíntesis de prostaglandinas a través del bloque de las enzimas COX-1 y COX-2. Se ha demostrado que el extracto de la corteza de *Syzygium cumini* posee una excelente actividad antiinflamatoria sin ningún efecto secundario gástrico. Recientemente se ha demostrado que el acetil eugenol, un componente del aceite de clavo, altera el metabolismo del ácido araquidónico, dando como resultado una reducción en la formación de tromboxano.

Evodia: esta hierba se ha usado para la disentería en la medicina china (Wu Zhu Yu) desde tiempos remotos. La rutaecarpina, obtenida a partir de *Evodia rutaecarpa*, es una nueva clase de ingredientes antiinflamatorios introducidos recientemente que inhibe directamente la directamente enzima COX-2. Recientemente se ha informado de las actividades antinociceptivas y antiinflamatorias de los extractos de esta planta. La evodiamina, y sus análogos presentes en *Evodia rutaecarpa*, también posee una actividad vasodilatadora y analgésica.

Incienso, Boswellia: el gugul (*Boswellia serrata*) se ha usado para el tratamiento de la artritis en la medicina ayurvédica durante siglos. El incienso, la mirra y el oro estaban entre los tres presentes portados por los reyes magos al niño Jesús. Es interesante que los tres se han usado en el tratamiento de la gota y de la artritis en la historia antigua de la medicina. La Boswellia es actualmente una de las medicinas alternativas más populares para la inflamación. Una investigación reciente ha identificado tres ingredientes clave (agrupados como ácidos boswéllicos) que son responsables de la acción antiinflamatoria de los extractos de *Boswellia serrata*. Una investigación reciente ha establecido firmemente que los ácidos boswéllicos y sus derivados son inhibidores específicos de la síntesis de leucotrienos mediante su interacción directa con la 5-lipooxigenasa.

SAME (S-Adenosilmetionina): ha recibido un gran interés para el tratamiento de la artrosis desde su descubrimiento en 1952. Esta sustancia, presente en todos los organismos vivos, es necesaria para más de 40 funciones bioquímicas en el cuerpo humano. Se ha demostrado que mejora la formación de cartilago y proporciona una acción antiinflamatoria

que alivia el dolor.

5 Eucomis: la medicina tradicional surafricana ha utilizado ampliamente los extractos del bulbo, las hojas y la raíz de esta planta para el dolor, la inflamación y la fiebre. Un trabajo reciente ha demostrado que los extractos del bulbo tienen el mayor nivel de actividad inhibidora de la COX-1.

10 Celastrus: esta medicina del folklore oriental se ha usado para la artritis reumatoide. Un trabajo reciente ha identificado una fuerte actividad COX-1 atribuida a la toepiafzelequina, un miembro de los flavan-3-oles, presente en esta hierba medicinal. Titonia: Los extractos de Titonia se usan en América central para el tratamiento de los hematomas. Un trabajo reciente ha demostrado que los constituyentes de este extracto, la diversifolina y la tirtundina, poseen una actividad antiinflamatoria. De forma interesante, la actividad antiinflamatoria era por la inhibición de la síntesis de los mediadores inflamatorios, tales como las citocinas y las quimiocinas.

15 Escoparia: la planta medicinal Scoparia dulcis se usa en la medicina folclórica brasileña para el tratamiento de la bronquitis, de trastornos gástricos, de hemorroides, de picaduras de insectos y de heridas cutáneas, y la medicina oriental para el tratamiento de la hipertensión. Unos estudios recientes han demostrado que los extractos de Scoparia dulcis tienen actividad analgésica, antiinflamatoria y simpaticomimética.

20 Qiang Huo: los extractos de la raíz de esta planta medicinal china, usados tradicionalmente para la artritis y el dolor articular, han demostrado recientemente poseer una actividad inhibidora de la COX-1 y de la LOX-5.

25 Canela: durante tiempo se ha llevado a la práctica el uso tradicional de la canela como un vasodilatador para el dolor y la inflamación en oriente medio y otros países. Unas recientes divulgaciones han confirmado la actividad antinociceptiva y antiinflamatoria del extracto de canela a través de su captura directa de óxido nítrico y de peroxinitrito.

30 Polygonum: esta planta medicinal se conoce más habitualmente como bambú mexicano (México) y Hu Zhang (China). Recientemente se ha identificado que diversas especies de Polygonum contienen constituyentes antiinflamatorios que modulan la producción de NO por parte de los macrófagos activados. Unos estudios recientes sugieren que el extracto de tintura de Polygonum puede ser un potencial modulador terapéutico de la síntesis de NO en diversas afecciones patológicas.

35 Ogon (Ougon): la escutelaria, usada en la medicina de plantas medicinales japonesa Kampo (Ogon), China, (Sanhuang) y en la región Baikal de Rusia, ha mostrado una actividad antiinflamatoria, antihepatitis, antibacteriana, antivírica, antitumoral y antioxidante. La actividad antiinflamatoria es atribuida a sus componentes activos, la baicalina, la baicaleína y la wogonina. En un estudio reciente se probó la wogonina como un inhibidor directo de la COX-2, de la producción de NO y de la producción de prostaglandinas, lo que indica su potencial uso en el tratamiento de dolencias inflamatorias tóxicas. La baicalina, en otro estudio, mostró una actividad inhibidora de las quimiocinas. La baikaleína ha demostrado una actividad inhibidora de la LOX-5.

40 Coptis: la coptis, una hierba medicinal china (Xianglian), usada también en Japón, es bien conocida por sus propiedades antibacterianas debido a su elevado contenido en berberina. También contiene diversos lignanos (isolaricirresinol, glicósido de laricirresinol, pinorresinol, glicósido de pinorresinol y glicósido de siringarresinol) con propiedades antiinflamatorias. Los worenósidos, aislados a partir de Coptis Japonica, han mostrado una actividad antiinflamatoria a través de su inhibición de la producción de NO.

45 Psoralea glandulosa: una antigua medicina persa, la Psoralea glandulosa, contiene bakuquiol, ciclobakuquiols y angelicina, que posee una actividad antipirética y antiinflamatoria. La Psoralea corylifolia, una medicina ayurvédica en India (Babqui) y BuGuZhi en China, posee una actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica debido a su contenido en bavaquinina. El bakuquiol, aislado recientemente a partir de la misma planta, inhibe el gen de la sintasa de NO, con implicaciones por su actividad antiinflamatoria.

50 Rumex patientia (Acederon) ha mostrado una actividad antiinflamatoria.

55 Baccharis: numerosas especies de Baccharis han mostrado una actividad analgésica y antiinflamatoria, debido principalmente a su inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas.

60 Altamisa: este fitofarmacéutico (Tanacetum parthenium) es bien conocido por sus beneficios en el alivio de la fiebre y de la migraña. Recientemente se han notificado sus actividades antinociceptiva y antiinflamatoria, debido a su inhibición de la LOX-5 y de la COX. Vid: la familia de la uva es bien conocida por sus potentes constituyentes antioxidantes, especialmente procianidinas y resveratrol. Recientemente se ha averiguado que los tetrámeros de resveratrol que se encuentran en Vitis amurensis poseen una potente actividad antiinflamatoria a través de su inhibición de la biosíntesis de leucotrienos. Esto no es sorprendente, ya que se sabe que numerosos antioxidantes también poseen una actividad antiinflamatoria: esta propiedad puede ser debida a su efecto inhibidor de las enzimas LOX y COX.

65 Stephania: la Stephania se ha usado durante mucho tiempo en Corea como un agente analgésico y antiinflamatorio

para la inflamación articular. La tetrandrina, un alcaloide que se encuentra en *Stephania japonica*, es bien conocida por su actividad antiinflamatoria. La cefarantina, un alcaloide que se encuentra en *Stephania cepharantha*, ha revelado efectos vasodilatadores con una mejora en la microcirculación.

5 Tinospora: los curanderos ayurvédicos e islámicos en India han usado *Tinospora cardifolia* en la ictericia hepática, diversas enfermedades cutáneas, reuma, fiebre y sífilis. Los estudios clínicos realizados en la artritis humana han demostrado sus propiedades antiinflamatorias. La inhibición de la síntesis de óxido nítrico parece ser un factor para esta actividad.

10 Algunos ejemplos adicionales de agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a: Extracto de Castaño de Indias (extracto de *Aesculus hippocastanum*), Esculina, Escina, Yohimbina, Oleorresina de *Capsicum*, Capsaicina, Niacina, Ésteres de Niacina, Nicotinato de Metilo, Nicotinato de Bencilo, Ruscogeninas (extracto de *Rusco*; extracto de *Ruscus aculeatus*), Diosgenina (*Trigonella foenumgraecum*, Fenugreco), extracto de *Embllica* (extracto de *Phyllanthus emblica*), Asiaticósido (extracto de *Centella asiatica*), Extracto de *Boswellia* (*Boswellia serrata*), Extracto de la Raíz de Jengibre (*Zingiber Officianalis*), Piperina, Vitamina K, Meliloto (extracto de *Melilotus officinalis*), ácido glicirretínico, ácido ursólico, Sericósido (extracto de *Terminalia sericea*), Darutósido (extracto de *Siegesbeckia orientalis*), extracto de *Amni visnaga*, extracto de Hojas de Vino Tinto (*Vitis-Vinifera*), apigenina, fitosano y luteolina.

20 En algunas realizaciones pueden incluirse agentes potenciadores del colágeno y de la fibrina en las composiciones de la presente invención. Es bien conocido que, con el proceso de envejecimiento natural, la producción de colágeno y de fibrina se ralentiza. Esto causa un adelgazamiento de la piel, una pérdida de la elasticidad de la piel y la formación de arrugas. La inclusión de agentes potenciadores del colágeno o de la fibrina es, por lo tanto, de importancia biológica para la regeneración de la piel. La composición potenciadora del colágeno o de la fibrina puede seleccionarse entre, pero no se limita a, glucosamina, N-acetil-glucosamina, condroitina, extractos de algas, quitosano, niacinamida, derivados de niacinamida, nucleótidos de cobre, nucleótidos de cinc, nucleótidos de manganeso, glutatión, carnosina, vitamina C, vitamina E, vitamina A, propionato de vitamina A, Coenzima Q10, ácido lipoico, dimetilamino etanol, ácido ascórbico, derivados del ácido ascórbico, ascorbato de glucosamina, ascorbato de arginina, ascorbato de lisina, ascorbato de glutatión, ascorbato de nicotinamida, ascorbato de niacina, ascorbato de alantoína, ascorbato de creatina, ascorbato de creatinina, ascorbato de condroitina, ascorbato de quitosano, ascorbato de ADN, ascorbato de carnosina, Vitamina E, diversos derivados de la Vitamina E, Tocotrienol, Rutina, Quercetina, Hesperedina (*Citrus sinensis*), Diosmina (*Citrus sinensis*), Mangiferina (*Mangifera indica*), Mangostina (*Garcinia mangostana*), Cianidina (*Vaccinium myrtillus*), Astaxantina (*Haematococcus algae*), Luteína (*Tagetes patula*), Licopeno (*Lycopersicum esculentum*), Resveratrol (*Polygonum cuspidatum*), Tetrahidrocurcumina (*Curcuma longa*), ácido rosmarínico (*Rosmarinus officinalis*), Hipericina (*Hypericum perforatum*), ácido elágico (*Púnica granatum*), ácido clorogénico (*Vaccinium vulgaris*), Oleuropeína (*Olea europaea*), ácido lipoico, lipoato de niacinamida, Glutatión, *Andrographolida* (*Andrographis paniculata*), Carnosina, Niacinamida, extracto de *Potentilla erecta*, Polifenoles, extracto de semillas de uva, pignogenol (extracto de corteza de pino), nucleótido de cobre, nucleótido de cinc, nucleótido de manganeso, glucósido de cobre, glucósido de cinc, glucósido de manganeso y combinaciones de los mismos.

40 Dado que las partes vivas del cabello y de las uñas también son muy similares a la piel en el proceso de envejecimiento, los agentes de la presente divulgación también son útiles como agentes anti envejecimiento del cabello y de las uñas.

EJEMPLOS. Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar algunas realizaciones de la presente invención. Como ilustraciones, no pretenden limitar el ámbito de la invención. Todas las cantidades son en % en peso.

45 EJEMPLO 1. Preparación de Hemicetal de γ -Ciclodextrina y Retinal

Agua (C.S. para)	100 %
γ -Ciclodextrina	37,00 %
Retinal	1,90 %
Aceite de nuez de <i>Argania Spinosa</i> (Argán)	3,25 %
Pentilenglicol	2,47 %

50 Procedimiento. Esta composición se prepara mezclando en primer lugar el retinal, el aceite de nuez de *Argania Spinosa* (Argán) y el pentilenglicol hasta que se obtiene una mezcla transparente. A esta mezcla se añaden la γ -ciclodextrina y el agua, y se mezclan durante 1 - 120 horas bajo una atmósfera de nitrógeno o de argón. La solución se seca después hasta un polvo. El método de secado preferido es un secado por pulverización. El polvo resultante después del secado contiene entre un 5 % y un 15 % agua.

55 EJEMPLO 2. Preparación de Hemicetal de γ -Ciclodextrina y Retinal

Agua (C.S. para)	100 %
γ -Ciclodextrina	37,00 %
Retinal	1,90 %
Pentilenglicol	5,72 %

Procedimiento. Esta composición se prepara mezclando en primer lugar el retinal y el pentilenglicol hasta que se obtiene una mezcla transparente. A esta mezcla se añaden la γ -ciclodextrina y el agua y se mezclan durante 1 - 120 horas bajo una atmósfera de nitrógeno o de argón. La solución se seca después hasta un polvo. La solución se seca después hasta un polvo. El método de secado preferido es un secado por pulverización. El polvo resultante después del secado contiene entre un 5 % y un 15 % agua.

EJEMPLO 3. Preparación de Acetal de γ -Ciclodextrina y Retinal

Agua (C.S. para)	100 %
γ -Ciclodextrina	40,00 %
Retinal	2,20 %
Aceite de (semillas de) <i>Rubus chamaemorus</i>	3,50 %
Pentilenglicol	2,13 %
Extracto de las flores de <i>Lonicera Caprifolium</i> (madreselva) (y)	0,25 %
extracto de las flores de <i>Lonicera Japonica</i> (madreselva)	

Procedimiento. Esta composición se prepara mezclando en primer lugar el retinal, el aceite de (semillas de) *Rubus chamaemorus* y el pentilenglicol hasta que se obtiene una mezcla transparente. A esta mezcla se añaden la γ -ciclodextrina, el agua y el extracto de las flores de *Lonicera Caprifolium* (madreselva) (y) el extracto de las flores de *Lonicera Japonica* (madreselva) y se mezclan durante 1 - 120 horas bajo una atmósfera de nitrógeno o de argón. La solución se seca después hasta un polvo. La solución se seca después hasta un polvo. La solución se seca después hasta un polvo. El método de secado preferido es un secado por pulverización. El polvo resultante después del secado contiene entre un 5 % y un 15 % agua.

EJEMPLO 4. Preparación de Hemiacetal de γ -Ciclodextrina y Retinal

Agua (C.S. para)	100 %
γ -Ciclodextrina	42,00 %
Retinal	2,30 %
Aceite de semillas de <i>Simmondsia Chinensis</i> (Jojoba)	3,70 %
Pentilenglicol	2,33 %
Extracto de las flores de <i>Lonicera Caprifolium</i> (madreselva) (y)	0,25 %
extracto de las flores de <i>Lonicera Japonica</i> (madreselva)	

Procedimiento. Esta composición se prepara mezclando en primer lugar el retinal, el aceite de semillas de *Simmondsia Chinensis* (Jojoba) y el pentilenglicol hasta que se obtiene una mezcla transparente. A esta mezcla se añaden la γ -ciclodextrina, el agua y el extracto de las flores de *Lonicera Caprifolium* (madreselva) (y) el extracto de las flores de *Lonicera Japonica* (madreselva) y se mezclan durante 1 - 120 horas bajo una atmósfera de nitrógeno o de argón. La solución se seca después hasta un polvo. El método de secado preferido es un "secado por pulverización con combustión por pulsos", una técnica de secado por pulverización especializada diseñada para minimizar la temperatura del producto que se está secando.

EJEMPLO 5. Preparación de γ -Ciclodextrina y Retinal

Agua (C.S. para)	100 %
γ -Ciclodextrina	40 %
Retinal	2,2 %
Aceite de semillas de <i>Rubus Chamaemorus</i> (mora boreal)	3,5 %
Pentilenglicol	2,127 %
Extracto de las flores de <i>Lonicera Caprifolium</i> (madreselva) /	0,25 %
extracto de las flores de <i>Lonicera Japonica</i> (madreselva)	

Procedimiento. Esta composición se prepara mezclando en primer lugar el retinal, el aceite de semillas de *Rubus Chamaemorus* (mora boreal) y el pentilenglicol hasta que se obtiene una mezcla transparente. A esta mezcla se añaden la γ -ciclodextrina, el agua y el extracto de las flores de *Lonicera Caprifolium* (madreselva) (y) el extracto de las flores de *Lonicera Japonica* (madreselva) y se mezclan durante 1 - 120 horas bajo una atmósfera de nitrógeno o de argón. La solución se seca después hasta un polvo. El método de secado preferido es un "secado por pulverización con combustión por pulsos", una técnica de secado por pulverización especializada diseñada para minimizar la temperatura del producto que se está secando.

EJEMPLO 6. Preparación de γ -Ciclodextrina y Retinal

Agua (C.S. para)	100 %
γ -Ciclodextrina	40 %
Retinal	3,913 %

ES 2 745 645 T3

(continuación)

Propionato de vitamina A	3,913 %
Extracto de las flores de Lonicera Caprifolium (madreselva) (y) extracto de las flores de Lonicera Japonica (madreselva)	0,25 %

5 Procedimiento. Esta composición se prepara mezclando en primer lugar el retinal y el propionato de vitamina A hasta que se obtiene una mezcla transparente. A esta mezcla se añaden la gamma-ciclodextrina, el agua y el extracto de las flores de Lonicera Caprifolium (madreselva) (y) extracto de las flores de Lonicera Japonica (madreselva) y se mezclan durante 1 - 120 horas bajo una atmósfera de nitrógeno o de argón. La solución se seca después hasta un polvo. El método de secado preferido es un "secado por pulverización con combustión por pulsos", una técnica de secado por pulverización especializada diseñada para minimizar la temperatura del producto que se está secando.

10 Se han proporcionado diversas realizaciones que describen posibles usos cosméticos y farmacéuticos de la actual invención. Estas realizaciones podrían ser modificadas por un experto en la materia de las formulaciones cosméticas. Se entiende que estas modificaciones no se desviarían del espíritu y el ámbito de la actual invención, según se define en las reivindicaciones anexas.

15 EJEMPLO 7. Preparación de una emulsión corporal

Agua (C.S. para)	100 %
Monoestearato de glicerilo	4,00 %
Ácido esteárico	2,20 %
Alcohol cetílico	3,50 %
Palmitato de isopropilo	5,00 %
Metilparabeno	0,20 %
El polvo elaborado en el anterior Ejemplo 1	7,00 %

20 Procedimiento. Se calientan el agua, el monoestearato de glicerilo, el ácido esteárico, el alcohol cetílico y el palmitato de isopropilo a 65 C. Esta mezcla se homogeneiza después usando un Ultra Turax o un Fluidizer u otro homogeneizador similar y se enfría hasta por debajo de 30 C. A esto se añade el polvo del anterior Ejemplo 1 y se mezclan junto con el metilparabeno.

EJEMPLO 8. Preparación de una emulsión corporal

Agua (C.S. para)	100 %
Monoestearato de glicerilo	4,00 %
Ácido esteárico	2,20 %
Alcohol cetílico	3,50 %
Palmitato de isopropilo	5,00 %
Metilparabeno	0,20 %
El polvo elaborado en el anterior Ejemplo 2	5,00 %

25 Procedimiento. Se calientan el agua, el monoestearato de glicerilo, el ácido esteárico, el alcohol cetílico y el palmitato de isopropilo a 65 C. Esta mezcla se homogeneiza después usando un Ultra Turax o un Fluidizer u otro homogeneizador similar y se enfría hasta por debajo de 30 C. A esto se añade el polvo del anterior Ejemplo 2 y se mezclan junto con el metilparabeno.

30 EJEMPLO 9. Preparación de una emulsión corporal

Agua (C.S. para)	100 %
Monoestearato de glicerilo	4,00 %
Ácido esteárico	2,20 %
Alcohol cetílico	3,50 %
Palmitato de isopropilo	5,00 %
Metilparabeno	0,20 %
El polvo elaborado en el anterior Ejemplo 3	2,00 %

35 Procedimiento. Se calientan el agua, el monoestearato de glicerilo, el ácido esteárico, el alcohol cetílico y el palmitato de isopropilo a 65 C. Esta mezcla se homogeneiza después usando un Ultra Turax o un Fluidizer u otro homogeneizador similar y se enfría hasta por debajo de 30 C. A esto se añade el polvo del anterior Ejemplo 3 y se mezclan junto con el metilparabeno.

EJEMPLO 10. Preparación de una composición de protección solar

Agua (C.S. para)	100 %
Cera emulsionante NF	6,00 %
Ensulizol	4,00 %
Octinoxato	4,00 %
Propilenglicol	3,00 %
Gluconolactona / Benzoato de sodio	1,00 %
Trietanolamina	0,35 %
Copolímero de acrilodimetiltaurato de amonio / VP	1,40 %
Dióxido de titanio	0,75 %
El polvo elaborado en el Ejemplo 1	7,00 %

5 Procedimiento. Se calientan el agua, la cera emulsionante NF, el ensulizol, el octinoxato y el propilenglicol a 80C y se mezclan. Después, esta mezcla se enfría hasta por debajo de 30C. Mientras se continúa la mezcla, se añade lo siguiente; gluconolactona / benzoato de sodio, trietanolamina y dióxido de titanio. A esto se añade el polvo del anterior Ejemplo 1.

10 EJEMPLO 11. Preparación de un producto con factor de protección solar (FPS)

Agua (C.S. para)	100 %
Cera emulsionante NF	6,00 %
Ensulizol	4,00 %
Octinoxato	4,00 %
Propilenglicol	3,00 %
Gluconolactona / Benzoato de sodio	1,00 %
Trietanolamina	0,35 %
Copolímero de acrilodimetiltaurato de amonio / VP	1,40 %
Dióxido de titanio	0,75 %
El polvo elaborado en el Ejemplo 2	4,00 %

15 Procedimiento. Se calientan el agua, la cera emulsionante NF, el ensulizol, el octinoxato y el propilenglicol a 80C y se mezclan. Después, esta mezcla se enfría hasta por debajo de 30C. Mientras se continúa la mezcla, se añade lo siguiente; gluconolactona / benzoato de sodio, trietanolamina y dióxido de titanio. A esto se añade el polvo del anterior Ejemplo 2.

EJEMPLO 12. Preparación de un producto con factor de protección solar (FPS)

Agua (C.S. para)	100 %
Cera emulsionante NF	6,00 %
Ensulizol	4,00 %
Octinoxato	4,00 %
Propilenglicol	3,00 %
Gluconolactona / Benzoato de sodio	1,00 %
Trietanolamina	0,35 %
Copolímero de acrilodimetiltaurato de amonio / VP	1,40 %
Dióxido de titanio	0,75 %
El polvo elaborado en el Ejemplo 3	2,00 %

20 Procedimiento. Se calientan el agua, la cera emulsionante NF, el ensulizol, el octinoxato y el propilenglicol a 80C y se mezclan. Después, esta mezcla se enfría hasta por debajo de 30C. Mientras se continúa la mezcla, se añade lo siguiente; gluconolactona / benzoato de sodio, trietanolamina y dióxido de titanio. A esto se añade el polvo del anterior Ejemplo 3.

25 EJEMPLO 13. Crema antiarrugas

Agua (C.S. para)	100 %
Hidroxipropil fosfato de almidón	2,00 %
Ésteres de poliglicerilo-3 de Candelilla / Jojoba / salvado de arroz (y) Estearato de glicerilo (y) Alcohol cetearílico (y)	
Estearoil lactilato de sodio	7,00 %
Pentaestearato de poliglicerilo-10 (y) Alcohol behenílico (y) Estearoil lactilato de sodio	2,00 %
Glicerina	5,50 %
Alcohol cetílico	0,80 %

(continuación)

Alcohol estearílico	0,80 %
Alcohol behenílico	0,80 %
Neopentanoato de isoestearilo	4,50 %
Extracto de las flores de Lonicera Caprifolium (madreselva) (y) extracto de las flores de Lonicera Japonica (madreselva)	1,00 %
El polvo elaborado en el Ejemplo 1	7,00 %

5 Procedimiento. Se mezcla el hidroxipropil fosfato de almidón con el agua, después se calienta a 80C. Se añade lo siguiente con una mezcla adecuada entre las adiciones; ésteres de poliglicerilo-3 de candelilla / jojoba / salvado de arroz (y) estearato de glicerilo (y) alcohol cetearílico (y) estearoil lactilato de sodio, pentaestearato de poliglicerilo-10 (y) alcohol behenílico (y) estearoil lactilato de sodio, glicerina, alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol behenílico. A continuación, esta mezcla se enfría después de obtener una mezcla homogénea. Se añaden el neopentanoato de isoestearilo, el extracto de las flores de Lonicera Caprifolium (madreselva) (y) el extracto de las flores de Lonicera Japonica (madreselva) y el polvo del Ejemplo 1, y se continúa la agitación.

10

EJEMPLO 14. Crema antiarrugas

Agua (C.S. para)	100 %
Hidroxipropil fosfato de almidón	2,00 %
Ésteres de poliglicerilo-3 de Candelilla / Jojoba / salvado de arroz (y) Estearato de glicerilo (y) Alcohol cetearílico (y) Estearoil lactilato de sodio	7,00 %
Pentaestearato de poliglicerilo-10 (y) Alcohol behenílico (y) Estearoil lactilato de sodio	2,00 %
Glicerina	5,50 %
Alcohol cetílico	0,80 %
Alcohol estearílico	0,80 %
Alcohol behenílico	0,80 %
Neopentanoato de isoestearilo	4,50 %
Extracto de las flores de Lonicera Caprifolium (madreselva) (y) extracto de las flores de Lonicera Japonica (madreselva)	1,00 %
El polvo elaborado en el Ejemplo 2	4,00 %

15 Procedimiento. Se mezcla el hidroxipropil fosfato de almidón con el agua, después se calienta a 80C. Se añade lo siguiente con una mezcla adecuada entre las adiciones; ésteres de poliglicerilo-3 de candelilla / jojoba / salvado de arroz (y) estearato de glicerilo (y) alcohol cetearílico (y) estearoil lactilato de sodio, pentaestearato de poliglicerilo-10 (y) alcohol behenílico (y) estearoil lactilato de sodio, glicerina, alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol behenílico. A continuación, esta mezcla se enfría después de obtener una mezcla homogénea. Se añaden el neopentanoato de isoestearilo, el extracto de las flores de Lonicera Caprifolium (madreselva) (y) el extracto de las flores de Lonicera Japonica (madreselva) y el polvo del Ejemplo 2, y se continúa la agitación.

20

EJEMPLO 15. Crema antiarrugas

Agua (C.S. para)	100 %
Hidroxipropil fosfato de almidón	2,00 %
Ésteres de poliglicerilo-3 de Candelilla / Jojoba / salvado de arroz (y) Estearato de glicerilo (y) Alcohol cetearílico (y) Estearoil lactilato de sodio	7,00 %
Pentaestearato de poliglicerilo-10 (y) Alcohol behenílico (y) Estearoil lactilato de sodio	2,00 %
Glicerina	5,50 %
Alcohol cetílico	0,80 %
Alcohol estearílico	0,80 %
Alcohol behenílico	0,80 %
Neopentanoato de isoestearilo	4,50 %
Extracto de las flores de Lonicera Caprifolium (madreselva) (y) extracto de las flores de Lonicera Japonica (madreselva)	1,00 %
El polvo elaborado en el Ejemplo 3	3,00 %

25 Procedimiento. Se mezcla el hidroxipropil fosfato de almidón con el agua, después se calienta a 80C. Se añade lo siguiente con una mezcla adecuada entre las adiciones; ésteres de poliglicerilo-3 de candelilla / jojoba / salvado de arroz (y) estearato de glicerilo (y) alcohol cetearílico (y) estearoil lactilato de sodio, pentaestearato de poliglicerilo-10 (y) alcohol behenílico (y) estearoil lactilato de sodio, glicerina, alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol behenílico. A continuación, esta mezcla se enfría después de obtener una mezcla homogénea. Se añaden el neopentanoato de isoestearilo, el extracto de las flores de Lonicera Caprifolium (madreselva) (y) el extracto de las flores de Lonicera Japonica (madreselva) y el polvo del Ejemplo 3, y se continúa la agitación.

30

EJEMPLO 16. Preparación de un suero antiarrugas

Agua (C.S. para)	100 %
Carbopol	0,25 %
Polvo que contiene el compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)	5 %
Extracto de las flores de <i>Lonicera Caprifolium</i> (madreselva) / extracto de las flores de <i>Lonicera Japonica</i> (madreselva)	0,25 %

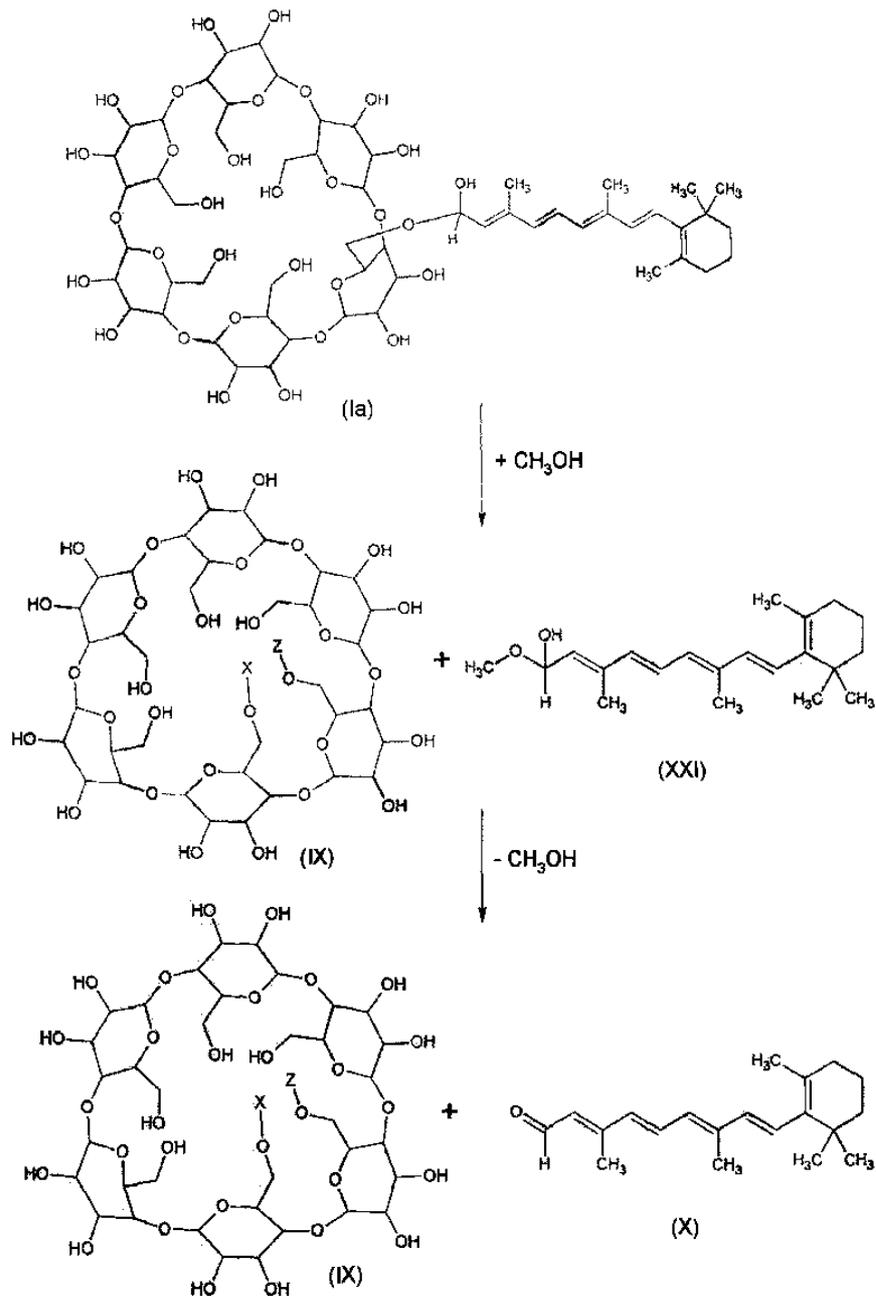
5 Procedimiento. Añadir los ingredientes anteriores en el orden indicado. Permitir que el carbopol se hidrate durante una noche. Volver a mezclar al día siguiente.

PRUEBA DE IDENTIDAD QUÍMICA

10 El hemiacetal de γ -ciclodextrina y retinal, obtenido en el Ejemplo 1, se extrajo con los siguientes tres disolventes; cloroformo, isopropanol y metanol. Las muestras para análisis se prepararon pesando de forma precisa 28 mg en un vial tarado, a continuación la muestra se diluyó en 1,0 ml de 2-propanol de calidad HPLC para su análisis. Después de filtrar hasta $< 1,0 \mu\text{m}$ a través de un filtro de jeringa de Teflon, las muestras se diluyeron 100 veces con 2-propanol con objeto de conseguir una linealidad suficiente para el análisis. Se analizó el retinal en el filtrado. La recuperación se encontró como sigue.

15	Disolvente de extracción	Retinal (%) (valor calculado 4,5 %)
	Cloroformo	0,04
	Isopropanol	1,5
	Metanol	4,1
	Retinal (control, analizado directamente sin la etapa de extracción)	98,0 (valor calculado 100,0)

Estos resultados establecen claramente que el retinal no está presente en forma de un complejo de inclusión. El retinal ha reaccionado químicamente con la γ -ciclodextrina para formar el hemiacetal de γ -ciclodextrina y retinal, que reacciona químicamente con el metanol para formar retinal según lo siguiente;



Parece que el isopropanol reacciona muy poco con el hemiacetal de γ -ciclodextrina y retinal.

5 APLICACIONES EN LA TEZ.

Las composiciones de la presente invención pueden liberar retinal y otros aldehídos y cuando son expuestas al pH ácido tópico y la humedad de la piel. Dicha propiedad hace que estas composiciones sean beneficiosas para el tratamiento de dolencias tópicas que son tratables mediante dichos aldehídos que incluyen el retinal.

10

Se ha notificado que el retinal proporciona los siguientes beneficios en un tratamiento tópico.

Cordero et al. (J Cosmet Dermatol. Junio de 2011; 10 (2): 110-7) notifican retinaldehído/ácido hialurónico para el abordaje del envejecimiento de la piel, ya que el retinaldehído ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la piel fotodañada.

15

Merkviladze et al (Georgian Med News. Septiembre de 2010; (186): 46-50) desvelan un tratamiento del acné vulgar no inflamatorio con retinal.

20 Thielitz et al. (J Dtsch Dermatol Ges. Marzo de 2010; 8 Supl. 1: S15-23) informan de que estos retinoides tópicos son

unas herramientas importantes en el abordaje del acné debido a que actúan contra los comedones y los microcomedones y tienen efectos antiinflamatorios directos. Las sustancias aprobadas para el tratamiento del acné comprenden tretinoína (ácido todo-trans-retinoico), isotretinoína (ácido 13-cis retinoico) así como los retinoides poliaromáticos sintéticos de tercera generación adapaleno y tazaroteno, estando el último aprobado para el tratamiento del acné únicamente en los Estados Unidos. El retinaldehído se usa en preparaciones cosméticas contra el acné. Todos los retinoides tópicos son eficaces como agentes individuales en un acné entre leve y moderado, pero difieren en su eficacia y tolerabilidad. El atazaroteno al 0,1 % es más eficaz que la tretinoína al 0,025 % o al 0,1 % en gel de microesferas o el adapaleno al 0,1 % en gel o en crema. El adapaleno al 0,1 % es igualmente eficaz que la tretinoína al 0,025 % o las microesferas de tretinoína al 0,1 % en gel o la tretinoína al 0,05 % en crema o la isotretinoína al 0,05 % en gel. El adapaleno al 0,1 % en gel es significativamente mejor tolerado que el tazaroteno al 0,1 % en gel, la tretinoína al 0,025 % y la tretinoína al 0,05 % en gel, la tretinoína al 0,05 % en crema, las microesferas de tretinoína al 0,1 % en gel o la isotretinoína al 0,05 % en gel. El perfil de seguridad de los retinoides tópicos difiere de sus homólogos sistémicos, y está relacionado fundamentalmente con los efectos adversos locales, tales como eritema, sequedad, picor y hormigueo. Las pruebas disponibles actualmente justifican el uso de retinoides tópicos en la mayor parte de los tipos de acné y durante el tratamiento de mantenimiento.

Mukherjee et al. (Clin Interv Aging. 2006; 1 (4): 327-48) notifican un resumen de la eficacia y la seguridad clínicas de los retinoides en el tratamiento del envejecimiento de la piel. Aunque los retinoides muestran ser prometedores en el tratamiento del envejecimiento de la piel, las reacciones de irritación tales como quemazón, descamación o dermatitis asociadas a la terapia con retinoides limitan su aceptación por parte de los pacientes. Este problema es más importante con la tretinoína y el tazaroteno, mientras que otros retinoides, representados principalmente por el retinaldehído y el retinol, son considerablemente menos irritantes. Con objeto de minimizar estos efectos secundarios, se han desarrollado diversos nuevos sistemas de administración de fármacos. En particular, las nanopartículas han mostrado un buen potencial para mejorar la estabilidad, la tolerabilidad y la eficacia de los retinoides como la tretinoína y el retinol.

Stefanaki et al. (J Cosmet Dermatol. Junio de 2005; 4 (2): 130-4) notifican retinoides tópicos en el tratamiento del fotoenvejecimiento. Un gran número de diferentes sustancias comprenden la familia de los retinoides, que tradicionalmente se describen como derivados de la vitamina A. Al ejercer su acción a través de los receptores nucleares y citoplasmáticos, pueden mejorar el fotoenvejecimiento. La tretinoína es el retinoide mejor estudiado en el tratamiento del fotoenvejecimiento. Otros tales como la isotretinoína, el retinaldehído y el tazaroteno, aunque menos estudiados, han proporcionado unos resultados prometedores.

Sorg et al. (Dermatol Ther. Sep-Oct de 2006; 19 (5): 289-96) notifican los beneficios de los retinoides en productos cosmecéuticos. Los retinoides son derivados naturales y sintéticos de la vitamina A. Son moléculas lipófilas y penetran fácilmente en la epidermis. Sus formas biológicamente activas pueden modular la expresión de los genes implicados en la diferenciación y la proliferación celular. El ácido retinoico (la tretinoína), su isómero 13-cis, la isotretinoína, así como diversos retinoides sintéticos, se usan con fines terapéuticos, mientras que el retinaldehído, el retinol y los ésteres de retinilo, debido a su conversión controlada a ácido retinoico o a su acción biológica directa independiente del receptor, pueden ser usados como cosmecéuticos. Por lo tanto, se espera que estos recursos naturales del ácido retinoico sean de utilidad en (i) la renovación de las células epidérmicas, (ii) una acción como filtros UV, (iii) la prevención del estrés oxidante, (iv) el control de la flora bacteriana cutánea y (v) la mejora del envejecimiento de la piel y del fotoenvejecimiento. El retinol y los ésteres de retinilo no son irritantes, mientras que muestran únicamente una eficacia clínica modesta. Por otro lado, el retinaldehído, que es ampliamente bien tolerado, parece ser el retinoide cosmecéutico más eficaz; tiene una eficacia significativa frente al estrés oxidante, la flora bacteriana cutánea, la renovación de la epidermis y el fotoenvejecimiento.

Ortonne (Dermatol Ther. Sep-Oct de 2006; 19 (5): 280-8) informan de una terapia con retinoides de trastornos pigmentarios. Se ha demostrado que los retinoides tópicos, tales como el ácido todo-trans-retinoico (RA), el ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína), el retinol, el retinaldehído, el tazaroteno y el adapaleno, mejoran la despigmentación de la piel fotodañada, incluyendo lentigos moteados y actínicos. También se ha demostrado que la monoterapia con RA mejora el melasma y la hipermelanosis postinflamatoria. Adicionalmente, el RA junto con hidroquinona o 4-hidroxianisol o ácido azelaico, aumenta la potencia de los agentes despigmentantes para el tratamiento del melasma, de lentigos actínicos y de hipermelanosis postinflamatoria. Los mecanismos básicos que subyacen en estos efectos no se han identificado completamente. Los retinoides tópicos estimulan el recambio celular de los queratinocitos epidérmicos y promueven una disminución en la transferencia del melanosoma y una rápida pérdida de las melaninas a través de una epidermopoyesis. Los retinoides tópicos también están implicados en el control de la diferenciación celular. Los cambios inducidos por los retinoides en el estrato córneo y la barrera de permeabilidad también pueden facilitar la penetración de los agentes despigmentantes en la epidermis y aumentar su biodisponibilidad, dando lugar a un aumento en la despigmentación. Además, diversos estudios *in vitro* demuestran que el ácido cis y trans-retinoico inhibe la melanogénesis estimulada por los UV-B en términos de actividad de la tirosinasa y de la síntesis de melanina. Es probable que los retinoides tópicos modulen la cantidad de melanina epidérmica a través de una acción directa sobre los melanocitos y los queratinocitos epidérmicos.

Stratigos et al. (Drugs. 2005; 65 (8): 1061-72) informan del papel de los retinoides tópicos en el tratamiento del fotoenvejecimiento. El envejecimiento de la piel es un proceso biológico complejo que se ve afectado por la interacción

de numerosos factores intrínsecos y extrínsecos. El envejecimiento intrínseco o cronológico es un proceso inevitable programado genéticamente, con un mecanismo subyacente poco claro, por lo que actualmente no hay disponible ningún tratamiento de prevención o eficaz. El fotoenvejecimiento se refiere a los cambios macroscópicos y microscópicos cutáneos que son inducidos por la exposición acumulativa a radiación UV y se superponen sobre el trasfondo del envejecimiento cronológico. Aunque fundamentalmente es un problema estético con significativos efectos psicológicos, el fotoenvejecimiento constituye el trasfondo del desarrollo de lesiones cutáneas precancerosas y cancerosas. Una enorme cantidad de pruebas clínicas e histológicas indican que determinados cambios estructurales inducidos por una excesiva exposición al sol pueden ser revertidos, hasta cierto grado, mediante el uso de retinoides tópicos. Se han empleado diversos compuestos retinoides, por ejemplo, la tretinoína, la isotretinoína, el retinaldehído y el tazaroteno, para el tratamiento de la piel foto envejecida, y muestran un beneficio clínico y efectos histológicos.

Sorg et al. (Photochem Photobiol. Jul-Ago de 2005; 81 (4): 830-6) informan de que los retinoides tópicos previenen los daños en el ADN y la apoptosis después de una exposición aguda a UV-B en ratones lampiños.

Kasraee et al. (Dermatology. 2005; 210 Supl. 1: 30-4) informan del efecto despigmentante del RALGA, una combinación del retinoide menos irritante retinaldehído y ácido glicólico. Durante mucho tiempo se ha sabido que el uso tópico del ácido retinoico (RA) produce una leve despigmentación de la piel humana. Sin embargo, el RA tiene dos inconvenientes importantes para su utilización como un compuesto despigmentante tópico. En primer lugar, el RA puede actuar como un irritante y puede producir un considerable eritema y una exfoliación de la piel. En segundo lugar, el RA tiene una capacidad despigmentante relativamente baja en comparación con otros productos químicos despigmentantes conocidos. El RALGA, una combinación del retinoide menos irritante retinaldehído (RAL; 0,1 %) y ácido glicólico (6,4 %), tiene un mayor potencial despigmentante de la piel que el RA al 0,05 % en la piel de la cola de ratones C57BL/6. Este efecto fue observado en la reducción del número de melanocitos funcionales y/o en la inhibición de su capacidad para sintetizar melanina. Además, el efecto despigmentante visualmente reconocible del RALGA era evidente antes que el del RA, es decir, únicamente después de 1 semana de aplicación. Por lo tanto, el RALGA puede servir como producto despigmentante para el tratamiento de trastornos de hiperpigmentación de la piel. Las lesiones hiperpigmentadas postacneicas representan un problema de pigmentación muy habitual entre los pacientes con acné. El RALGA puede actuar, por lo tanto, como un producto antiacné, debido a la presencia del RAL, un precursor del RA, que podría eliminar simultáneamente las lesiones hiperpigmentadas postacneicas en dichos pacientes.

Dreno et al. (Dermatology. 2005; 210 Supl. 1: 22-9) notifican los resultados del retinaldehído tópico con ácido glicólico en un estudio de tolerancia y aceptabilidad en asociación con tratamientos antiacné en 1.709 pacientes. Los datos muestran que puede usarse una combinación de RAL al 0,1 % y ácido glicólico al 6 % en asociación con otros tratamientos tópicos antiacné (peróxido de benzoilo y antibióticos tópicos) con una excelente tolerancia.

Pechere et al (Dermatology. 2002; 205 (2): 153-8) informan de la actividad antibacteriana de los retinoides tópicos y del retinaldehído. De los tres retinoides probados, únicamente el RAL mostró una actividad antibacteriana significativa *in vitro*; esta actividad se encontró frente a cepas de referencia de bacterias grampositivas como *S. aureus*, *Micrococcus* spp. o *P. acnes*.

Vienne et al. (Dermatology. 1999; 199 Supl. 1: 53-6) informan de que el retinaldehído tiene unos efectos beneficiosos sobre el componente vascular de la rosácea facial.

Creidi et al. (Dermatology. 1999; 199 Supl. 1: 49-52) informan de que el retinaldehído es eficaz y bien tolerado para la mejora de los signos del fotoenvejecimiento a través de estudios clínicos controlados mediante el uso de un análisis por imagen de réplicas en silicona de piel.

Boisnic et al. (Dermatology. 1999; 199 Supl. 1: 43-8) informan de la reparación de los daños inducidos por UVA de la fibra elástica y el colágeno por parte de retinaldehído al 0,05 % en crema en un modelo de piel humana *ex vivo*. Se ha demostrado que el retinaldehído tiene muchas de las propiedades de la tretinoína en sus efectos biológicos y beneficiosos sobre el fotoenvejecimiento. Estos autores han verificado algunas de estas observaciones previas, especialmente sobre tejido conectivo dérmico, al obtener una reparación significativa de las fibras elásticas y de la alteración en el colágeno inducida por la exposición a UVA.

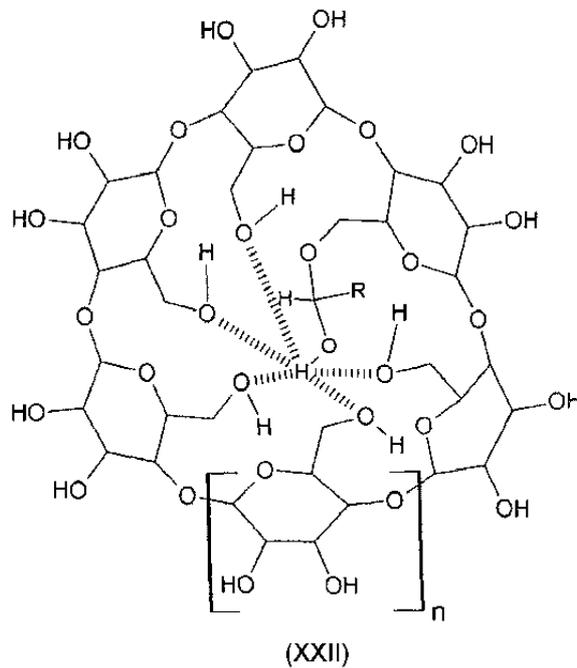
Pechere et al. (Dermatology. 1999; 199 Supl. 1: 29-31) informan del efecto del retinaldehído sobre *Propionibacterium acnes*, tanto *in vivo* como *in vitro*. La MIC del retinaldehído frente a *P. acnes* sugiere una actividad antibacteriana directa. La administración tópica diaria de retinaldehído al 0,05 % está asociada con una clara reducción de la densidad de *P. acnes*.

Según se describe en las referencias anteriores, existen unos beneficios tópicos asociados con el retinal: el abordaje del envejecimiento de la piel, el tratamiento del envejecimiento de la piel, el tratamiento de la piel fotodañada, el tratamiento del acné vulgar no inflamatorio, efectos antiinflamatorios, el tratamiento de fotoenvejecimiento, la renovación de las células epidérmicas, actuando como filtros UV, previniendo el estrés oxidante, controlando la flora bacteriana cutánea, mejorando el envejecimiento de la piel y el fotoenvejecimiento, terapias de trastornos de pigmentación de la piel, previniendo el daño en el ADN, efecto despigmentante de la piel, tratamientos antiacné,

actividad antibacteriana, rosácea facial y reparación de los daños inducidos por UVA en la fibra elástica y el colágeno. Dado que se sabe que el fotodaño tóxico es responsable de una coloración oscura de la piel, de las arrugas y de las líneas de expresión, todos los tratamientos con retinal también tratar asimismo estos problemas de la tez. Dado que las composiciones de la presente invención pueden proporcionar una aplicación tópica de retinal, debido a la reacción química con el pH ácido tóxico y la humedad, todos los beneficios de tratamiento con retinal mencionados más arriba también son aplicables a las composiciones de la presente invención.

ESTABILIDAD

Los compuestos de fórmula (Ia) y de fórmula (Ib) de las composiciones de la presente invención poseen una estabilidad tanto inesperada como sorprendente. Se ha averiguado que el compuesto hemiacetal de fórmula (Ia) tiene una estabilidad particularmente beneficiosa. Esto es sorprendentemente e inesperado, ya que otros compuestos de retinaldehído similares que están fuera del ámbito de la presente invención se han conocido en la materia por ser inestables. Se postula que esta propiedad puede ser debida al puente de hidrógeno del grupo -OH de dicho hemiacetal con los grupos hidroxilo primarios de la fracción de ciclodextrina de estas moléculas, según el ejemplo en la fórmula (XXII);

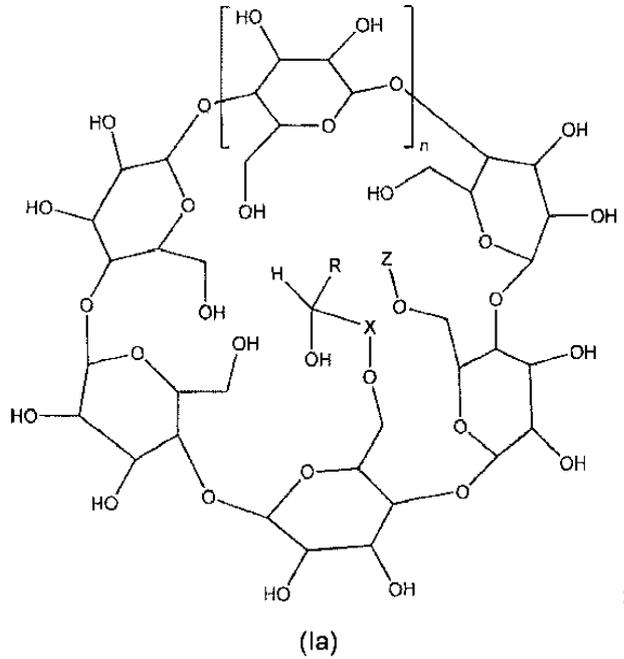


en la que,
n = 3.

Sin embargo, la verdadera razón de esta estabilidad de la fórmula (XXII) puede ser todavía desconocida. Sin embargo, esto no afecta a los beneficios del tratamiento de cuidado de la piel de las composiciones de la presente invención.

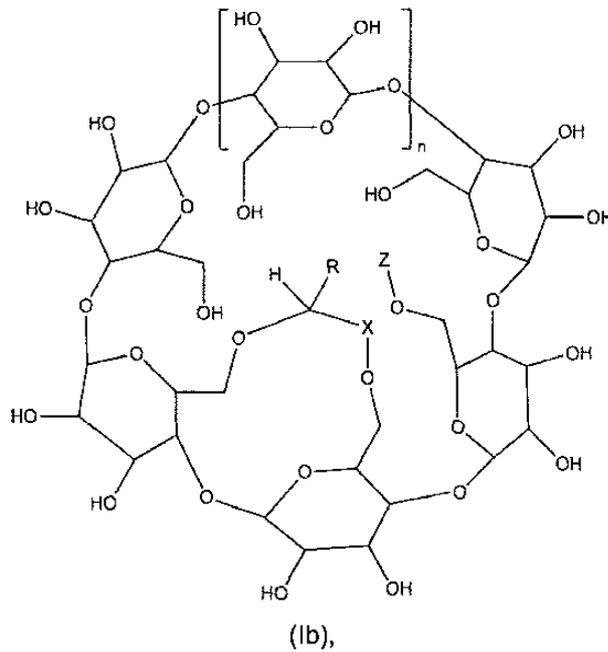
REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto de fórmula (Ia):



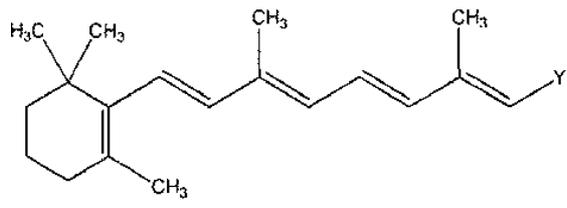
5

y/o un compuesto de fórmula (Ib):

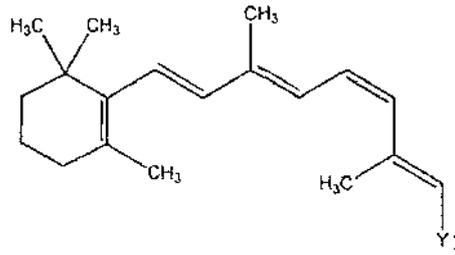


10 o mezclas de los mismos,
en la que,

15 n = desde 0 hasta 4,
X = un enlace directo,
Z = H, -SO₃H, -SO₃M, -PO₃H₂, -PO₃M o -PO₃M₂,
M = Na, K, Ca, Mg, Ba, Zn, Mn, Cu, Fe, Co o Ni,
y en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en:



y

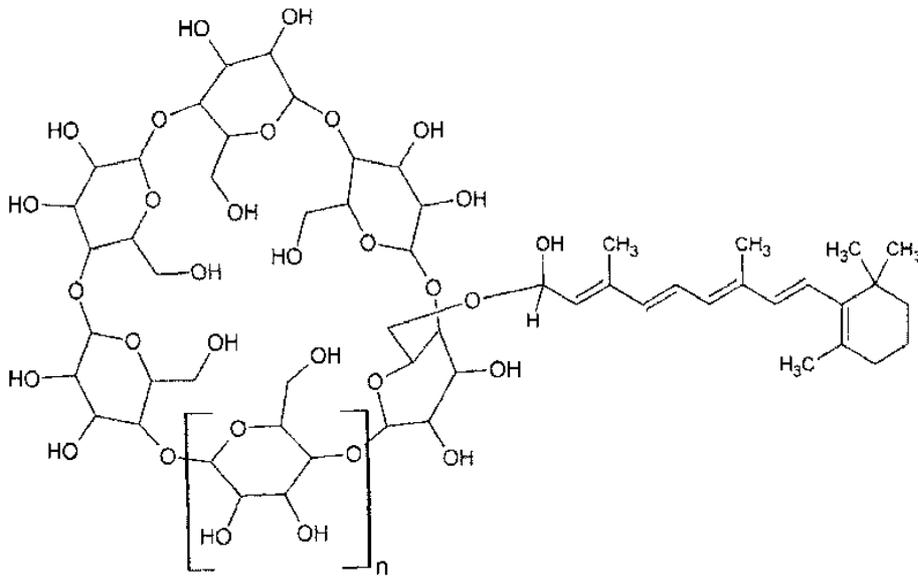


5

en la que Y = punto de unión
y uno o más componentes adicionales.

10 2. La composición de la reivindicación 1 que comprende el compuesto de fórmula (Ia) y/o de fórmula (Ib), o mezclas de los mismos, en los que n es 1, 2 o 3.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (Ia) es el compuesto de fórmula (II):



(II);

15

en la que n = 3.

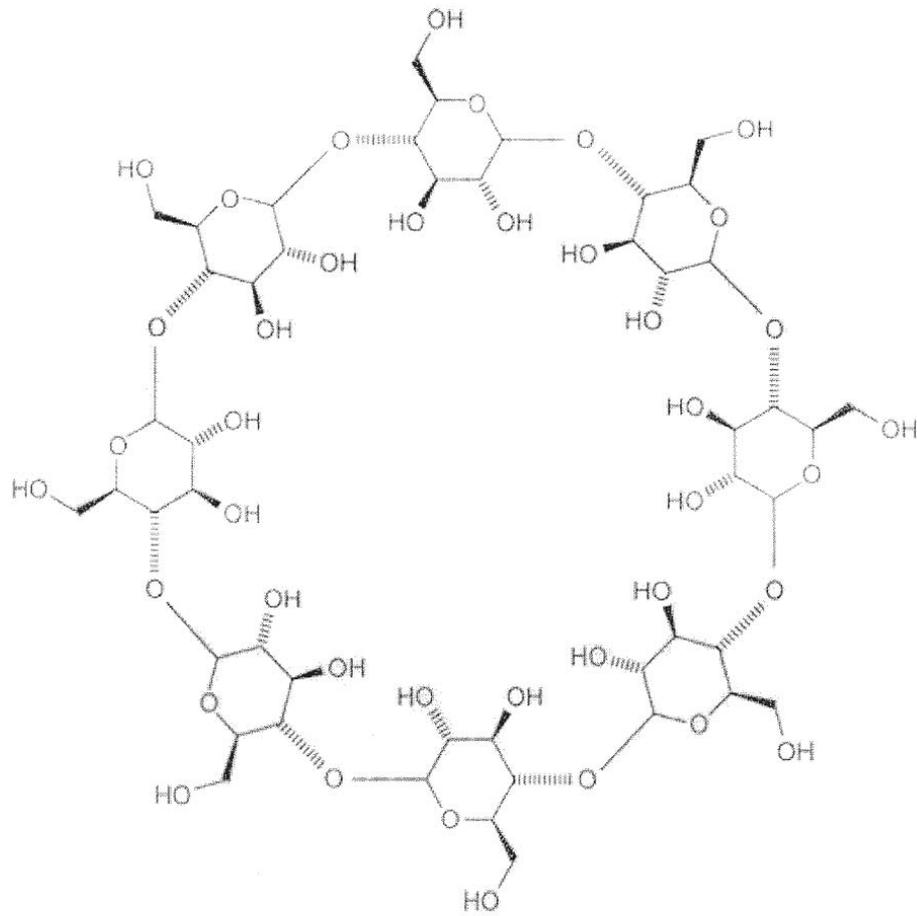
20 4. La composición de la reivindicación 1, en la que el uno o más componentes adicionales se selecciona entre el grupo que consiste en: antioxidantes, radicales libres, agentes neutralizantes, agentes antiinflamatorios, agentes potenciadores del colágeno y de la fibrina y compuestos de amonio cuaternario.

5. La composición de la reivindicación 4, en la que la composición es para una aplicación farmacéutica, nutracéutica, cosmética, tópica u oral.

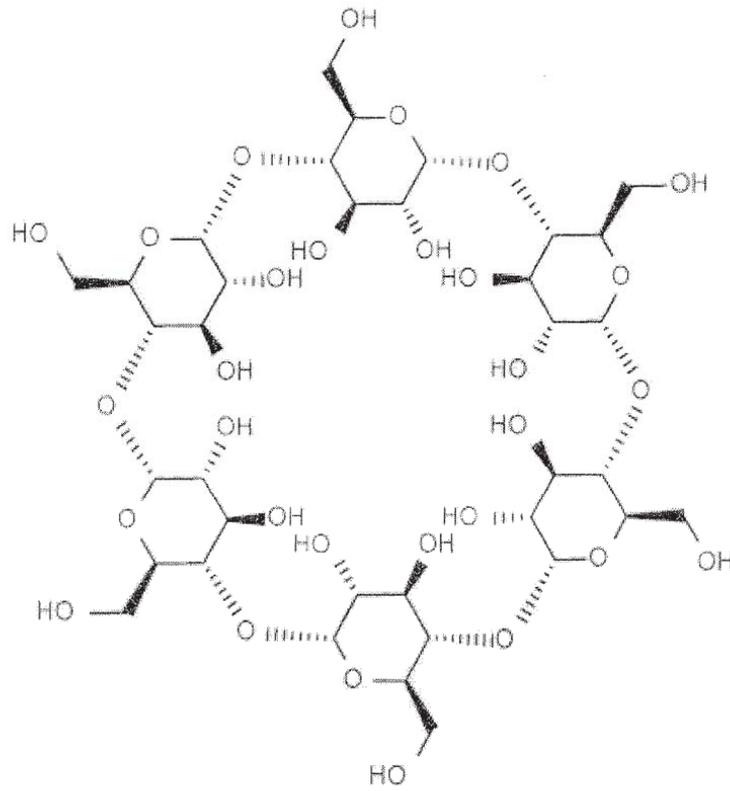
25

6. La composición de la reivindicación 4, en la que la composición comprende adicionalmente uno o más de los siguientes componentes: Extracto de las Flores de Lonicera Caprifolium (Madreselva), Extracto de las Flores de Lonicera Japonica (Madreselva).

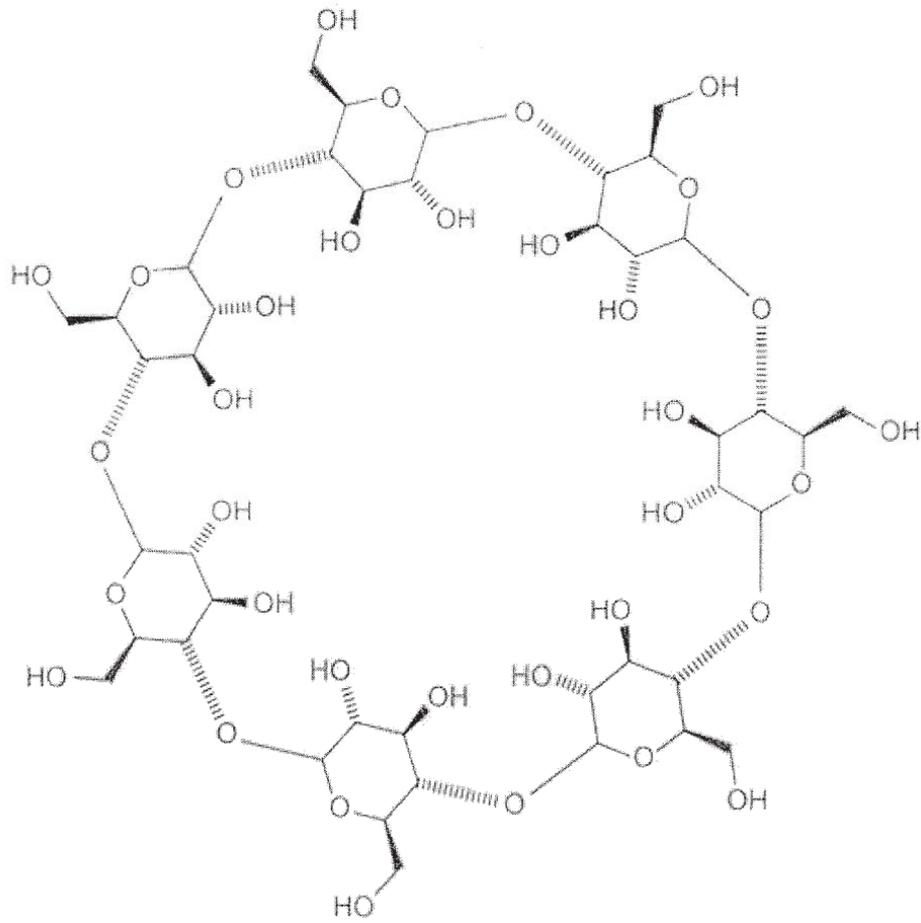
7. La composición de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente agua y uno o más de los siguientes componentes: cera emulsionante, ensulizol, octinoxato, propilenglicol, gluconolactona/benzoato de sodio, trietanolamina, acriloldimetiltaurato de amonio/copolímero de VP y dióxido de titanio.
- 5 8. La composición de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente agua y uno o más de los siguientes componentes: fosfato de hidroxipropil ésteres de poliglicerilo-3 de almidón, candelilla, jojoba, salvado de arroz, estearato de glicerilo, alcohol cetearílico, estearoil lactilato de sodio, pentaestearato de poliglicerilo-10, alcohol behenílico, estearoil lactilato de sodio, glicerina, alcohol cetílico, alcohol estearílico, neopentanoato de isoestearilo, Extracto de las Flores de Lonicera Caprifolium (Madreselva) y Extracto de las Flores de Lonicera Japonica
10 (Madreselva).
9. La composición de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente agua, carbopol, Extracto de las Flores de Lonicera Caprifolium (Madreselva) y Extracto de las Flores de Lonicera Japonica (Madreselva).
- 15 10. Composición de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento, la prevención, la reducción de la aparición o la mejora de los síntomas asociados con una afección seleccionada entre el grupo que consiste en: acné y desfiguraciones de la piel y oscurecimiento de la piel resultante del acné; oscurecimiento de la piel por cáncer, diabetes, tratamientos con radiación, quimioterapia y quemaduras solares; cambios en la piel asociados con el envejecimiento, incluyendo pérdida de colágeno, daños por radiación, daños por radicales libres y daños por UV; piel
20 seca; xerosis; ictiosis; caspa; queratosis; pigmentación de la piel, incluyendo manchas pigmentadas, ojeras, piel oscurecida y defectos; piel grasa; verrugas; eccema; prurito cutáneo; psoriasis; dermatosis inflamatoria; inflamación tópica; alteraciones en la queratinización; sequedad en el cuero cabelludo y combinaciones de los mismos.
- 25 11. Uso no terapéutico de la composición de las reivindicaciones 1 a 9, para el tratamiento, la prevención, la reducción de la aparición o la mejora de los síntomas asociados con una afección seleccionada entre el grupo que consiste en: manchas por la edad; cambios en la piel asociados con el envejecimiento que incluyen pérdida de la elasticidad de la piel, pérdida de la flexibilidad de la piel, arrugas de la piel y líneas de expresión; manchas parduzcas; melasma; lentigos; manchas cutáneas oscuras y combinaciones de los mismos.
- 30 12. Composición para su uso según la reivindicación 10, en la que la afección es acné o desfiguraciones de la piel y oscurecimiento de la piel, resultantes del acné.
13. Uso no terapéutico según la reivindicación 11, en el que la afección es arrugas y líneas de expresión de la piel.
- 35 14. Un proceso para la elaboración de la composición de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- (i) la mezcla del retinal y de un líquido solubilizante orgánico hasta que se obtiene una mezcla transparente;
 - (ii) la adición de una ciclodextrina o de un derivado adecuado de la misma y de agua a la mezcla transparente, y la mezcla durante 1 - 120 horas bajo una atmósfera de nitrógeno o de argón para formar una mezcla de reacción;
 - 40 (iii) el secado de la mezcla de reacción hasta un polvo;
- en el que el líquido solubilizante orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en: triglicérido, poliol, propionato de retinilo, un éster graso, o combinaciones de los mismos.
- 45 15. El proceso de la reivindicación 14, en el que la ciclodextrina es la gamma-ciclodextrina.
16. El proceso de la reivindicación 14, en el que en la etapa (ii) se añade adicionalmente uno o más de los siguientes componentes: Extracto de las Flores de Lonicera Caprifolium (Madreselva), Extracto de las Flores de Lonicera Japonica (Madreselva).
50



Dibujo I : γ -Ciclodextrina



Dibujo II: α -Ciclodextrina



Dibujo III: β -Ciclodextrina