

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 431**

51 Int. Cl.:

A61K 8/67	(2006.01) A61K 8/60	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01) A61K 8/97	(2007.01)
A61P 39/06	(2006.01) A61K 8/06	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01)	
A61K 8/31	(2006.01)	
A61K 8/365	(2006.01)	
A61K 8/368	(2006.01)	
A61K 8/46	(2006.01)	
A61Q 19/00	(2006.01)	
A61K 8/49	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2016 PCT/US2016/020953**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2016 WO16141315**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2016 E 16728819 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3265053**

54 Título: **Métodos para tratar la piel**

30 Prioridad:

05.03.2015 US 201562128647 P

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

05.05.2020

73 Titular/es:

**AVON PRODUCTS, INC. (100.0%)
1 Avon Place
Suffern, NY 10901, US**

72 Inventor/es:

**SANTHANAM, UMA;
IDKOWIAK-BALDYS, JOLANTA;
THORN LEESON, DANIEL;
GONZALEZ, ANTHONY DAVID;
YADAV, PRADEEP H.;
MARTINEZ-AVILA, OLGA MARIA;
POLICELLI, LAUREN;
ANDERSON, GLEN THOMAS;
WYBORSKI, RUSSELL J.;
DUTTON, SIMON;
SCHOEN, JEANINE y
VON BARGEN, DANA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 758 431 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

Métodos para tratar la piel

Esta solicitud reclama prioridad respecto a la solicitud de patente provisional de EE. UU. N.º 62/128.647, presentada el 5 de marzo de 2015.

5 Campo de la invención

Por lo general, la invención se refiere a métodos para reducir las señales del envejecimiento y/o mejorar la salud de la piel humana. Más especialmente, la invención se refiere al uso rotacional, en serie o alternado de dos o más tratamientos diferentes para mejorar el aspecto de la piel, que incluye mejorar las señales del envejecimiento. Las dos o más de dos modalidades de tratamiento diferentes pueden comprender, sin carácter limitante, la aplicación tópica de las composiciones que contienen compuestos activos para el cuidado de la piel, uso de dispositivos, por ejemplo, para conferir energía mecánica o electromagnética a la piel, la aplicación de máscaras (que pueden ser de elución de compuestos activos), inyección subcutánea, administración oral de los compuestos activos y exfoliantes químicos. Las modalidades de tratamiento se pueden llevar a cabo al menos una vez al día durante un periodo de tratamiento que puede estar comprendido entre 1-31 días y después, las modalidades de tratamiento se alternan o rotan en serie.

15 Antecedentes

Se han desarrollado numerosos productos para el cuidado de la piel con el objetivo de mejorar el aspecto de la piel humana. Muchos de los métodos más eficaces emplean composiciones que se aplican por vía tópica que contienen uno o más principios activos de los que se sabe que son beneficiosos para la piel. Por ejemplo, se ha demostrado que las composiciones que contienen retinoides, especialmente retinol, son eficaces para combatir las líneas finas, arrugas y otros indicativos del envejecimiento de la piel tales como el descogamiento. Los retinoides aplicados por vía tópica promueven la formación de colágeno y elastina en la piel. Las composiciones que tienen retinoides se pueden utilizar para tratar una miríada de afecciones no deseadas de la piel, tales como el acné y las arrugas. Sin embargo, se sabe que los beneficios de la terapia con retinol sufren un estancamiento en algunos individuos cuando se utiliza de manera prolongada.

El fitol es otro agente activo del que se sabe que promueve la salud de la piel y remedia o disminuye las señales del envejecimiento de la piel. Se describe una composición para mejorar el aspecto de la piel que comprende tanto fitol como retinol en la publicación de EE. UU. 2003/0198657 de Menon.

Se ha aceptado que la piel se puede acostumbrar a los productos cosméticos y los beneficios observables en la piel pueden empezar a disminuir después de un periodo de tratamiento inicial. Los dermatólogos también han observado en los ensayos clínicos que la piel puede desarrollar tolerancia a los retinoides y con el tiempo puede que, en algunos individuos, se necesite utilizar composiciones que contengan retinoides con una concentración más elevada para mantener la eficacia deseada. Este fenómeno es análogo a la adaptación, el cual está muy bien descrito en los sistemas biológicos. Por ejemplo, a nivel celular, la estimulación de los receptores conlleva la desensibilización y una disminución de la respuesta. Se necesita un periodo de resensibilización o "descanso" antes de que se pueda observar de nuevo el mismo nivel de respuesta.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar métodos para tratar la piel que solucionen el problema de la tolerancia y/o proporcionen una mejora de la eficacia y/o mejoren la salud y/o el aspecto de la piel humana. Es otro objeto más de la presente invención proporcionar tratamientos para la piel humana que conllevan el uso rotacional, en serie y/o alternado de al menos dos modalidades de tratamiento diferentes. Es otro objeto más de la presente invención proporcionar métodos para mejorar la salud y/o el aspecto de la piel humana que conllevan la aplicación tópica rotacional, en serie y/o alternada de al menos dos composiciones para el tratamiento de la piel.

El anterior análisis se ofrece solamente para proporcionar un mejor entendimiento de la naturaleza de los problemas que afronta la técnica, y no se debe considerar en ningún caso como una admisión como técnica anterior ni se debe considerar la mención de ninguna referencia de la presente como una admisión de que tal referencia constituye la "técnica anterior" de la presente solicitud.

Compendio de la invención

En la presente invención se proporciona un método cosmético no terapéutico para disminuir las señales dermatológicas del envejecimiento de la piel humana tal como se define en la reivindicación 1.

Por lo tanto, en la presente invención se proporcionan métodos para mejorar una o más señales del envejecimiento dermatológico de la piel humana y/o mejorar la salud de la piel humana, comprendiendo los métodos la alternancia/rotación entre varias (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más) modalidades de tratamiento diferentes. Cada modalidad de tratamiento se administra durante un periodo de tiempo (al menos una vez al día durante 1-31 días), que puede ser idéntico o diferente al periodo de tiempo de tratamiento de cada una de las otras modalidades de tratamiento. Las modalidades de tratamiento incluyen la aplicación de composiciones tópicas a la piel y, de manera opcional, la aplicación de energía mecánica o electromagnética (por ejemplo, ultrasonidos, vibración, luz

(visible, infrarroja, etc.)) a la piel, descamación mecánica o química (por ejemplo, microdermoabrasión, exfoliación química, etc.), aplicación de máscaras a la piel (desde las cuales se puede, de manera opcional, eluir compuestos activos para el cuidado de la piel), administración oral de compuestos activos, etc. La modalidad de tratamiento puede incluir permitir que la piel “descanse”, donde no se la trata de ninguna manera particular, excepción hecha del lavado y/o hidratación habituales. En algunas implementaciones, al menos una de las varias modalidades de tratamiento conlleva la aplicación a un área de la piel (por ejemplo, la cara) de energía mecánica o electromagnética al menos una vez al día durante un periodo de 1-31 días. En algunas implementaciones, al menos una de las varias modalidades de tratamiento conlleva la exfoliación (por ejemplo, química o mecánica) de un área de la piel (por ejemplo, la cara) al menos una vez al día durante un periodo de 1-31 días, por ejemplo, utilizando un exfoliante químico (por ejemplo, fenol), microdermoabrasión o con una composición tópica que comprenda una cantidad eficaz de un agente descamante. El método comprende el uso de al menos dos modalidades de tratamiento, donde se aplica una primera composición por vía tópica a un área de la piel (por ejemplo, la cara) una o más veces al día durante un primer periodo de tiempo (1-31 días), seguida por la aplicación tópica en la misma área de la piel de una segunda composición una o más veces al día durante un segundo periodo de tiempo (1-31 días).

Sin desear ceñirse a ninguna teoría en concreto, se cree que la pauta de tratamiento rotacional soluciona, al menos en parte, los fenómenos de adaptación y/o tolerancia, conforme a los cuales el efecto de ciertos compuestos activos o tratamientos disminuye o sufre un estancamiento con el tiempo. También se teoriza que los tratamientos rotacionales pueden actuar de manera cooperativa y/o sinérgica, conforme a la cual una modalidad del tratamiento mejora la eficacia de la otra. Por ejemplo, se considera que un tratamiento de descamación mejora la penetración de un compuesto activo aplicado posteriormente, o se considera que un tratamiento antiinflamatorio reduce el eritema asociado con el uso de retinol y, en consecuencia, permite la aplicación de una concentración más elevada o más frecuente de retinoides.

En un aspecto de la invención, se proporcionan métodos de tratamiento de la piel para mejorar su salud y/o aspecto que comprenden administrar una primera modalidad de tratamiento (por ejemplo, aplicar por vía tópica una primera composición que comprende un agente activo) a un área de la piel que lo necesite al menos una vez al día durante un primer periodo de tiempo (por ejemplo, un periodo de tiempo predeterminado) de 1-31 días, normalmente de 2-31 días, o de 3-31 días, o de 4-31 días, o de 5-31 días, o de 6-31 días, o de 7-31 días, o de 1-7 días, o de 2-7 días, o de 3-7 días, o de 4-7 días, o de 5-7 días, o 7 días, etc. El periodo de tiempo puede estar “predeterminado”, lo que significa que antes del comienzo de la pauta de administración el usuario determina o recibe instrucciones (por ejemplo, instrucciones por escrito que acompañan al producto u obtenidas por vía electrónica con una computadora) para utilizar la modalidad del tratamiento (por ejemplo, aplicar por vía tópica una composición para el cuidado de la piel) a diario durante un número fijo de días consecutivos. Como alternativa, el periodo de tiempo se puede determinar en función de la respuesta y/o la reacción del usuario al uso diario de la primera modalidad de tratamiento (por ejemplo, aplicación tópica de la primera composición). Por ejemplo, el primer periodo de tiempo puede comenzar el primer día de la administración/aplicación y finalizar al aparecer la irritación y/o enrojecimiento, o puede finalizar cuando se observe una mejora y/o reducción de una señal del envejecimiento de la piel, o puede finalizar al aparecer el estancamiento de la eficacia, etc. En algunas implementaciones, la primera modalidad de tratamiento (por ejemplo, la aplicación tópica de una composición para el cuidado de la piel) se utiliza en la misma área de la piel durante al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más días consecutivos. En otras implementaciones, la primera modalidad de tratamiento (por ejemplo, la aplicación tópica de una composición para el cuidado de la piel) se utiliza tan solo durante un día. En otras implementaciones, la primera modalidad de tratamiento (por ejemplo, la aplicación tópica de una composición para el cuidado de la piel) se utiliza a diario durante siete días.

Al primer periodo de tiempo puede seguir un segundo periodo de tiempo en el cual la primera modalidad de tratamiento se interrumpe y/o se inicia el uso de una segunda modalidad de tratamiento. Por ejemplo, la primera modalidad de tratamiento puede comprender la aplicación tópica de una primera composición (que comprende un primer agente activo) durante un primer periodo de tiempo, y posteriormente: (i) la primera composición no se aplica por vía tópica a la misma área de piel a diario durante un segundo periodo de tiempo, (ii) la primera composición se sigue aplicando a la misma área de piel a diario pero con una variación de la cantidad (por ejemplo, se incrementa o disminuye la dosis (mg/cm²) respecto al primer periodo de tiempo) o se altera la frecuencia (por ejemplo, se aplica más o menos veces al día respecto al primer periodo de tiempo) durante un segundo periodo de tiempo, y/o (iii) se aplica por vía tópica una segunda composición (por ejemplo, al menos una vez al día) a la misma área de la piel durante un segundo periodo de tiempo. En una realización, la primera modalidad de tratamiento se interrumpe durante el segundo periodo de tiempo.

El segundo periodo de tiempo es de 1-31 días, normalmente de 2-31 días, o de 3-31 días, o de 4-31 días, o de 5-31 días, o de 6-31 días, o de 7-31 días, o de 10-31 días, o de 14-31 días, o de 5-31 días, o de 6-31 días, o de 7-31 días, o de 1-7 días, o de 2-7 días, o de 3-7 días, o de 4-7 días, o de 5-7 días, o de 7 días, etc. En algunas implementaciones, se administra una segunda modalidad de tratamiento (por ejemplo, la aplicación tópica de una composición para el cuidado de la piel) a la misma área de la piel durante al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más días consecutivos. En algunas realizaciones, el segundo periodo de tiempo es más corto, igual o más largo que el primer periodo de tiempo. En algunas realizaciones, el segundo periodo de tiempo es de un día. En algunas realizaciones, el segundo periodo de tiempo es de siete días. El segundo periodo de tiempo puede estar predeterminado (por ejemplo, según instrucciones por escrito) o se puede determinar en función de la respuesta y/o reacción del usuario al uso/aplicación diarios de la segunda modalidad de tratamiento. El segundo periodo de tiempo comienza normalmente

el día después del último día del primer periodo de tiempo, aunque se contempla que el final del primer periodo de tiempo y el comienzo del segundo periodo de tiempo puedan estar separados por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días o más, que podrán ser un periodo de tiempo predeterminado, para que la piel “descanse” sin el tratamiento con la primera ni segunda modalidad de tratamiento. Esto podría conllevar tratar la piel únicamente con una composición que no tiene compuestos activos para la piel (por ejemplo, únicamente con un tratamiento hidratante) o no aplicar nada en absoluto durante ese tiempo. El segundo periodo de tiempo puede ser consecutivo al primer periodo de tiempo, o puede seguir al primer periodo de tiempo después de un intervalo de un día o más. La segunda modalidad de tratamiento comprende la aplicación tópica de una segunda composición para el cuidado de la piel que sea diferente de la primera composición para el cuidado de la piel.

Después de completar la segunda modalidad de tratamiento, la pauta puede continuar readministrando la primera modalidad de tratamiento a la misma área de la piel durante dicho primer periodo de tiempo. El primer periodo de tiempo puede comenzar el día después del último día del segundo periodo de tiempo. Como alternativa, el segundo periodo de tiempo puede estar seguido por un periodo de “descanso” (tal como se ha descrito anteriormente) antes de comenzar la primera modalidad de tratamiento. En otra realización, la segunda modalidad de tratamiento puede estar seguida (el día siguiente o después de cualquier periodo de “descanso”) por una tercera modalidad de tratamiento durante un tercer periodo de tiempo.

La pauta puede continuar de esta manera utilizando cualquier número de modalidades de tratamiento. Por ejemplo, en una realización de la invención, se administran siete modalidades de tratamiento diferentes al individuo en una secuencia de siete periodos de tiempo. Los periodos de tiempo de acuerdo con esta realización pueden estar comprendidos entre 1-31 días, más normalmente, entre 1-7 días o entre 1-3 días o 1 día. En una realización, la pauta de tratamiento comprende siete modalidades de tratamiento diferentes, donde cada una de las cuales se administra durante al menos un día (o tan solo durante un día) durante un periodo de siete días consecutivos, siempre que no haya dos días que tengan una pauta de tratamiento idéntica.

En varias realizaciones en las cuales se emplean dos modalidades de tratamiento, las modalidades se pueden indicar como “A” y “B”, respectivamente, donde cada uno de “A” y “B” puede representar una composición tópica, identificar un material o materiales de tratamiento y/o modalidad de la administración, duración, intensidad del tratamiento, etc., que se repite en diferentes intervalos (por aplicación; al día; a la semana, etc.). En algunas realizaciones, la pauta de tratamiento se puede representar como $(AB)_n$, donde se emplean las modalidades A y B de manera secuencial y se repite después el proceso $n-1$ veces (donde n es normalmente superior a 2, o superior a 3, o superior a 4, o superior a 8, o superior a 12, etc.). Por ejemplo, en el caso en el que $n=4$, este se puede representar como ABABABAB. También se pueden incluir modalidades de tratamiento adicionales. Por ejemplo, en el caso en el que se incluya una tercera modalidad de tratamiento “C”, se puede representar la pauta como $(ABC)_n$, donde las modalidades A, B y C se emplean de manera secuencial y se repite el proceso después $n-1$ veces. Por ejemplo, en el caso en el que $n=4$, este se puede representar como ABCABCABCABC. También se pueden incluir modalidades de tratamiento adicionales. En otra realización, las modalidades de tratamiento se pueden intercalar con periodos de descanso en el cual no se utilizan compuestos activos o se utilizan formulaciones para el cuidado de la piel sin compuestos activos.

Al menos dos de las varias modalidades de tratamiento comprende la aplicación tópica de una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto activo para el cuidado de la piel. El compuesto activo se disuelve o se dispersa normalmente en un portador compatible desde un punto de vista fisiológico (por ejemplo, una emulsión, aceite, gel, suero, etc.). La cantidad eficaz del compuesto activo puede comprender, por ejemplo, de aproximadamente un 0.0001% a aproximadamente un 25% (p/p) en función del peso de la composición total, más normalmente, de aproximadamente un 0.001% a aproximadamente un 5% en peso (o de aproximadamente un 0.01-1% o un 0.1-0.5% en peso). La composición puede incluir adyuvantes y excipientes adicionales, tales como formadores de películas, aceites, resinas, elastómeros, ceras, aglutinantes y modificadores de la reología, gelificantes, estabilizantes, emolientes, agentes acondicionantes, humectantes, agentes quelantes, agentes para ajustar el pH, conservantes, fragancias, materiales de relleno y polvos, colorantes y modificadores ópticos, protectores solares, etc. El vehículo puede comprender agua o puede ser anhidro o sustancialmente anhidro. El vehículo puede comprender uno o más aceites, incluidos aceites de ésteres, aceites vegetales, alcoholes grasos, aceites hidrocarbonados, aceites minerales, aceites poliolfínicos, aceites de silicona y similares.

Al menos una de las varias modalidades de tratamiento comprende la aplicación tópica de una composición que comprende una cantidad eficaz (por ejemplo, de aproximadamente un 0.05% a aproximadamente un 5% (p/p)) de retinoides (por ejemplo, retinol, retinaldehído, palmitato de retinilo, etc.) al menos una vez al día (o una vez al día, etc.) durante un primer periodo de tiempo de 1 día a 31 días, más normalmente, de 2-31 días o de 3-14 días o de 5-10 días o durante 7 días. La primera composición comprende una cantidad eficaz de un retinoide (por ejemplo, retinol). En una implementación, la primera composición comprende una cantidad eficaz de un retinoide (por ejemplo, retinol) y la segunda composición no comprende una cantidad eficaz (por ejemplo, de aproximadamente un 0.05% a aproximadamente un 5% (p/p)) de retinoide (por ejemplo, retinol).

Al menos una de las varias modalidades de tratamiento conlleva la aplicación tópica de una cantidad eficaz de un retinoide (por ejemplo, retinol), al menos una vez al día (o una vez al día) durante un primer periodo de tiempo de 1 día a 31 días, o de 2-31 días, o de 3-14 días, o de 5-10 días, o de 1-7 días o de 1-5 días, o de 1-3 días o durante un día. En una implementación, al menos una de las varias modalidades de tratamiento conlleva la aplicación tópica de

una cantidad eficaz de un retinoide (por ejemplo, retinol), al menos una vez al día (o una vez al día, por ejemplo, por la noche) durante siete días consecutivos.

En una implementación, la primera modalidad de tratamiento (por ejemplo, la aplicación tópica de una primera composición que comprende retinol, o un éster de este) se administra a diario durante cinco días consecutivos (por ejemplo de lunes a viernes) y la segunda modalidad de tratamiento (por ejemplo, la aplicación tópica de una segunda composición que comprende un compuesto activo para el cuidado de la piel diferente), la cual es diferente de la primera modalidad de tratamiento, se administra a diario durante los dos días siguientes (por ejemplo, de sábado a domingo). En otra implementación, la primera modalidad de tratamiento (por ejemplo, la aplicación tópica de una primera composición que comprende retinol, o un éster de este) se administra a diario durante siete días consecutivos (por ejemplo de lunes a domingo) y la segunda modalidad de tratamiento (por ejemplo, la aplicación tópica de una segunda composición que comprende un compuesto activo para el cuidado de la piel diferente), la cual es diferente de la primera modalidad de tratamiento, se administra a diario durante los siete días consecutivos siguientes (por ejemplo, de lunes a domingo). La pauta se puede repetir varias veces, incluida al menos una, dos, tres, cuatro o más veces adicionales y, normalmente, hasta que se note una mejora en la salud y/o aspecto de la piel. La primera modalidad de tratamiento puede conllevar la aplicación tópica de una composición que comprende una cantidad eficaz (por ejemplo, de un 0.05% a un 5% en peso) de un retinoide, tal como retinol o palmitato de retinilo. La segunda modalidad de tratamiento conlleva la aplicación tópica de una segunda composición que comprende una cantidad eficaz de un alfa-hidroxiácido y/o una cantidad eficaz de un antioxidante. En una implementación, la segunda composición comprende una cantidad eficaz de un extracto botánico (por ejemplo, extracto de *Tiliacora triandra*, incluidas variantes cultivadas de manera hidropónica). En otra implementación, la segunda composición comprende hidratantes, emolientes y/o humectantes. En otra implementación, la segunda composición no comprende una cantidad eficaz de retinoides (por ejemplo, retinol) o está exenta de retinoides (por ejemplo, retinol).

En algunas realizaciones, la primera composición cosmética tópica puede comprender al menos un compuesto activo para la piel, distinto de retinol o un éster de este, cuyo efecto sea mejorar el aspecto y/o salud de la piel, que incluye, sin carácter limitante, la disminución de la aparición de señales del envejecimiento de la piel (por ejemplo, cronológico, hormonal, medioambiental y/o fotoenvejecimiento). En algunas realizaciones, el primer agente activo puede ser una sustancia (por ejemplo, molécula con un bajo peso molecular, aminoácido, proteína, péptido, ácido nucleico, extracto, etc.) que aumente la producción de colágeno, procolágeno, elastina, glucosaminoglicano (GAG) y/o ácido hialurónico en la piel y/o reduzca la pigmentación de la piel y/o module (aumente o disminuya) la lipólisis o lipogénesis en los adipocitos. El agente activo puede ser, sin carácter limitante, un agente que mejore la tersura de la piel (por ejemplo, que reduzca el descollamiento), disminuya la aparición de arrugas y/o líneas finas (por ejemplo, patas de gallo, difuminado, etc.), engrose la piel adelgazada, mejore (por ejemplo, iguale) el tono de la piel, reduzca la aparición de áreas localizadas de pigmentación (por ejemplo, manchas solares, pecas, léntigo solar, manchas debidas al envejecimiento, etc.), reduzca la aparición de círculos oscuros bajo los ojos y/o reduzca la aparición de celulitis, etc. En algunas realizaciones, la primera composición puede comprender uno o más de los siguientes: inhibidores de la colagenasa, inhibidores de la elastasa, estimuladores/elevadores regulados del colágeno, estimuladores/elevadores regulados del procolágeno, estimuladores/elevadores regulados de la elastasa, estimuladores/elevadores regulados del ácido hialurónico, inhibidores de la tirosinasa, inhibidores de la melanosoma-transferasa, inhibidores de la melanogénesis.

La primera composición para el tratamiento de la piel comprende retinol o un éster de este (por ejemplo, retinol y ésteres C₂₋₂₀ de este, tales como el palmitato de retinol, acetato de retinol y propionato de retinol, etc.). En algunas realizaciones, agentes activos adicionales pueden comprender uno o más de los siguientes: α -hidroxiácidos (por ejemplo, ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, etc.), β -hidroxiácidos (por ejemplo, ácido salicílico), salicilatos, inhibidores de la 5- α -reductasa (ácido linolénico, ácido linoleico, finasterida, etc.), vitaminas (por ejemplo, las vitaminas A, B, C, E, etc., y los ésteres C₂₋₂₀ de estas), inhibidores de PPAR- γ , antiinflamatorios (por ejemplo, inhibidores de TNF- α), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, astaxantina, beta-caroteno, catequinas, curcumina, derivados del ácido gálico (por ejemplo, galato de propilo) y ácido elágico, derivados del ácido ferúlico (por ejemplo, ferulato de etilo, ferulato de sodio), glutati6n (GSH), extracto de té verde, hexilresorcinol, idebenona, ácido α -lipoico, licopeno, fitol, ácido fitánico, TDPA y ésteres (por ejemplo, de dilaurilo) de este, ácido tioglicólico, ácido reductico; ácido rosmarínico; ácido tánico; tetrahidrocurcumina; tocoferol y sus derivados, ubiquinona, ácido úrico y los ésteres C₂₋₂₀ de cualquiera de estos), fitoquímicos (por ejemplo, flavonoides y carotenoides), fitoalexinas, estilbenoides (por ejemplo, resveratrol), productos botánicos, inhibidores/anuladores de los productos finales de la glucación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, TDPA), purinas; compuestos estimuladores de la estrógeno-sintetasa (por ejemplo, la xantina y cafeína y derivados), aminoácidos (por ejemplo, L-arginina, ácido L-aspártico, L-glutamina, L-glicina, L-lisina, L-histidina, L-alanina, L-treonina, ácido L-glutámico, L-aurina, L-prolina, L-serina, etc., o amidas o ésteres C₂₋₂₀ y derivados de estos, incluidos los enantiómeros) y derivados de estos (por ejemplo, carnitina, N-acetilrosinamida, etc.), dipéptidos (por ejemplo, carnosina) y oligopéptidos y amidas o ésteres C₂₋₂₀ (por ejemplo, de palmitoílo) de estos (por ejemplo, oligopéptidos de palmitoílo), agentes descamantes (por ejemplo, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos imidopercarboxílicos, ácido jasmónico, ácido gentísico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico, etc., y derivados de cualquiera de estos), queratolíticos (por ejemplo, alantoína, ácido láctico, urea, etc.), astringentes (por ejemplo, Hamamelis), agentes antipruriginosos (por ejemplo, alcanfor, mentol, etc.), agentes contra el acné (por ejemplo, ácido salicílico, azufre, peróxido de benzoílo, trixosán, etc.), estereoides, incluidos los corticoesteroides (por ejemplo, hidrocortisona) y esteroides (por ejemplo, β -sitoesteroides, fitoesteroides, tales como los esteroides de *Glycine soja*,

5 esteroides de la granada, esteroides de *Brassica campestris*, esteroides de canola, etc.), glucósidos de las isoflavonas de la soya (por ejemplo, genistina, daidzina y glicitina) y agliconas (por ejemplo, genisteína, daidzeína y gliciteína), agentes despigmentantes (por ejemplo, hidroquinona, extracto de regaliz, ácido kójico, niacinamida, etc.), agentes pigmentantes (por ejemplo, dihidroxiacetona), agentes potenciadores de la función de barrera (por ejemplo, ceramidas, tales como la ceramida-2, glicéridos, colesterol y sus ésteres, alfa- y omega-hidroxiácidos grasos y los ésteres de estos, etc.), inhibidores de la serinproteasa (por ejemplo, proteínas de la soya) y combinaciones de estos.

10 En diversas realizaciones no limitantes, el agente activo adicional puede ser una sustancia que modula (por ejemplo, eleva de manera regulada, reduce de manera regulada, estimula, inhibe, etc.) la expresión o actividad de uno o más de los siguientes: receptor del ácido retinoico (RAR), receptor del retinoide X (RXR), carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-1), PLOD-2, timosina-β4, tenascina-X, WIP1-1, nesprina-2, MAGP-1, tirosinasa, desmogleínas 1 y 3, factores de crecimiento fibroblástico (FGF), paxilina, colágeno 1, proteína C-reactiva (CRP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sirtuínas (proteína SIRT1), filbrilina-1, receptores PPAR (por ejemplo, α, γ, etc.), esteroil CoA-desaturasa (SCD1), adiponectina, enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), metalotioneínas, homólogo 1 de la lisil-oxidasa (LOXL1), β-1-integrina, citocinas (por ejemplo, I-CAM, IFN-γ, IL1-β, IL12, IL6, IL8, IL2, IP10, TNF-α, TNFr2, etc.)
15 histamina (por ejemplo, H₁, H₂, etc.), tabiques adiposos (por ejemplo, receptorasporina, biglicano, decorina, dermatopontina, fibromodulina, fibronectina, galectina-1, laminina beta 2, lumicán, MAGP-4, mimecán (osteoglicina), nidogeno-1, nidogeno-2 o prolargina), DICKKOPF-1, paxilina, receptor 1 del factor del crecimiento fibroblástico (FGFR1), receptor alfa-2-adrenérgico, receptor beta-adrenérgico, fosfodiesterasa, activador de la adenilato-ciclasa, serinproteínasa (por ejemplo, inhibidor de tripsina, elastasa de neutrófilos, etc.), metaloproteínasa de la matriz (por ejemplo, gelatinasa B), fructosamina-3-cinasa (FN3K o FN3K RP), matriptasa MT/SP1, monoaminoxidasa B (MAOB), factores de crecimiento (por ejemplo, bFGF, PDGF, VEGF, etc.), kaliceínas tisulares humanas (KLK, por ejemplo, KLK-5), calcineurina, etc.

25 En algunas realizaciones, la primera o la segunda composición comprende un alcohol terpénico C₂₀-C₂₅ (por ejemplo, fitol) o un metabolito de este (por ejemplo, ácido fitánico y la primera composición comprende un retinoide (por ejemplo, retinol o palmitato de retinol). En algunas realizaciones, la segunda composición comprende un alcohol terpénico C₂₀-C₂₅ (por ejemplo, fitol) o un metabolito de este (por ejemplo, ácido fitánico) y la primera composición comprende un retinoide (por ejemplo, retinol).

30 En algunas implementaciones, la segunda composición comprende un alcohol terpénico C₂₀-C₂₅ (por ejemplo, fitol) o un metabolito de este (por ejemplo, ácido fitánico) y la primera composición comprende un retinoide (por ejemplo, retinol). La primera y la segunda composición se aplican en serie, de manera secuencial, rotatoria y/o alternante. Normalmente, los tratamientos alternados se llevan a cabo sin una separación entre ellos, de manera que una comienza el día siguiente a la finalización del otro. Normalmente, el primer periodo de tiempo será de aproximadamente un día a aproximadamente un mes (o de 3-20 días o de 5-10 días) y el segundo periodo de tiempo será de aproximadamente un día a aproximadamente un mes (o de 3-20 días o de 5-10 días). Las composiciones se pueden aplicar en cualquier orden (por ejemplo, el periodo de tratamiento con fitol seguido por el periodo de tratamiento con retinol, o el periodo de tratamiento con retinol seguido por el periodo de tratamiento con fitol) y el método se puede repetir cualquier número adicional de veces (por ejemplo, una vez, dos veces, tres veces, etc.) para lograr cualquier número de tratamientos alternados con dicha primera y segunda composiciones e, idealmente, durante un tiempo lo suficientemente prolongado para conseguir una mejora visible en la salud y/o aspecto de la piel (por ejemplo, una
35 reducción en el número y/o profundidad de las arrugas o líneas finas). En algunas implementaciones, se prolonga el tratamiento durante al menos 4 semanas, al menos 8 semanas, al menos 12 semanas o más.

45 En un aspecto, se proporciona un método para disminuir la aparición de las señales dermatológicas del envejecimiento (por ejemplo, líneas finas y/o arrugas y/o adelgazamiento de la piel y/o reducción no deseada de la pigmentación e hiperpigmentación y/o descolgamiento de la piel, etc.) y/o mejorar la salud de la piel humana (por ejemplo, mejorar la función de barrera, etc.), comprendiendo el método los pasos de: (1) aplicar por vía tópica a un área de la piel que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz (por ejemplo, de aproximadamente un 0.001-5% en peso) de una composición que contiene un alcohol terpénico C₂₀-C₂₅ (por ejemplo, fitol) o un metabolito de este (por ejemplo, ácido fitánico) durante un primer periodo de tiempo (por ejemplo, 1-31 días, o 3-20 días, o 5-10 días o 7 días, etc.); y posteriormente (2) aplicar por vía tópica a la misma área de la piel una cantidad eficaz (por ejemplo, de aproximadamente un 0.001-5% en peso) de una composición que contiene un retinoide (por ejemplo, retinol) durante un segundo periodo de tiempo (por ejemplo, 1-31 días, o 3-20 días, o 5-10 días o 7 días, etc.). Las etapas se pueden llevar a cabo en cualquier orden. Normalmente, los dos periodos de tiempo finalizan y comienzan en días consecutivos, de manera que no hay un día intermedio sin tratamiento. Sin embargo, en algunas implementaciones puede haber un número predeterminado de días intermedios (por ejemplo, uno, dos, tres, etc.) entre los dos periodos de tratamiento.
55 El método puede comprender además repetir las etapas (1) y (2) una, dos, tres, cuatro o más veces adicionales, idealmente hasta que se note una mejora en la salud de la piel y/o una reducción en las señales dermatológicas del envejecimiento. El método se puede llevar a cabo de manera crónica o indefinida en el caso del tratamiento continuo y/o la profilaxis. En algunas implementaciones, el método es para reducir la aparición de arrugas y/o líneas finas, incluidas la reducción del número de tales arrugas y/o líneas finas, reducción de la profundidad de tales arrugas y/o líneas finas o prevención del desarrollo o evolución de tales arrugas y/o líneas finas. En algunas implementaciones, el método es para reducir la pigmentación no deseada de la piel, incluidas, sin carácter limitante, la reducción de las manchas debidas al envejecimiento, pecas, manchas solares y similares, o la reducción del aspecto moteado de la
60

piel y/u homogeneización del tono de la piel.

En otro aspecto, se proporciona un método para disminuir la aparición de las señales dermatológicas del envejecimiento (por ejemplo, tratamiento de las arrugas y/o líneas finas, y/o tratamiento del descolgamiento de la piel/mejora de la elasticidad y/u homogeneización del tono de la piel y/o reducción de la pigmentación no deseada), que comprende las etapas de: (1) aplicar por vía tópica a un área de la piel que lo necesite una cantidad eficaz (por ejemplo, de aproximadamente un 0.001-5% en peso) de una composición que contiene fitol durante un primer periodo de tiempo de 1-31 días, (por ejemplo, 3-20 días, o 5-10 días o 7 días, etc.); y aplicar por vía tópica a la misma área de la piel una cantidad eficaz (por ejemplo, de aproximadamente un 0.001-5% en peso) de una composición que contiene retinol durante un segundo periodo de tiempo de 1-31 días, (por ejemplo, 3-20 días, o 5-10 días o 7 días, etc.) y (3) repetir las etapas (1) y (2) durante al menos una vez adicional (por ejemplo, dos, tres, cuatro o más) (o repetir hasta que se note una mejora). Inicialmente, las etapas (1) y (2) se pueden llevar a cabo en cualquier orden y repetir en ese mismo orden en la etapa (3). Los dos periodos de tiempo pueden finalizar y comenzar en días consecutivos, de manera que no haya un día intermedio sin tratamiento o puede haber un número predeterminado de días intermedios (por ejemplo, uno, dos, tres, etc.) entre los dos periodos de tratamiento. El método se puede llevar a cabo durante al menos una, dos, cuatro, ocho o doce semanas, o más, hasta que se observe un beneficio, incluido el tratamiento crónico o prolongado de manera indefinida para el mantenimiento y/o la profilaxis.

La invención proporciona un método para disminuir las señales dermatológicas del envejecimiento en la piel humana que comprende, en cualquier orden, las etapas de (1) aplicar por vía tópica a un área de la piel que lo necesite (por ejemplo, piel de la cara, cuello, pecho, manos, etc.) al menos una vez al día (por ejemplo, una vez al día por la noche o por la mañana) una primera composición para el tratamiento de la piel que comprende, en un vehículo compatible desde un punto de vista fisiológico (por ejemplo, una emulsión de aceite en agua que comprende de un 0.01-10% en peso de un emulsionante), una cantidad eficaz (por ejemplo, de un 0.01% a aproximadamente un 1% en peso) de un retinoide (por ejemplo, retinol) durante un primer periodo de tiempo que comprende de 1 a 31 días (por ejemplo, de 2-15 días o durante siete días); (2) implementar una segunda modalidad de tratamiento durante un segundo periodo de tiempo que comprende de 1 a 31 días (por ejemplo, de 2-15 días o durante siete días); y (3) repetir las etapas (1) y (2) un número de veces (por ejemplo cuatro o más) suficiente para disminuir dichas señales dermatológicas del envejecimiento de la piel (por ejemplo, tratar las arrugas y/o líneas finas y/o disminuir la aparición de pigmentación no deseada). La segunda modalidad de tratamiento comprende aplicar por vía tópica a la misma área de piel mencionada, al menos una vez al día (por ejemplo, una vez al día por la noche o por la mañana), una segunda composición para el tratamiento de la piel que es diferente de dicha primera composición de tratamiento para la piel (por ejemplo, no comprende una cantidad eficaz de un retinoide tal como retinol) y que comprende, en un vehículo compatible desde un punto de vista fisiológico (por ejemplo, una emulsión de aceite en agua que comprende de un 0.01-10% en peso de un emulsionante), uno o más agentes activos para la piel seleccionados entre α -hidroxiácidos (por ejemplo, ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, etc.) y/o antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, beta-caroteno, hexilresorcinol, tocoferol y sus derivados, incluidos ésteres de acetato, fitol, ácido fitánico y ácido tioldipropiónico y sus ésteres de dialquilo, incluidos los ésteres de dilaurilo), tales como, por ejemplo, de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 10% en peso de fitol, de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 10% en peso de ácido glicólico y/o de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 10% en peso de ácido tioldipropiónico o los ésteres de este (por ejemplo, ésteres de dilaurilo). Normalmente, al llevar a la práctica el método de acuerdo con esta realización, el primero y el segundo periodo de tiempo son consecutivos de manera que uno comienza el día siguiente al último día del otro y, en una implementación particular, tanto el primer como el segundo periodo de tiempo son de siete días.

Normalmente, el método se repite durante un periodo de tiempo suficiente para mejorar la salud de la piel y/o conseguir el beneficio deseado de disminuir las señales del envejecimiento de la piel (por ejemplo, reducción del número o gravedad de las arrugas y/o líneas finas, reducción del descolgamiento/mejora de la elasticidad, engrosamiento de la piel gastada y/o un tono de la piel más uniforme, y/o reducción de la pigmentación no deseada, etc.). Esto puede conllevar la aplicación tópica al menos una vez al día durante al menos una semana, al menos dos semanas, al menos cuatro semanas o al menos ocho semanas o más. En algunas realizaciones, las composiciones se aplican directamente a un sitio específico de la piel (es decir, directamente a la arruga, directamente a una mancha hiperpigmentada, bajo los ojos, etc.). En algunas realizaciones, la primera y/o segunda composiciones se aplicarán a la piel en una cantidad de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg/cm², más normalmente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 mg/cm², o de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/cm².

En otro aspecto más de la invención, se proporciona un kit que comprende: (i) una primera composición que comprende un vehículo aceptable desde el punto de vista tópico (por ejemplo, emulsión, gel o suero) y una cantidad eficaz (por ejemplo, de aproximadamente un 0.001-5% en peso) de un retinoide (por ejemplo, retinol o sus ésteres, tales como acetato, propionato, palmitato, etc., retinaldehído, ácido retinoico, etc.); y (ii) una segunda composición que comprende un vehículo aceptable desde el punto de vista tópico (por ejemplo) y una cantidad eficaz (por ejemplo, de aproximadamente un 0.001-5% en peso) de un compuesto activo para la piel, seleccionado entre un antioxidante o alfa-hidroxiácido, incluidos, por ejemplo, el fitol y/o TDPA (o sus ésteres de dialquilo) y/o ácido glicólico, y (iii) instrucciones por escrito para la aplicación por vía tópica de dicha primera y segunda composiciones, en cualquier orden, de manera alternante, de modo que la primera composición se aplique al menos una vez al día durante un primer periodo de tiempo y dicha segunda composición se aplique al menos una vez al día durante un segundo periodo de tiempo. En las instrucciones se puede indicar además que los tratamientos alternantes son una emulsión, gel o

suero llevados a cabo sin una separación entre ellos, de manera que uno comience el día siguiente a la finalización del otro, o puede que se prescriba una separación predeterminada (por ejemplo, un día, una semana, etc.), entre el final de un periodo de tratamiento y el comienzo del siguiente. En las instrucciones se puede indicar que el primer periodo de tiempo sea de aproximadamente un día a aproximadamente un mes (o de 3-20 días o de 5-10 días o de 7 días) y el segundo periodo de tiempo sea de aproximadamente un día a aproximadamente un mes (o de 3-20 días o de 5-10 días o de 7 días). En las instrucciones también se puede indicar que las composiciones se pueden aplicar en cualquier orden (por ejemplo, el primer periodo de tratamiento seguido por el segundo periodo de tratamiento o, de manera alternativa, el segundo periodo de tratamiento seguido por el primer periodo de tratamiento). En las instrucciones se puede indicar que los tratamientos se puedan repetir. En las instrucciones se puede especificar cualquier número de tratamientos alternantes (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o más) con dicha primera y segunda composiciones. En las instrucciones se puede indicar que el tratamiento deberá llevarse a cabo durante un tiempo lo suficientemente largo para conseguir una mejora visible en la salud y/o aspecto de la piel (por ejemplo, una reducción en el número y/o profundidad de las arrugas o líneas finas, reducción de la pigmentación no deseada, etc.). En algunas implementaciones, en las instrucciones se indica que se prolonga el tratamiento durante al menos 4 semanas, al menos 8 semanas, al menos 12 semanas o más. Las instrucciones por escrito se pueden incluir en el recipiente, un envase asociado o una página web. En el caso en el que las instrucciones se encuentren en una página web, el recipiente o el envase comprenderán instrucciones por escrito para acceder a la página web (incluido, por ejemplo, un código QR, etc.). La primera y la segunda composiciones pueden estar separadas físicamente la una de la otra, por ejemplo, en recipientes separados o dentro de depósitos separados en el mismo recipiente. Cada una de la primera y la segunda composiciones se proporcionará en las cantidades correspondientes al mismo número predeterminado de tratamientos (por ejemplo, número equivalente de dosis). Cada una de la primera y segunda composiciones estará contenida en varios recipientes correspondientes a una dosis individual. Cada una de la primera y segunda composiciones podrán estar contenidas en recipientes que portan instrucciones por escrito para el periodo de uso de cada composición. La primera y/o segunda composiciones pueden incluir además un protector solar.

En otro aspecto más de la invención, se proporciona un producto para el cuidado de la piel que comprende un recipiente que comprende un primer depósito que contiene la primera composición para el tratamiento de la piel y un segundo depósito que contiene la segunda composición para el tratamiento de la piel, diferente de dicha primera composición para el tratamiento de la piel, una primera bomba en comunicación fluida con el primer depósito para dispensar dicha primera composición para el tratamiento de la piel y una segunda bomba en comunicación fluida con el segundo depósito para dispensar dicha segunda composición para el tratamiento de la piel, donde cada bomba está cubierta de manera opcional por una tapa que se puede retirar. El recipiente puede tener la forma de un cilindro alargado, en el que la primera y la segunda bombas están dispuestas en extremos opuestos de este. Puede ser posible o no que el primer y el segundo depósitos se separen el uno del otro. El recipiente puede comprender (por ejemplo, en una superficie invisible de este o en una etiqueta fijada a este) identificadores visibles para distinguir el primer y el segundo depósitos. En una realización, los identificadores pueden comprender símbolos alfanuméricos (por ejemplo, un número o una letra que identifica un depósito/composición y un número o letra diferente que identifica el otro depósito/composición). En otra realización, los identificadores pueden comprender un identificador visual, tal como diferentes colores, patrones, ilustraciones, imágenes, etc. (por ejemplo, un color que identifica un depósito/composición y un color diferente que identifica el otro depósito/composición). También se pueden utilizar combinaciones o identificadores alfanuméricos y otros identificadores visuales. En otra realización, los identificadores comprenden un símbolo que no es un símbolo alfanumérico. El producto incluirá normalmente, ya sea en la etiqueta, envase, página web asociada, etc., instrucciones por escrito para aplicar por vía tópica a un área de la piel que lo necesite una cantidad de dicha primera composición para el tratamiento de la piel (por ejemplo, al menos una vez al día) durante un primer periodo de tiempo que comprende 1-31 o 2-15 días o 7 días, aplicar después por vía tópica a dicha área de la piel dicha segunda composición para el tratamiento de la piel (por ejemplo, al menos una vez al día) durante un segundo periodo de tiempo que comprende 1-31 o 2-15 días o 7 días). La primera composición comprende un vehículo aceptable desde un punto de vista tópico (por ejemplo, una emulsión de aceite en agua con un 0.01-10% en peso de un emulsionante) y una cantidad eficaz de aproximadamente un 0.001-5% o un 0.05-1% en peso de un retinoide (por ejemplo, retinol o sus ésteres tales como acetato, propionato, palmitato, etc., retinaldehído, ácido retinoico, etc.), normalmente retinol; y (ii) la segunda composición comprende un vehículo aceptable desde un punto de vista tópico (por ejemplo, una emulsión de aceite en agua con un 0.01-10% en peso de un emulsionante) y una cantidad eficaz de aproximadamente un 0.001-5% (por ejemplo, un 0.05-1%) en peso de fitol y/o TDPA (o sus ésteres de dialquilo) y/o ácido glicólico. Cada una de la primera y la segunda composiciones para el tratamiento de la piel puede tener, por ejemplo, una viscosidad comprendida entre aproximadamente 10 000 cps y 250 000 cps (por ejemplo, entre 25 000 cps y 150 000 cps, o entre 50 000 y 100 000 cps cuando se mide con una tasa de cizallamiento de 10 s^{-1} a $25 \text{ }^\circ\text{C}$, y puede tener un atributo similar o diferente seleccionado entre el tacto, olor, color u otro atributo visual y/o la percepción de calentamiento o enfriamiento. En algunas implementaciones, la viscosidad de dicha segunda composición está comprendida en un $\pm 50\%$ o $\pm 40\%$ o $\pm 30\%$ o $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$ o $\pm 5\%$ de la viscosidad de dicha primera composición. En algunas realizaciones, el producto incluirá identificadores visibles que señalan cada día de la semana, por ejemplo, impresos en una etiqueta fijada al recipiente. Por ejemplo, el producto puede tener una etiqueta adherida al recipiente y la etiqueta puede tener letras tales como "L MA MI J V S D" impresas en ella para identificar cada día de la semana. El producto se puede proporcionar con una pegatina para que el usuario la coloque sobre el día apropiado de la etiqueta de la semana en el cual se comienza la pauta de tratamiento, para que sirva como un recordatorio con el fin de alternar, en ese día concreto cada semana, entre la primera y segunda composiciones de tratamiento. En un aspecto relacionado, se proporciona un sistema que comprende: el producto

- para el cuidado de la piel embalado y un servidor para enviar notificaciones a través de una red de trabajo (por ejemplo, un celular, conexión inalámbrica, cable, internet, satélite, etc.), con las que se le dice al usuario del producto embalado cuál de dicha primera o segunda composiciones para el tratamiento de la piel debe aplicar por vía tópica a dicha piel. Las notificaciones se pueden enviar a diario o se pueden enviar al menos un día durante dicho primer periodo de tiempo y al menos un día durante dicho segundo periodo de tiempo, por ejemplo, antes del inicio de la siguiente modalidad de tratamiento. El servidor también se puede configurar para recibir una fecha de inicio de la pauta de tratamiento desde la computadora del usuario. El sistema puede comprender además una computadora del usuario (por ejemplo, teléfono inteligente, etc.) alejado del servidor para enviar una fecha de inicio al servidor a través de la red de trabajo y recibir notificaciones desde el servidor a través de la red de trabajo.
- 5
- 10 Estos y otros aspectos de la presente invención se comprenderán mejor en referencia a la siguiente descripción detallada y reivindicaciones adjuntas.
- Breve descripción de los dibujos
- La figura 1 es una gráfica de la cantidad de procolágeno I en función del tiempo de tratamiento en las células de la piel tratadas con (i) fitol solo (■), o (ii) retinol solo (▲) durante 16 días. A partir de la figura 1 resulta evidente que tanto la eficacia del retinol como del fitol sufre un estancamiento con el tiempo.
- 15
- La figura 2 es una gráfica de la producción de procolágeno I en las células tratadas con (i) fitol solo durante 16 días, (ii) retinol solo durante 16 días, (iii) retinol solo durante 6 días y después con fitol solo durante 10 días, (iv) fitol solo durante 6 días y después con retinol solo durante 10 días, así como también (v) células de control no tratadas.
- La figura 3 es un calendario de muestra de una realización de la invención que muestra una posible pauta rotacional.
- 20
- La figura 4 y la figura 5 son ejemplos de realizaciones del envase de la presente invención.
- La figura 6 es un diagrama de flujo de un método y sistema para notificar al usuario de un producto de acuerdo con la invención cuál de las dos composiciones de tratamiento debería utilizar en un día concreto.
- La figura 7 y la figura 8 son ejemplos de otra realización del envase de la invención que tiene dos depósitos en un único recipiente que no se pueden separar el uno del otro y donde cada uno de los cuales está cargado con una composición para el cuidado de la piel diferente.
- 25
- Las figuras 9-11 son vistas transversales de una realización del envase de la invención con las que se ilustra el funcionamiento de cada bomba para dispensar una primera composición cosmética a partir del primer depósito utilizando la primera bomba (figura 10) y dispensar una segunda composición cosmética a partir de un segundo depósito utilizando la segunda bomba (figura 11).
- 30
- Con las figuras 12A y 12B se ilustran las realizaciones de la invención donde las dos composiciones están contenidas en depósitos separados en un único recipiente, donde el recipiente está marcado con un símbolo alfanumérico para identificar cada depósito (en este caso, "1" y "2"). La figura 12A también tiene un identificador que indica cada día de la semana visible en el exterior del recipiente. La figura 12B ilustra una variante de la realización de la figura 12A en la cual se ha colocado una pegatina circular sobre el día de la semana en el que comienza la pauta de tratamiento (en este caso, lunes o "L"). El envase o etiqueta en el exterior del recipiente puede tener diferentes colores o patrones u otras imágenes visibles 14 y 16 para identificar el depósito, tal como se indica en las figuras 12A y 12B con las diferentes marcas paralelas.
- 35
- La figura 13 es una gráfica del cambio porcentual respecto a un control en la cantidad de ácido hialurónico producido en los fibroblastos dérmicos humanos cuando se exponen a (A) un tratamiento de diez días con extracto de *Tiliacora triandra* hidropónica, (B) un tratamiento de diez días con niacinamida, (A+B) un tratamiento de diez días con *Tiliacora triandra* y niacinamida, (B/A) un tratamiento de cinco días con *Tiliacora triandra* seguido por un tratamiento de cinco días con niacinamida, y (B/A) un tratamiento de cinco días con niacinamida seguido por un tratamiento de cinco días con *Tiliacora triandra*. Las columnas marcadas con un "*" indican significancia estadística.
- 40
- La figura 14 es una gráfica del cambio porcentual respecto a un control en la cantidad de ácido hialurónico producido en los fibroblastos dérmicos humanos cuando se exponen a (1) un tratamiento de diez días con retinol ("A"), (2) un tratamiento de diez días con *coleus* ("B"), (3) un tratamiento de diez días con retinol y *coleus* ("A+B"), (4) un tratamiento de cinco días con retinol seguido por un tratamiento de cinco días con *coleus* ("A/B") y (5) un tratamiento de cinco días con *coleus* seguido por un tratamiento de cinco días con retinol ("B/A"). Las columnas marcadas con un "*" indican significancia estadística.
- 45
- La figura 15 es una gráfica del cambio porcentual respecto a un control en la cantidad de ácido hialurónico producido en los fibroblastos dérmicos humanos cuando se exponen a (1) un tratamiento de diez días con niacinamida ("A"), (2) un tratamiento de diez días con ácido glicólico ("B"), (3) un tratamiento de diez días con niacinamida y ácido glicólico ("A+B"), (4) un tratamiento de cinco días con niacinamida seguido por un tratamiento de cinco días con ácido glicólico ("A/B"), y (5) un tratamiento de cinco días con ácido glicólico seguido por un tratamiento de cinco días con niacinamida ("B/A"). Las columnas marcadas con un "*" indican significancia estadística.
- 50
- 55

La figura 16 es una gráfica del cambio porcentual respecto a un control en la cantidad de ácido hialurónico producido en los fibroblastos dérmicos humanos cuando se exponen a (1) un tratamiento de diez días con KTFK ("A"), (2) un tratamiento de diez días con extracto de *Tiliacora triandra* hidropónica ("B"), (3) un tratamiento de diez días con KTFK y *Tiliacora triandra* ("A+B"), (4) un tratamiento de cinco días con KTFK seguido por un tratamiento de cinco días con *Tiliacora triandra* ("A/B") y (5) un tratamiento de cinco días con *Tiliacora triandra* seguido por un tratamiento de cinco días con KTFK ("B/A").

La figura 17 es una gráfica del cambio porcentual respecto a un control en la cantidad de ácido hialurónico producido en los fibroblastos dérmicos humanos cuando se exponen a (1) un tratamiento de diez días con ácido glicólico ("A"), (2) un tratamiento de diez días con extracto de *Tiliacora triandra* hidropónica ("B"), (3) un tratamiento de diez días con ácido glicólico y *Tiliacora triandra* ("A+B"), (4) un tratamiento de cinco días con *Tiliacora triandra* seguido por un tratamiento de cinco días con ácido glicólico ("A/B"), y (5) un tratamiento de cinco días con ácido glicólico seguido por un tratamiento de cinco días con *Tiliacora triandra* ("B/A"). Las columnas marcadas con un "***" indican significancia estadística.

La figura 18 es una gráfica del cambio porcentual respecto a un control en la cantidad de ácido hialurónico producido en modelos 3D del grosor total cuando se exponen a (1) un tratamiento de diez días con ácido glicólico ("A"), (2) un tratamiento de diez días con extracto de *Tiliacora triandra* hidropónica ("B"), (3) un tratamiento de diez días con ácido glicólico y *Tiliacora triandra* ("A+B"), (4) un tratamiento de cinco días con ácido glicólico seguido por un tratamiento de cinco días con *Tiliacora triandra* ("A/B") y (5) un tratamiento de cinco días con ácido glicólico seguido por un tratamiento de cinco días con *Tiliacora triandra* ("B/A"). Las columnas marcadas con un "***" indican significancia estadística.

La figura 19 es una gráfica del cambio porcentual respecto a un control en la cantidad de procolágeno de tipo I producido en los fibroblastos dérmicos humanos cuando se exponen a (1) un tratamiento de diez días con retinol ("A"), (2) un tratamiento de diez días con *Coleus forskohlii* ("B"), (3) un tratamiento de diez días con retinol y *Coleus forskohlii* ("A+B") y (4) un tratamiento de cinco días con *Coleus forskohlii* seguido por un tratamiento de cinco días con retinol ("B/A"). La columna marcada con un "***" indica una significancia estadística.

La figura 20 es una gráfica del cambio porcentual respecto a un control en la cantidad de procolágeno de tipo I producido en los fibroblastos dérmicos humanos cuando se exponen a (1) un tratamiento de diez días con fitol ("A"), (2) un tratamiento de diez días con retinol ("B"), (3) un tratamiento de cinco días con fitol seguido por un tratamiento de cinco días con retinol ("A/B") y (4) un tratamiento de cinco días con retinol seguido por un tratamiento de cinco días con fitol ("B/A"). Las columnas marcadas con un "***" indican una significancia estadística.

Descripción detallada de la invención

En la presente se divulgan realizaciones detalladas de la presente invención; sin embargo, se debe sobreentender que las realizaciones divulgadas simplemente ilustran la invención, la cual se puede realizar de varias formas. Además, se pretende que cada uno de los ejemplos que se proporcionan en relación con las diversas realizaciones de la invención sean ilustrativos y no restrictivos. Por lo tanto, no se debe interpretar que los detalles estructurales y funcionales específicos divulgados en la presente sean limitantes, sino simplemente una base representativa para mostrar a los expertos en la técnica diversas maneras de emplear la presente invención.

Todos los porcentajes que se proporcionan en la presente se refieren a los porcentajes en peso de un componente concreto respecto a la composición completa, incluido el vehículo, a menos que se indique lo contrario. Se sobreentenderá que la suma de todos los % en peso de los componentes individuales en una composición no excederá el 100%. A menos que se indique lo contrario, cualquier ingrediente (incluidos los principios activos e inactivos) se podrá incluir en una composición en la cantidad de aproximadamente un 0.0001-50% o de un 0.001-20% o de un 0.01-10% o de un 0.1-5% en peso de la composición.

Se pretende que todos los términos utilizados en la presente tengan su significado común a menos que se proporcione otro. La frase "aceptable desde un punto de vista fisiológico" o "compatible desde un punto de vista fisiológico" se utiliza indistintamente con "aceptable desde un punto de vista cosmético", "aceptable desde un punto de vista tópico" y "aceptable desde un punto de vista dermatológico" y se pretende que signifique que, por lo general, un componente concreto se considera seguro y atóxico para su aplicación a un integumento humano (por ejemplo, la piel) en los niveles empleados.

El término "prevenir", tal como se utiliza en la presente, incluye retrasar o ralentizar el inicio o la evolución de una señal concreta del envejecimiento de la piel.

La frase "individuo que lo necesite" se refiere a un ser humano que se podría beneficiar de la mejora del aspecto o la salud dérmicos, incluidos mujeres u hombres. En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita es una mujer.

El término "piel" incluye, sin carácter limitante, los labios, la piel de la cara, manos, brazos, cuello, cuero cabelludo y pecho. La expresión "constituido esencialmente por", tal como se utiliza en la presente, se pretende que limite la invención a los materiales o las etapas especificados y a aquellos que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la invención reivindicada, tal como se sobreentiende a partir de la lectura de esta memoria descriptiva.

La identificación de una cierta actividad en un agente activo concreto no es limitante, a menos que se indique lo contrario, y no impide que el mismo agente tenga actividades adicionales. Por ejemplo, el TDPA se enumera en la presente como un "antioxidante", pero también existe constancia de que es un potente agente de aclaramiento de la piel. Asimismo, el hexilresorcinol también se identifica en la presente como un "antioxidante", pero también existe constancia de que tiene actividad antimicrobiana, antiséptica y anestésica y se considera que es un agente de aclaramiento de la piel.

Se sobreentenderá que la referencia a los "ésteres C₂₋₂₀" de los agentes activos incluye los ésteres formados con alcoholes hidrocarbonados C₂₋₂₀ y los grupos de ácido carboxílico de los agentes activos propiamente dichos o los ésteres formados con ácidos carboxílicos hidrocarbonados C₂₋₂₀ y los grupos de alcohol de los agentes activos propiamente dichos. Asimismo, se sobreentenderá que las "amidas C₂₋₂₀" de los agentes activos incluyen las amidas formadas con aminas hidrocarbonadas C₂₋₂₀ y los grupos de ácido carboxílico de los agentes activos propiamente dichos o las amidas formadas con ácidos carboxílicos hidrocarbonados C₂₋₂₀ y los grupos amina de los agentes activos propiamente dichos. Los ésteres y las amidas C₂₋₂₀ incluyen, sin carácter limitante, los ésteres y amidas C₂₋₆, los ésteres y amidas C₇₋₁₁ y los ésteres y amidas C₁₂₋₂₀. Los hidrocarburos pueden ser alifáticos, aromáticos o parcialmente aromáticos y alifáticos. Los hidrocarburos pueden estar saturados o contener uno o más enlaces insaturados (por ejemplo, olefínicos). En algunas realizaciones, los ésteres o amidas C₂₋₂₀ pueden ser acetilo, propilo, laurilo, palmitato, palmitoilo, etc. En algunas realizaciones, los "ésteres o amidas C₂₋₂₀" comprenden una cadena alifática lineal hidrocarbonada C₁₆. La presente invención engloba el uso de todos los ésteres C₂₋₂₀ de todos los agentes activos escritos en la presente que tienen funcionalidades de tipo hidroxilo o ácido carboxílico que se pueden derivatizar. La invención también engloba el uso de todas las amidas C₂₋₂₀ de todos los agentes activos descritos en la presente que tienen funcionalidades de tipo amino o ácido carboxílico que se pueden derivatizar (es decir, reactivas).

La invención también engloba las sales aceptables desde un punto de vista fisiológico (por ejemplo, sales de adición de ácido, sales de carboxilatos, etc.) de cualquiera de los compuestos activos identificados en la presente. Las sales de los compuestos que se pueden utilizar de acuerdo con la invención se pueden elegir entre sales de los metales alcalinos o metales alcalinotérreos o entre las sales de zinc, magnesio o estroncio, sales de una amina orgánica o sales de amonio cuaternario. Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden elegir entre las sales de un mineral o un ácido orgánico, especialmente los clorhidratos, bromhidratos o citratos.

En la presente invención, se proporcionan al menos dos composiciones separadas, donde cada una difiere respecto a la identidad o cantidad de al menos un principio activo. El agente activo ("compuesto activo para el cuidado de la piel") estará dispersado o disuelto normalmente en un portador (o diluyente o vehículo) aceptable desde un punto de vista fisiológico. La primera composición para el tratamiento de la piel comprende retinol y sus ésteres C₂₋₃₆ (por ejemplo, acetato, palmitato).

En diversas realizaciones, cualquiera de las composiciones tópicas de la invención (incluida la primera y/o segunda, etc.) puede comprender o puede comprender adicionalmente una cantidad eficaz de uno o más de los siguientes:

Ácido ascórbico y sus sales y ésteres C₂₋₃₆ (por ejemplo, palmitato, tetrahexildecilo, etc.);

Tocoferol y sus ésteres C₂₋₃₆ (por ejemplo, acetato de tocoferol);

Ácido glicólico y sus sales (por ejemplo, glicolato de sodio o amonio) o ésteres C₂₋₃₆;

Ácido láctico y sus sales (lactato de sodio o amonio) o ésteres C₂₋₃₆ (por ejemplo, miristilo);

Hexilresorcinol;

Niacinamida;

Ácido tiodipropiónico y sus sales y ésteres C₂₋₃₆ (por ejemplo, de mono- y dilaurilo);

Fitol y sus ésteres C₂₋₃₆;

Péptidos (por ejemplo, gluten de trigo hidrolizado, proteína de arroz hidrolizada, tetrapéptido-4, etc.);

Oligopéptidos de palmitoilo (por ejemplo, tetrapéptidos de palmitoilo, pentapéptidos de palmitoilo, etc.);

Palmitoíl lisil aminoalanoil lisina (KavaK);

Ceramidas (por ejemplo, ceramida-2);

L-4-tiazolilalanina;

Cis-6-nonenol;

N-acetilaminoácidos (por ejemplo, N-acetilrosinamida);

Mesiloxibencil isobutilbencenosulfonamida;

Cinamido bencilpiperidinil etoxipropilbenzamida;

Cafeína;

Ácido hialurónico y las sales (por ejemplo, hialuronato de sodio) y

Ácido salicílico y los derivados (por ejemplo, ésteres C₂₋₃₆) de este.

- 5 En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de la invención (por ejemplo, la primera, segunda, etc.) puede comprender uno o más de: acetilhexapéptido-3, acetiltrifluorometilfenil valil-glicina, acetiltirosinamida, adenosina, alantoína, ácido todo-*trans*-retinoico, ácido alfa-lipoico, alfa-isometilionona, aminoácidos (arginina, glutamato, glicina, lisina, etc.), glicolato de amonio, apigenina, arabinogalactano, ácido ascórbico, glucósido de ascorbilo, palmitato de ascorbilo, ácido aspártico, astaxantina, atelocolágeno, azuleno, beta-glucanos, bio-flavonoides, biosacárido goma-1, biotina, butilfenil metilpropional, cafeína, panteteinasulfonato de calcio, pantotenato de calcio, carnitina, carnosina, ceramida-2, clorfenesina, cinamido bencilpiperidinil etoxipropilbenzamida, cis-6-nonenol, citral, citronelol, platino coloidal, péptidos de cobre, cumarina, daidzeína, DHT (dihidrotosterona o 5 α -dihidrotosterona), tioldipropionato de dilaurilo, dimetiletanolamina (DMEA), estearoilglutamato de disodio, ácido ditiolano-3-pentánico, ácido elágico, eugenol, acetato de farnesilo, ácido ferrúlico y derivados (ferrulato de etilo, ferrulato de sodio, etc.), finasterida, galactoarabinano, ácido gamma-aminobutírico (GABA), genisteína, geraniol, glucosamina, glutamina, glutatión, Aceite de *Glycine Soja*, ácido glicólico, hexamidina, hexapéptido-2, hexilrescorcinol, liberadores de HGH, ácido hialurónico (HA) y sales, proteína de arroz hidrolizada, proteína de soya hidrolizada, gluten de trigo hidrolizado, proteína de trigo hidrolizada, hidroquinona, ácido hidroxietilpiperazinoetanosulfónico, hidroxiisohexil 3-ciclohexeno carboxaldehído, ácido 6-hidroxi-2,5,7-tetrametilcroman-2-carboxílico, idebenona, isoeugenol, latanoprost, limoneno, linalool, lisina carboximetil cisteinato, tetrapéptidos (por ejemplo, Lys-Thr-Phe-Lys), lisil aminovaleroil lisina, ascorbilfosfato de magnesio, malaquita (extracto antioxidante), mesiloxibencil isobutilbencenosulfonamida, minoxidil, *N*-hidroxisuccinimida, niacinamida, nonenol, orizanol, ácido oxotiazolidinocarboxílico, palmitoíl lisil aminovaleroil lisina (Kavak), palmitoiloligopéptido, palmitoilpentapéptido (matrixilo), palmitoilpentapéptido-3, palmitoilpentapéptido-4, palmitoiltetrapéptido, palmitoiltetrapéptido-7, palmitoiltetrapéptido-10, pantenol, triacetato de pantetina, tetra-di-*t*-butilhidroxihidrocinnamato de pentaeritrilo, fletina, fitol, fitoesteres, filtrado de peptona de *Pichia*, antioxidantes de tipo polifenol, própolis, picnogenol, clorhidrato de piridoxina, quercetina, resveratrol, retinaldehído, ácido retinoico, retinol, palmitato de retinilo, jalea real, rutina, isomero de sacáridos, ácido salicílico, saliciloilfitoesfingosina, condroitinsulfato de sodio, hialuronato de sodio, minerales del suelo, esfingolípidos, esfingosina, aminoazúcares, superóxido-dismutasa, ascorbato de tetrahexildecilo, tetrapéptido-4, tiazolilalanina, ácido tioldipropiónico, tocoferol, acetato de tocoferilo, tretinoína, ácido trioxaundecanodioico, ubiquinona (Co Q10), vitamina A, vitamina B3, vitamina E (tocoferol), ácido ximenínico, zinc y piritona de zinc.

- 15 En algunas realizaciones, una composición comprende un alcohol terpénico C₂₀-C₂₅ (por ejemplo, fitol) o metabolito de este formado en los tejidos humanos (por ejemplo, ácido fitánico). La primera composición comprende un retinoide (por ejemplo, vitamina A, retinol, acetato de retinilo, propionato de retinilo, palmitato de retinilo, retin-A, ácido retinoico, retinaldehído, etc.).

- 20 En algunas realizaciones, la primera y la segunda composiciones diferirán respecto a la presencia o la cantidad de al menos un componente activo. Sin embargo, en algunas realizaciones, la primera y la segunda composiciones pueden comprender la misma cantidad de un agente activo, siempre que haya otras diferencias entre ellas (por ejemplo, diferencias en la identidad o cantidad de otro agente activo).

- 25 Al menos la primera composición comprende retinol (o un éster) y la segunda composición puede estar exenta o esencialmente exenta de retinol (o un éster), lo que significa que comprende una cantidad inferior a la eficaz, o comprende una cantidad de retinol (o un éster) que es más o menos que la cantidad contenida en la primera composición.

- 30 Las dos composiciones diferentes forman la base de dos modalidades de tratamiento diferentes, llevándose a cabo cada una durante un periodo de tiempo limitado, normalmente un periodo de tiempo predeterminado, tras el cual se lleva a cabo el otro tratamiento durante un periodo de tiempo limitado, normalmente predeterminado. Este proceso se puede repetir cualquier número de veces para mejorar la salud y aspecto de la piel humana, a la vez que, idealmente, se soluciona o disminuye el impacto del fenómeno de la sensibilización o tolerancia que se desarrolla con el tratamiento con compuestos activos para el cuidado de la piel, incluidos retinoides y/o fitol. El proceso también se puede implementar con tres, cuatro, cinco, seis o siete (o más) composiciones diferentes en una manera similar.

- 35 Sin desear ceñirse a ninguna teoría, se cree que los métodos de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención proporcionan múltiples beneficios para el cuidado de la piel al activar los receptores del retinoide X (RXR), receptor activado por los proliferadores de los peroxisomas (PPAR) y/o receptores del ácido retinoico (RAR). La activación de estos receptores y los genes sensibles estimula las funciones celulares en múltiples componentes de la piel, tales como la epidermis, dermis, glándulas sebáceas, melanocitos, células de Langerhan y folículos capilares a la vez que la aplicación alternante permite que la piel se resensibilice. En algunas realizaciones, los agentes activos, incluido un retinoide (por ejemplo, retinol) y un alcohol terpénico C₂₀-C₂₅ (por ejemplo, fitol) o un metabolito de este formado en los tejidos humanos (por ejemplo, ácido fitánico) comparten al menos un mecanismo de activación común.

incluida, sin carácter limitante la actividad en los RXR, PPAR y/o RAR.

5 El fitol y sus derivados (por ejemplo, éteres y ésteres C₁₋₂₀) pertenecen a la clase de compuestos que se pueden denominar alcoholes terpénicos C₂₀-C₂₅. Los derivados de fitol de la invención puede ajustarse a las fórmulas estructurales que se proporcionan en el documento WO 2001/066080 y la patente de EE. UU. N.º 7.960.437. También se considera que el ácido fitánico es un derivado útil del fitol. Los derivados del fitol adecuados incluyen, sin carácter limitante, los ésteres hidrocarbonados C₁₋₂₀ derivados de la esterificación del fitol con un ácido carboxílico C₁₋₂₀, o los ésteres hidrocarbonados C₁₋₂₀ de la esterificación del ácido fitánico con un alcohol hidrocarbonado C₁₋₂₀. La invención engloba el uso del fitol, así como también los derivados del fitol (ésteres, éteres, etc.), precursores del fitol y metabolitos del fitol (incluido el ácido fitánico). Los precursores metabólicos del fitol son compuestos a partir de los cuales se puede formar el fitol gracias a la acción de las enzimas presentes en los tejidos humanos, especialmente la piel. Los metabolitos del fitol son compuestos formados a partir del fitol gracias a la acción de las enzimas presentes en los tejidos humanos, especialmente la piel.

10 En algunas realizaciones, una composición de la presente invención comprenderá fitol, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente un 0.001% en peso (% en peso) a aproximadamente un 10% en peso en función del peso total de la composición. Normalmente, el fitol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0.01% en peso a aproximadamente un 5% en peso y, de la manera más habitual, de aproximadamente un 0.1% en peso a aproximadamente un 1% en peso, en función del peso total de la composición.

15 El término "retinoide" incluye: (1) retinol; (2) ésteres del retinol con ácidos carboxílicos de 1 a 24 átomos de carbonos tales como el acetato de retinilo, propionato de retinilo, butirato de retinilo, octanoato de retinilo, laurato de retinilo, palmitato de retinilo, oleato de retinilo, linoleato de retinilo y similares; (3) ésteres del retinol que tienen un ácido alfa-hidroxicarboxílico; (4) isómeros *cis* y *trans* de los retinoides anteriores; (5) sales de los retinoides anteriores; y (6) mezclas de cualquiera de los compuestos anteriores. Un retinoide preferido que se puede utilizar en una composición de acuerdo con la presente invención es retinol, incluido el isómero *cis* o *trans* del retinol, normalmente, el isómero *trans*.

20 En algunas realizaciones, una composición de la invención puede comprender un retinoide (por ejemplo, retinol) en una cantidad de aproximadamente un 0.001% en peso a aproximadamente un 10% en peso en función del peso total de la composición. Normalmente, el retinoide (por ejemplo, retinol) está presente en una cantidad de aproximadamente un 0.01% en peso a aproximadamente un 5% en peso, o de aproximadamente un 0.1% en peso a aproximadamente un 2.5% en peso, en función del peso total de la composición. La cantidad de retinoide se puede ajustar, en función de la potencia del retinoide, sin alejarse de la presente invención.

25 En la invención se proporcionan métodos para mejorar y/o favorecer la salud de la piel y/o mejorar el aspecto de una o más señales del envejecimiento dermatológico cuando se aplican por vía tópica a los integumentos humanos (piel, labios, uñas, cabello, etc.), especialmente la piel, tal como la piel de la cara. En algunas realizaciones, al menos dos composiciones independientes, en las cuales una composición tiene un antioxidante, tal como un alcohol terpénico C₂₀-C₂₅ (por ejemplo, fitol), y la otra composición tiene un retinoide (por ejemplo, retinol), se aplican por vía tópica a la misma área de la piel de manera secuencial, rotatoria o alternante.

30 Las dos o más modalidades de tratamiento comprenderán normalmente: (1) la aplicación tópica (normalmente, al menos una vez al día) de una primera composición que comprende un retinol, o un éster de este, durante un primer periodo de tiempo, y (2) la aplicación tópica (normalmente, al menos una vez al día) de una segunda composición que no comprende retinol, o un éster de este, o comprende retinol, o un éster de este, en una cantidad inferior a la de la primera composición que comprende un antioxidante y/o α -hidroxilácido durante un segundo periodo de tiempo, y (3) de manera opcional, repetir las etapas (1) y (2) una o más veces. La primera y la segunda composiciones pueden comprender al menos un principio activo que es diferente del otro, o del que está presente una cantidad diferente. En algunas realizaciones, la primera composición comprende fitol. En algunas realizaciones, la segunda composición comprende fitol. En algunas realizaciones, la primera composición comprende fitol y la segunda composición no comprende fitol o comprende fitol en una cantidad inferior a la de la primera composición. En algunas realizaciones, la primera composición comprende retinol y la segunda composición no comprende retinol o comprende retinol en una cantidad inferior a la de la primera composición. En algunas realizaciones, la segunda composición comprende fitol y la primera composición no comprende fitol o comprende fitol en una cantidad inferior a la de la segunda composición.

35 En algunas realizaciones, la primera composición se aplica por vía tópica a la piel, al menos una vez al día (por ejemplo, una vez, dos veces o tres veces al día, etc.) durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1-31 días (o de 1-5 días), o de aproximadamente 3-20 días, o de aproximadamente 5-10 días, o durante aproximadamente una semana. En algunas realizaciones, la segunda composición se aplica por vía tópica a la misma área de la piel, al menos una vez al día (por ejemplo, una vez, dos veces o tres veces al día, etc.) durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1-31 días (o de 1-5 días), o de aproximadamente 3-20 días, o de aproximadamente 5-10 días, o durante aproximadamente una semana. En algunas realizaciones, el tratamiento con la segunda composición comenzará después de un tiempo predeterminado tras la finalización del primer periodo de tiempo que incluye el día siguiente, o después de dos, tres o más días (por ejemplo, después de cinco días o una semana) y, de manera opcional, durante ese tiempo el individuo puede no recibir tratamiento o puede recibir un tratamiento diferente al de la primera y la

segunda composiciones. En algunas realizaciones, el tratamiento con la primera composición comenzará después de un tiempo predeterminado tras de la finalización del segundo periodo de tiempo que incluye el día siguiente, o después de dos, tres o más días (por ejemplo, después de una semana) y, de manera opcional, durante ese tiempo el individuo puede no recibir tratamiento o puede recibir un tratamiento diferente al de la primera y la segunda composiciones. En algunas realizaciones, el tratamiento con la segunda composición comenzará el día después de la finalización del primer periodo de tiempo. En algunas realizaciones, el tratamiento con la primera composición comenzará el día después de la finalización del segundo periodo de tiempo. En diversas realizaciones, el protocolo de tratamiento comprenderá lo siguiente: AB, ABA, ABAB, ABABA o ABABAB, etc. En diversas realizaciones, el protocolo de tratamiento comprenderá lo siguiente: BA, BAB, BABA, BABAB, BABABA, etc., donde "A" representa el primer periodo de tratamiento con la primera composición y "B" representa el segundo periodo de tratamiento con la segunda composición. Los tratamientos se pueden prolongar hasta que se observe un beneficio en la piel o durante más tiempo. El protocolo de tratamiento se puede representar como $(AB)_{n+1}$ o $(BA)_{n+1}$, donde "n" es un número entero que indica el número de veces que se repite el método. Por ejemplo, "n" puede ser 1, 2, 3 y así sucesivamente, hasta 100 o más. Haciendo referencia ahora a la figura número 3, se muestra una programación para un posible primer periodo de tratamiento "A" y un segundo periodo de tratamiento "B". En esta realización, el periodo de tratamiento "A" tiene una duración de 7 días y el periodo de tratamiento "B" tiene una duración de 7 días. En otra realización, el periodo de tratamiento "A" tiene una duración de 5 días y el periodo de tratamiento "B" tiene una duración de 2 días.

En algunas realizaciones de la invención, también se puede emplear una tercera modalidad de tratamiento, tal como la aplicación tópica de una composición que comprende un agente activo diferente del de dicha primera y segunda composiciones, en una secuencia con la primera y la segunda modalidades de tratamiento. La tercera composición se puede aplicar al menos una vez al día durante un tercer periodo de tiempo de acuerdo con los criterios descritos anteriormente. En diversas realizaciones, el protocolo de tratamiento comprende lo siguiente: ABC, ABCA, ABCAB, ABCABC, etc. y todas sus permutaciones, donde "A" representa el primer periodo de tratamiento con la primera modalidad de tratamiento, "B" representa el segundo periodo de tratamiento con la segunda modalidad de tratamiento y "C" representa el tercer protocolo de tratamiento con la tercera modalidad de tratamiento. Esencialmente no hay límite al número de modalidades de tratamiento que se pueden emplear o la combinación, permutación del orden en el cual se emplean estas modalidades de tratamiento. Por ejemplo, el tratamiento puede comprender dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más tratamientos diferentes, donde cada uno se emplea normalmente al menos una vez al día durante un periodo de 1-31 días.

En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de la invención pueden comprender cualquier compuesto activo para tratar la piel humana. En algunas realizaciones, cualquier composición de la invención puede estar exenta de cualquier compuesto activo para tratar la piel humana que está presente en otra de las composiciones de la invención. En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones puede incluir (o puede estar exenta de) un principio activo seleccionado entre el ácido glicólico (y las sales de este), ácido tioldipropiónico (TDPA) o los ésteres de este (por ejemplo, mono- y diésteres del alcohol laurílico), hexilrecorcinol, niacinamida o un extracto botánico de una planta del género *Eclipta* (por ejemplo, *Eclipta prostrata*), *Portulaca* (por ejemplo, *Portulaca grandiflora*), *Tiliacora* (por ejemplo, *Tiliacora triandra*) o *Melicope* (por ejemplo, *Melicope hayesii* y/o *Melicope ellyarana*), etc. En algunas realizaciones, el principio activo activará los receptores del retinoide X (RXR), receptor activado por los proliferadores de los peroxisomas (PPAR) y/o receptores del ácido retinoico (RAR). En algunas realizaciones, el principio activo no activará los receptores del retinoide X (RXR), receptor activado por los proliferadores de los peroxisomas (PPAR) ni los receptores del ácido retinoico (RAR).

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención (por ejemplo, la primera y/o la segunda composiciones, etc.) comprenderán un extracto biológico. El extracto puede ser un extracto de una planta, levadura, hongo, etc. El extracto puede proceder de las raíces y/o porciones aéreas de una planta incluidos, sin carácter limitante, los tallos, ramas, corteza, hojas, flores, semillas, raíces, frutos, rizomas, vides, etc. Otros materiales biológicos, tales como la miel, también pueden ser útiles. Los extractos incluyen materiales vegetales molidos o pulverizados, así como también fermentos, lisados y aislados. Sin limitar la invención, se considera que son útiles los extractos de las siguientes:

Abies pindrow, *Abrus fruticosus*, *Abutilon indicum*, *Acai*, *Acacia catechu*, *Acacia dealbata*, *Acacia melanoxylon*, *Acer Saccharinum*, *Acer Saccharum* (arce azucarero), *acidopholus*, *aesculus*, semilla de *Aesculus hippocastanum* (castaño de indias), *Aframomum melegueata*, *agaricus*, *agave*, *agrimonia*, *algae*, *Alisma orientale*, *Allamanda cathartica*, almendra, *Aloe*, jugo de hojas de *Aloe barbadensis*, hoja de *Alpinia galanga*, *Amomum melegueta*, *Amorphophallus campanulatus* (rizoma/raíz), fruta de *Ananas sativus* (piña), *Anogeissus latifolia*, *Anthemis nobilis* (flor), *Antidesma bunis*, extracto de manzana, hueso de chabacano, *Aradirachta indica*, *Archidendron clypearia*, *Arctostaphylos viscida*, *Argania spinosa*, *Argania spinosa kernel*, *Aribodopsis Thaliana*, flor de *Arnica*, *Ascophyllum Nodosum*, *Asmunda japonica*, *Asparagopsis*, *Atriplex portulacoides*, *Averrhoa carambola*, *Azadirachta indica* (Neem), *Basella alba*, gayubas, extracto de gayubas, *Berchemia lineata* (hoja), *Beta vulgaris*, lisado del fermento con *Bifida*, extracto de corteza de abedul, flor de naranja amarga, cimífuga (*Cimicifuga racemosa*), fermento de te negro, miel negra, *Boswellia serrata*, *brassica*, *Brassica Napus*, *Breynia fruticosa*, raíz de *Bupleurum falcatum*, *Butea frondosa*, *Butea monosperma*, manteca de *Butyrospermum Parkii*, *Caesalpinia sappan* Linn, *Calatropis gigantean*, *Calendula officinalis*, *Callistephus chinensis*, *Calotropis gigantea*, *Camelina sativa*, hojas de *Camellia oleifera*, hojas de *Camellia sinensis*, *Cananga odorata*, *Capsicum amuum*, *Capsicum frutescens oleoresin*, fruto de *Carica papaya* (papaya), zanahoria, castaña de cajú, *Castanea sativa*, *Cayratia japonica*, *cedar*, *Cedrelopsis grevei*, *Cedrus deodara*, *Celosia argentea*, *Centella asiatica*, *Ceratonia siliqua* (algarrobo), flor de *Cereus grandiflorus* (cactus), *Chalara microspora*, camomila, flor de

Chamomilla recutita (matricaria), semilla del castaño, *Chlorella vulgaris*, *Chondrus crispus*, raíz de *Cimicifuga racemosa*, canela, *Cistanche tubulosa*, *Cistus ladaniferus L.*, *Citronella*, *Citrus aurantium*, fruto de *Citrus aurantium dulcis* (naranja), piel de *Citrus aurantium dulcis*, fruto de *Citrus Limon (limón)*, *Citrus Medica Limonum*, piel de *Citrus Reticulata*, *Clerodendron fragrans*, *Clerodendron lindleyi*, *Clerodendrum floribundum*, *Clinacanthus nutans*, *Clintonia borealis*, extracto de *Clitoria ternatea Linn*, flor de clavo, *Coccinia grandis*, *Cocculus glaucescens*, jugo del fruto de *Cocos nucifera* (coco), semillas de *Coffea arabica* (café), cola, semillas de *Cola nitida*, consuelda, *Coleus forskohlii*, *Commersonia bartramia*, *Commiphom*, *Copernicia cerifera cera*, *Corallina officinalis*, fruto de *Crataegus monogyna*, *Crithmum maritimum*, flor de *crocus*, fruto del pepino, fruto de *Cucumis sativus* (pepino), *Curcuma longa*, *Curcuma Xanthorrhiza*, *Cymbopogon flexuosus*, *Cymbopogon nardus*, raíz de *Daucus carota sativa* (zanahoria), *Dendranthema indicum*, *Derris scandens*, *Desmanthus illinoensis*, *Dianella ensifolia*, *Dodonaea petiolaris*, *Dodonaea viscosa*, *Duboisia myoporoides*, *Eclipta prostrata*, *Edelweiss*, *Ehretia acuminata*, *Emblica officinalis*, lavanda inglesa, corteza de *Eperua falcata*, *Equisetum arvense*, *Equisetum Arvense* (cola de caballo), *Eremophila mitchelli*, *Erthrina flabelliformis*, *Erythrina indica*, *Erythrina flabelliformis*, *Erythrina indica*, flor de *Eugenia caryophyllus*, *Eurya groffii*, aceite de onagra vespertina, *Evernia furfuracea*, *Evernia prunastri*, leña de *Eysenhardtia polistachya* (Palo Azul), *Fagus sylvatica*, semillas de fenugreco, *Fibraretinum resica Pierre*, *Ficus benghalensis*, *Ficus coronata*, aguja de abeto (*Abies alba*), fruto de *Foeniculum vulgare* (hinojo), *forskohlii*, *Fructus Mume*, *Geranium*, *Ginkgo biloba*, *Glochidium wallichianum*, *Glycine soja* (soya), *Glycyrrhiza glabra*, *Gomphrena globosa Linn*, *Goodenia ovata*, *Gracilaria textorii*, te verde, *Grifola frondosa*, *Gymnostemma pentaphyllum*, *Gynandropsis gynandra*, *Haberlea rhodopensis*, *Hamamelis virginiana*, hawthorne, *Hedyotis hedyotidea*, *Helianthus Annuus*, semillas de *Helianthus annuus* (girasol), *Helichrysum gymnocephalum*, *Helichrysum odoratissimum*, *Heliotropium indicum*, flor de hibisco, *Hibiscus sabdriffa*, acebo (*Ilex*), miel, *Hordeum vulgare*, *Hoya carnosa*, *Humulus japonicus*, *Humulus Lupulus*, *Humulus scandens*, hidrolizado de *Hibiscus esculentus*, hidrolizado de *Ulva lactuca*, *Hymenosporum flavum*, *Hypericum perforatum*, hoja de *Ilex paraguariensis*, *Ilex purpurea Hassk*, *Innula racemosa*, *Ixora chinensis*, *Fallopia japonica*, *Jasminum officinale*, extracto de *Jasminum sambac*, semillas de *Jojoba*, *Jugans regia*, *Juniperus oxycedrus*, *Justicia ventricosa*, *Kunzea ambigua*, enredadera de la trompeta azul (*Thunbergia lauriflora*), lavandina, *Lavandula angustifolia* (lavanda), *Lavandula hybrida*, *Lavatera plebeian*, lavanda, semillas de *Lens esculenta*, *Lentinus edodes*, *Leptospermum lanigerum*, regaliz, *Ligusticum chiangxiang*, *Ligusticum lucidum*, orozuz, *Lonchocarpus capassa*, *Loropetalum chinense*, *Lycium barbarum* (baya de licio tibetano), *Macrocystis pyrifera*, *Maesa japonica*, *Mallotus philippinensis*, cultivo celular del fruto de *Malus domestica*, *Mammea siamensis*, miel *Manuka*, *Marjoram* (hoja), *Matricaria* (flor), *Medemia nobilis*, *Medicago sativa* (alfalfa), *Melaleuca quinquernervia*, *Melicope hayesii*, *Melicope ellyarana*, *Melissa officinalis*, *Melissa officinalis* (hoja), *Menyanthes trifoliata*, corteza de *Mimosa tenuiflora*, *Mimusops elengi*, *Morinda citrifolia*, *Moringa oleifera*, *Moringa pterygosperma*, *Morus Nigra*, champiñón *mucor miehei*, biomasa del maíz negro *Mycofusions Coriolus*, biomasa de la cebada sin cáscara cérea *Mycofusions Maitake Waxy*, *Narcissus tazetta*, *Naringi crenulata*, *Nerium indicum*, *Nigella sativa* (semillas), píceas de Noruega, aceite de *Oenothera biennis*, *Olea europaea* (olivo) (hoja), extracto de *Olisma orientale*, olivo, *Omolanthus populifolius*, *Operculina turpethum*, *Ophiopogon Thunb. P.E.*, piel de naranja, flor de *Origanum heracleoticum*, *Origanum majorana* (hoja), *Orthosiphon grandiflorus*, *Oryza sativa* (arroz), *Ozothamnus obcordatus*, *Padina pavonica*, nuez de palma, *Palmaria palmata*, raíz de *Panax ginseng*, *Pancreatium maritimum*, *Passiflora edulis* (semilla), flor de *Passiflora incarnata*, pecán, flor de *Pelargonium graveolens*, *Pelvetia canaliculata*, *Perilla*, aceite de *Perilla ocymoides* (semillas), *Phaeodactylum tricornutum*, *Phyllanthus acidus*, fruto de *Phyllanthus emblica*, *Phyllanthron bojeranum*, *Physalis minima*, agujas de pino, *Piper betel*, *Piper nigrum*, *Pisum sativum* (chícharo), plancton, *Plumbago indica*, *Plumeria acuminata*, *Polyanthes tuberosa*, *Polygonum Cuspidatum*, granada, *Populus nigra*, *Portulaca oleracea*, *Portulaca sativa*, *Pouzolzia pentandra*, semillas de *Prunus amygdalus dulcis* (almendra dulce), *Prunus armeniaca* (grano), *Psoralea corylifolia*, *Pteris semipinnata*, *Pueraria lobata symbiosome*, fruto de *Punica granatum*, *Pygeum africanum*, *Pyrus malus*, raíz de *Pyrus malus* (manzano), *Radix platycodonis*, *Raphia farinifera*, *Rhinacanthus nasutus*, corteza de *Rhizophora mangle*, aceite de salvado del arroz, camomila romana, fruto de *Rosa canina*, flor de la rosa, Romero(hoja), *Rosmarinus officinalis*, jalea real, *Rubis*, *Rubus ideas* (extracto de frambuesa), *Rumex crispus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharum officinarum* (caña de azúcar), *Salix nigra*, *Salvia officinalis*, *Salvia Sclarea*, *Sambucus chinensis*, *Sapindus rarak* (fruto), *Sargassum muticum*, aceite del salvado de *Sativa*, *Saxifraga sarmentosa*, *Scenedesmus*, *Scoparis dulcis*, raíz de *Scutellaria baicalensis*, espino cerval del mar, *Sedum sarmentosum bunge*, algas, *Selaginella tamariscina*, *Serrisa japonica*, *Sesbania aculeata*, *Sesbania grandiflora* (flor), *Siegesbeckia orientalis*, extracto de la corteza del abedul plateado, *Silybum marianum* (fruto), *Simmondsia chinensis*, *Sophora tomentosa*, agujas de píceas, *Stellaria medica (L.) cry.*, *Stenoloma chusana*, *Stephania rotunda*, *Stephania solid*, semillas de girasol, *Symphytum officinale*, *Tagetes erecta Linn*, *Terminalia bellerica*, *Tetracera asiatica*, *Theobroma cacao*, fermento de *Thermus thermophilus*, *Thermus thermophilus*, *Thuja*, *Thunbergia laurifolia*, leña de *Tilia cordata*, *Tilia platyphyllos*, *Tiliacora triandra*, glucolípido del tomate, *Trifolium hybridum*, germen de *Triticum vulgare* (trigo), raíz de cúrcuma, *Uncaria gambir*, *Vaccinium macrocarpon* (arándano), fruto/hoja de *Vaccinium myrtillus*, *Vernonia cinerea*, *Vigna aconitifolia*, fruto de *Vitis vinifera* (uva), *Voandzeia subterranea*, nueces, ninfáceas, sauce (corteza), *Withania somnifera*, *yohimbine*, *Zanthoxylum nitidium*, granos de *Zea mays* (maíz) y *Zingiber cassumunar Roxb.*

En la lista anterior de extractos biológicos/botánicos, la parte de la planta indicada entre paréntesis o de otra manera representa una realización no limitante. Se sobreentenderá que la invención engloba los extractos de cualquier porción de las plantas y organismos anteriores. Además, las especies particulares indicadas son también meramente ilustrativas de ciertas realizaciones y en cada caso, la invención engloba extractos de cualquier especie del género. Dicho de otra manera, la divulgación de *Melicope hayesii*, por ejemplo, se sobreentenderá que incluye extractos de la especie *Melicope hayesii* así como también de cualquier especie del género *Melicope*.

Los extractos se pueden preparar mediante extracción con disolventes, destilación al vapor o cualquier otro método conocido en la técnica. En algunas realizaciones, al menos una de las composiciones tópicas de la invención comprende un extracto, obtenido mediante destilación al vapor, de cualquiera de las plantas y materiales biológicos anteriores (cada uno de los cuales se considerará una realización diferente). En algunas realizaciones, al menos una de las composiciones tópicas de la invención comprende un extracto, obtenido mediante extracción con agua (por ejemplo, básica, neutra o ácida) de cualquiera de las plantas y materiales biológicos anteriores (cada uno de los cuales se considerará una realización diferente). El agua de la extracción puede incluir además un codisolvente miscible con el agua, incluidos alcoholes inferiores (por ejemplo, C₁₋₆), tales como el metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, etc. (normalmente, etanol). En algunas realizaciones, al menos una de las composiciones tópicas de la invención comprende un extracto, obtenido mediante extracción con un sistema disolvente que comprende de aproximadamente un 5-95% (v/v) o un 10-90% (v/v) o un 20-80% (v/v) o un 40-60% (v/v) de agua (por ejemplo, básica, neutra o ácida) y aproximadamente un 5-95% (v/v) o un 10-90% (v/v) o un 20-80% (v/v) o un 40-60% (v/v) de etanol o cualquiera de las plantas y materiales biológicos anteriores (cada uno de los cuales se considera una realización diferente). En algunas realizaciones, al menos una de las composiciones tópicas de la invención comprende un extracto, obtenido mediante extracción con un disolvente orgánico (por ejemplo, no polar, polar aprótico o polar prótico), de cualquiera de las plantas y materiales biológicos anteriores (cada uno de los cuales se considerará una realización diferente). Los disolventes adecuados incluyen hexano y otros hidrocarburos C₁₋₁₂ o C₅₋₈, alcoholes inferiores, éteres C₂₋₁₆ (por ejemplo, éter dietílico), ésteres C₃₋₁₂ (por ejemplo, acetato de etilo), C₂₋₁₂ (por ejemplo, acetona, butanona, etc.), dióxido de carbono (líquido o supercrítico), etc. Los extractos biológicos se pueden secar al vacío o a presión atmosférica para eliminar el agua y los disolventes de la extracción. Los extractos biológicos se pueden secar por liofilización. Los extractos biológicos se pueden pasar sobre carbón o carbón vegetal activado y/o pasar a través de filtros y/o microfiltros para eliminar las bacterias y otros materiales biológicos.

Normalmente, la pauta de tratamiento de la invención se repite durante un periodo de tiempo suficiente para mejorar la salud de la piel y/o conseguir el beneficio deseado de disminuir las señales del envejecimiento de la piel (por ejemplo, reducción del número o gravedad de las arrugas y/o líneas finas, o mejora de la elasticidad y/o disminución del descolgamiento, etc.). Esto puede conllevar el tratamiento (por ejemplo, la aplicación tópica de las composiciones) al menos una vez al día durante al menos una semana, o al menos dos semanas, o al menos cuatro semanas, o al menos ocho semanas o más. En algunas realizaciones, las composiciones se aplican directamente a un sitio específico de la piel (es decir, directamente a la arruga y/o línea fina, bajo los ojos, en una imperfección, etc.). En algunas realizaciones, la primera y/o segunda y/o la tercera composiciones se aplicarán a la piel en una cantidad de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg/cm², más normalmente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 mg/cm², o de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/cm².

Aunque las composiciones y los métodos de la invención se consideran útiles para tratar (es decir, reducir, corregir, mejorar, aliviar, detener, ralentizar, remediar y/o eliminar) los efectos dermatológicos del envejecimiento (cronológico, hormonal o fotoenvejecimiento) y/o las agresiones medioambientales, su uso también es adecuado para tratar otras afecciones dermatológicas de la piel, incluida, sin carácter limitante, la pigmentación excesiva o no deseada. Se pueden tratar numerosas áreas del cuerpo que incluyen, sin carácter limitante, la cara, frente, labios, cuero cabelludo, cuello, brazos, manos, piernas, rodillas, pies, pecho, espalda, ingle, nalgas, muslos y similares. En algunas realizaciones, las composiciones se aplican a la cara, labios, pecho, brazos y/o manos, especialmente, la cara.

El vehículo o portador aceptable desde un punto de vista cosmético puede estar en forma de una emulsión. Los ejemplos no limitantes de emulsiones adecuadas incluyen las emulsiones de agua en aceite, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de silicona en agua, emulsiones de agua en silicona, emulsiones de cera en agua, emulsiones triples de agua-aceite-agua o similares que tienen el aspecto de una crema, gel o microemulsiones. El término "aceite", tal como se utiliza en la presente, incluye los aceites de silicona a menos que se indique lo contrario. La emulsión puede incluir un emulsionante, tal como un surfactante no iónico, aniónico o anfótero, o un gelificante, normalmente en una cantidad de aproximadamente un 0.001% a aproximadamente un 5% en peso.

Los vehículos aceptables desde un punto de vista cosmético pueden incluir el agua; aceites vegetales; aceites minerales; aceites de ésteres tales como el palmitato de octal, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo; éteres tales como éter dicaprílico y dimetilisorbida; alcoholes tales como el etanol e isopropanol; alcoholes grasos tales como alcohol cetílico, alcohol cetearílico, alcohol estearílico y alcohol behenílico; isoparafinas tales como el iso-octano, isododecano (IDD) e iso-hexadecano; aceites de silicona tales como la ciclometicona, dimeticona, polímero cruzado de dimeticona, polisiloxanos y sus derivados, preferentemente derivados organomodificados que incluyen el PDMS, copoliol de dimeticona, dimeticonoles y amometiconoles; aceites hidrocarbonados tales como el aceite mineral, vaselina, iso-eicosano y poliolefinas, por ejemplo, poliisobuteno (hidrogenado); polioles tales como el propilenglicol, glicerina, butilenglicol, pentilenglicol, hexilenglicol, caprililglicol; ceras tales como la cera de abeja, carnaúba, ozokerita, cera microcristalina, cera de polietileno y ceras botánicas; o cualesquiera combinaciones o mezclas de los anteriores. Los vehículos acuosos, incluidos los sueros, pueden incluir uno o más disolventes miscibles con el agua, incluidos los alcoholes inferiores tales como el etanol, isopropanol y similares. El vehículo puede comprender de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 99.9% en peso de la composición.

En una realización de la invención, cualquiera de las composiciones puede incluir compuestos activos para la piel adicionales incluidos, sin carácter limitante, retinoides, productos botánicos, agentes queratolíticos, agentes descamantes, potenciadores de la proliferación de los queratinocitos, inhibidores de la colagenasa, inhibidores de la

elastasa, inhibidores de la 5-alfa-reductasa, agentes despigmentantes, agentes antiinflamatorios, esteroides, agentes contra el acné, antioxidantes e inhibidores de los productos finales de la glucación avanzada (AGE), por nombrar unos pocos. La cantidad de estos diversos ingredientes es la utilizada tradicionalmente en el campo de la cosmética para conseguir el objetivo propuesto y varía de manera individual o colectiva normalmente de aproximadamente un 0.001% en peso a aproximadamente un 20% en peso de la composición. La naturaleza de estos ingredientes y su cantidad debe ser compatible con la función de las composiciones de la divulgación.

Los componentes contra el envejecimiento ilustrativos incluyen, sin carácter limitante, los productos botánicos (por ejemplo, extracto de *Butea frondosa*, extracto de *Tiliacora triandra*, *Portulaca oleracea*, *Melicope elyaryana*, etc.); hidroxiácidos (incluidos los alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos), ácido salicílico y salicilatos de alquilo, agentes exfoliantes (por ejemplo, ácido glicólico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico, etc.), compuestos estimuladores de la estrógeno-sintetasa (por ejemplo, la cafeína y sus derivados); los compuestos capaces de inhibir la actividad 5-alfa-reductasa (por ejemplo, el ácido linoléico, ácido linoleico, finasterida y mezclas de estos); agentes potenciadores de la función de barrera (por ejemplo, ceramidas, glicéridos, colesterol y sus ésteres, alfa- y omega-hidroxiácidos grasos y los ésteres de estos, etc.), por nombrar unos pocos.

Los retinoides ilustrativos incluyen, sin carácter limitante, el ácido retinoico (por ejemplo, todo-*trans*, o 9-*cis*, o 13-*cis*) y los derivados de este, retinaldehído, retinol (vitamina) y los ésteres de este tales como el palmitato de retinilo, acetato de retinilo y propionato de retinilo, y las sales de este. Merece una mención especial el retinol. Cuando están presentes, los retinoides se incluirán habitualmente en cantidades de aproximadamente un 0.0001% a aproximadamente un 5% en peso, más habitualmente de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 2.5% en peso, o de aproximadamente un 0.1% a aproximadamente un 1.0% en peso. Las composiciones de acuerdo con esta realización incluirán habitualmente un antioxidante tal como el ácido ascórbico y/o BHT y/o un agente quelante tal como EDTA o una sal de este (por ejemplo, EDTA disódico).

En otra realización, las composiciones tópicas de la presente invención también pueden incluir uno o más de los siguientes: un potenciador de la penetración en la piel; un emoliente, tal como el miristato de isopropilo, vaselina, aceites de siliconas volátiles o no volátiles (por ejemplo, meticona, dimeticona), aceites de ésteres, aceites minerales y ésteres de ácidos grasos; un humectante tal como la glicerina, hexilenglicol o capriliiglicol; un rellador de la piel tal como oligopéptido de palmitoílo, colágeno, agentes potenciadores del colágeno y/o glucosaminoglicano (GAG); un protector solar tal como avobenzona u metoxicinamato de octilo; un agente exfoliante; y un antioxidante.

Los inhibidores de la tirosinasa adecuados incluyen el ácido tiodipropiónico; hidroquinona; ácido kójico; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud. Algunos agentes para aclarar o despigmentar la piel, actúan como inhibidores de la tirosinasa, una enzima que tiene su dominio catalíticamente activo dentro de orgánulos conocidos como los melanosomas. La tirosinasa convierte los fenoles, incluida la tirosina, en *orto*-quinonas que son convertidas después en melanina dentro de los melanosomas.

Los inhibidores de la melanina adecuados incluyen la niacinamida, inhibidores de la serín-proteasa; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud. Puede ser que estos actúen alterando la transferencia de los melanosomas desde los melanocitos hasta los queratinocitos.

Los agentes potenciadores de glucosaminoglicano (GAG) adecuados incluyen, por ejemplo, el fitol; alcoholes terpénicos; péptidos; moduladores de PPAR; y/o productos botánicos; y/u otros enumerados en otras partes en la presente solicitud. El cuerpo produce los glucosaminoglicanos (GAG) para mantener la integridad estructural en los tejidos y mantener el equilibrio de fluidos. Los GAG actúan como un lubricante e hidratante natural entre las células epidérmicas para inhibir la producción de la metaloproteinasas matriciales (MMP, por sus siglas en inglés) - enzimas activados por la exposición al UV o la inflamación que contribuyen a la descomposición del colágeno a la vez que inhiben la formación de colágeno nuevo. Los estimulantes de los GAG, complementos de los GAG y/o inhibidores de las MMP tópicos pueden ayudar a restaurar de manera temporal el equilibrio enzimático para ralentizar o prevenir la descomposición de la matriz y, en consecuencia, el inicio de la formación de arrugas.

Los agentes potenciadores del colágeno adecuados incluyen los retinoides; péptidos; productos botánicos; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud. El colágeno y la elastina son los componentes principales de la unión dérmica-epidérmica (DEJ, por sus siglas en inglés), es decir, una estructura especializada que actúa de mediador en el contacto estrecho entre la lámina densa (la zona de la membrana basal entre la epidermis y la dermis de la piel) y el tejido conectivo subyacente de la dermis. La unión dérmica-epidérmica (DEJ) incluye proyecciones parecidas a los dedos entrelazadas denominadas crestas interpapilares. Las células de la epidermis reciben sus nutrientes y oxígeno de los vasos sanguíneos de la dermis debido a que la epidermis no tiene sus propios vasos sanguíneos. Las crestas interpapilares en la DEJ aumentan el área superficial de la epidermis que está expuesta a la dermis, de manera que la captación de los nutrientes/oxígeno necesarios es más eficaz y las dos capas de la piel se pueden unir de manera más fuerte y resistir el estrés mecánico. La DEJ se aplanan con la edad, de manera que la piel es más frágil y más propensa a sufrir cortes. Este proceso también disminuye la cantidad de nutrientes/oxígeno disponibles para la epidermis al disminuir el área superficial de la epidermis en contacto con la dermis, y de esta manera interfiere con el proceso normal de reparación de la piel. El resultado es que la piel muestra señales de envejecimiento tales como la fragilidad, líneas y arrugas, descolgamiento, aspecto apagado, decoloración y tono irregular, textura áspera y similares. El principal componente estructural de la dermis es también el colágeno. A lo

largo de la dermis se agrupan los conjuntos de moléculas de colágeno, lo que supone tres cuartas partes del peso seco de la piel. La molécula precursora del colágeno es el procolágeno, sintetizado en los fibroblastos, osteoblastos, etc., y que es escindido para formar el colágeno fuera de la célula. El colágeno tiene una gran resistencia a la tracción y, junto con la queratina blanda, es el responsable de la elasticidad y la firmeza de la piel. Según se produce el envejecimiento, se reduce la producción de colágeno a la vez que se acelera la degradación debido a una sobreproducción de colagenasa, es decir, la proteasa que degrada el colágeno. La deficiencia de colágeno puede conllevar la reducción de la elasticidad y firmeza de la piel, lo que a su vez puede conllevar arrugas, descolgamiento y fragilidad de la piel envejecida. Para consultar un estudio más detallado sobre el colágeno remítase a Lodish *et al.*, Molecular Cell Biology, W.H. FREEMAN, Nueva York, NY 4.^a edición, 2000. Por lo tanto, se anticipa que el mantenimiento o la estimulación de la producción de colágeno y/o procolágeno y/o la reducción de la producción de la colagenasa podría proporcionar una piel más sana y más fuerte y reducir por ende las arrugas, el descolgamiento y la fragilidad de la piel envejecida.

Los agentes potenciadores de la barrera adecuados incluyen el fitol y las ceramidas, tales como la ceramida-2, glicéridos, colesterol y sus ésteres, alfa- y omega-hidroxiácidos grasos y los ésteres de estos, etc.); y otros enumerados en otras partes de la presente solicitud.

Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen el ácido tioldipropiónico; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud.

Los agentes anticelulíticos adecuados (en una realización, los inhibidores del triglicérido intracelulares) incluyen *Coleus forskohlii*; moduladores de la CPT-1; extracto de fruta estrella; cafeína; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud. La celulitis es el tipo de grasa subcutánea no homogénea y en grumos que tiende a acumularse en las nalgas, muslos y extremidades de muchas mujeres. Se considera antiestético porque da a los tejidos que están debajo de la piel un aspecto de "piel de naranja" o "quesón". La compresión de la piel, como pasa al sentarse o cruzar las piernas, produce un "aspecto de colchón" donde aparecen bultos y hoyos en la capa grasa. Los nódulos de grasa se pueden sentir atrapados dentro del tejido conectivo endurecido. La histología de la piel afectada por celulitis indica que la celulitis es el resultado de una combinación de tejido graso alargado y una estructura dérmica y tabiques tisulares conectivos débiles. La acumulación del exceso de grasa aumenta el volumen de los adipocitos, que sobresalen en una dermis debilitada y crean las irregularidades características en el aspecto de la superficie epidérmica. Varios factores pueden provocar la celulitis incluidos, por ejemplo, los factores hereditarios, intestinales, circulatorios, linfáticos, hormonales y del estilo de vida. Los cambios en la dieta para disminuir la ingesta de grasas, el ejercicio para aumentar el metabolismo de las grasas y prevenir la acumulación de la celulitis, y el masaje y la hidroterapia para estimular el drenaje linfático pueden ayudar a reducir la aparición de la celulitis. No obstante, estos medios para combatir la celulitis o la grasa subcutánea son limitados y se siguen necesitando estrategias adicionales. La protuberancia del tejido graso alargado en la dermis es uno de los principales factores que contribuyen a la aparición de la celulitis. Una de las estrategias para mejorar la celulitis consiste en estimular la degradación de las grasas y reducir la cantidad de grasa y/o lípidos en los adipocitos o células grasas.

Los hidroxiácidos y los derivados de estos adecuados incluyen el glicolato de sodio; oxadiácidos; alfa-hidroxiácido; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud.

Los retinoides y los derivados de estos adecuados incluyen el retinol; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud.

Los antioxidantes adecuados incluyen el ácido tioldipropiónico; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud.

Las vitaminas adecuadas incluyen la niacinamida; y otras enumeradas en otras partes en la presente solicitud.

Los alcoholes terpénicos adecuados incluyen el fitol; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud.

Los péptidos adecuados incluyen K-ava-K; KTFK; *N*-acetiltirosinamida; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud.

Los moduladores de PPAR adecuados incluyen el fitol; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud.

Los productos botánicos adecuados incluyen *Portulaca oleracea*; *Tiliacora triandara*; *Berchemia lineata*; y otros enumerados en otras partes en la presente solicitud.

Los agentes exfoliantes adecuados incluyen, por ejemplo, los alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, oxaácidos, oxadiácidos, y sus derivados tales como los ésteres, anhídridos y sales de estos. Los hidroxiácidos adecuados incluyen, por ejemplo, el ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxi-alcanoico, ácido mandélico, ácido salicílico y derivados de estos. Un agente exfoliante ilustrativo es el ácido glicólico. Cuando está presente, el agente exfoliante puede comprender de aproximadamente un 0.001% a aproximadamente un 20% en peso de la composición.

Los ejemplos de antioxidantes que se puede utilizar en las composiciones de la presente incluyen los compuestos que

5 tienen funciones de tipo hidroxifenólicas, tales como el ácido ascórbico y sus derivados/ésteres; beta-caroteno; catequinas; curcumina; derivados del ácido ferúlico (por ejemplo, ferulato de eitlo, ferulato de sodio); derivados del ácido gálico (por ejemplo, galato de propilo); licopeno; ácido reductivo; ácido rosmarínico; ácido tánico; tetrahidrocurcumina; tocoferol y sus derivados, incluido el acetato de tocoferilo; ácido úrico o cualesquiera mezclas de estos. Otros antioxidantes adecuados son aquellos que tienen una o más funciones de tipo tiol (-SH), en forma reducida o no reducida, tales como glutatión, ácido lipoico, ácido tioglicólico y otros compuestos de sulfhidrilo. El antioxidante puede ser inorgánico, tal como los bisulfitos, metabisulfitos, sulfitos u otras sales y ácidos inorgánicos que contienen azufre. Los antioxidantes pueden comprender, de manera individual o colectiva, de aproximadamente un 0.001% a aproximadamente un 10% (p/p), o de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 5% (p/p) del peso total de la composición.

10 Otros aditivos incluyen: las vitaminas, tales como el tocoferol y el ácido ascórbico; los derivados vitamínicos tales como el monopalmitato de ascorbilo, acetato de tocoferilo y palmitato de la vitamina E; espesantes tales como la hidroxialquilcelulosa, carboximetilcelulosa, carbómeros y gomas vegetales tales como la goma xantana; agentes gelificantes tales como las poliésteramidas terminadas en éster; agentes estructurantes; agentes que quelan metales tales como el EDTA o las sales de estos; pigmentos; colorantes; y agentes para ajustar el pH (ácido cítrico, etanolamina, hidróxido de sodio, etc.). La composición puede comprender de manera opcional otros componentes que conocen los expertos en la técnica incluidos, sin carácter limitante, los formadores de películas, hidratantes, minerales, modificadores de la viscosidad y/o reología, agentes contra el acné, repelentes de insectos, compuestos para refrescar la piel, protectores para la piel, lubricantes, fragancias, conservantes, estabilizantes y mezclas de estos. Además de los anteriores, las composiciones cosméticas de la invención pueden contener cualquier otro compuesto para tratar los trastornos de la piel.

15 Además, las composiciones contempladas en esta divulgación pueden incluir uno o más adyuvantes compatibles aceptables desde un punto de vista cosmético utilizados habitualmente y que conoce el experto, tales como colorantes, perlas, cromalitas, micas, pigmentos, tintes, fragancias, emolientes, humectantes, conservantes, vitaminas, quelantes, espesantes, anestésicos, antialérgenos, antifúngicos, antimicrobianos, otros agentes antiinflamatorios, antioxidantes, antisépticos, agentes despigmentantes, formadores de películas, repelentes de insectos, agentes farmacéuticos, agentes fotoestabilizantes, protectores solares, estabilizantes, surfactantes, espesantes, modificadores de la viscosidad y productos botánicos. Las composiciones tópicas de la presente divulgación también pueden incluir un potenciador de la penetración en la piel, un suavizante superficial, un relleno de la piel, un difusor óptico, un promotor de la exfoliación y un antioxidante. Se pueden consultar detalles respecto a estos y otros ingredientes cosméticos adecuados en "International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook", 10.ª edición (2004), publicado por la Asociación de Cosméticos, Productos de Tocador y Perfumería (CTFA, por sus siglas en inglés), en las páginas 2177-2299. La cantidad de estas diversas sustancias es la utilizada de manera tradicional en los campos cosméticos o farmacéuticos, por ejemplo, pueden constituir de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 20% del peso total de la composición.

20 Se puede incluir un protector solar para proteger la piel de los rayos ultravioleta nocivos. En una realización ilustrativa de la presente divulgación, el protector solar proporciona tanto protección contra UVA como UVB, ya sea utilizando un único protector solar o una combinación de protectores solares. Entre los protectores solares que se pueden emplear en las composiciones de la presente están la avobenzona, derivados del ácido cinámico (tales como el metoxicinamato de octilo), salicilato de octilo, oxibenzona, octocrileno, dióxido de titanio, óxido de zinc o cualesquiera mezclas de estos. El protector solar puede estar presente entre aproximadamente un 1% en peso y aproximadamente un 30% en peso del peso total de la composición.

25 En una realización, las composiciones tópicas tendrán un intervalo de pH de 1 a 13, siendo típico un pH en el intervalo de 2 a 12. En alguna realización, la composición tendrá un pH en el intervalo de 3.5 a 7 o de 7-10.5. En algunas realizaciones, el pH estará en el intervalo de 3-4, o 4-5, o 5-6, o 6-7, o 7-8, o 8-9, o 9-10, o 10-11, u 11-12. Se pueden añadir agentes para ajustar el pH adecuados tales como el hidróxido de sodio, ácido cítrico y trietanolamina para llevar el pH al intervalo deseado.

30 Se sobreentenderá que el principio o los principios activos e inactivos opcionales anteriores se pueden incluir en una o en todas las composiciones de acuerdo con la invención (por ejemplo, tanto la primera como la segunda composiciones).

35 Otra realización de la presente divulgación se refiere al suministro de las composiciones descritas utilizando sistemas de suministro dirigidos, por ejemplo, liposomas, inyección, microesferas (remítase, por ejemplo, a la patente de EE. UU. N.º 5.770.222 de Unger *et al.*) y similares, de manera que los componentes y/o los constituyentes activos puedan alcanzar más fácilmente la capa subcutánea del área de aplicación, por ejemplo, la cara o el cuello, u otra área de la piel, y ejercer un efecto.

40 Las composiciones se pueden formular en varias formas del producto tales como, por ejemplo, una loción, crema, suero, pulverizado, aerosol, pasta húmeda, pomada, esencia, gel, pasta, parche, bolígrafo, toallita, máscara, palito, espuma, elixir, concentrado y similares, especialmente para la administración tópica. Las composiciones se formulan normalmente como una loción, crema, pomada o gel. La primera y la segunda composiciones también pueden tener formas diferentes entre sí.

En ciertas realizaciones de la invención, las composiciones se aplican por vía tópica para mejorar el aspecto y/o salud de la piel humana. La mejora en el aspecto y/o la salud de la piel humana puede ser una mejora de cualquier atributo o característica de la piel que incluye, sin carácter limitante:

- (a) tratamiento, reducción y/o prevención de las líneas finas o arrugas;
- 5 (b) reducción del tamaño de los poros de la piel;
- (c) mejora del grosor, turgencia de la piel y/o tersura de la piel;
- (d) mejora de la uniformidad de la piel, flexibilidad y/o suavidad;
- (e) mejora del tono, radiancia y/o claridad de la piel;
- (f) mejora de la producción de procolágeno y/o colágeno;
- 10 (g) mejora del mantenimiento y remodelación de la elastina;
- (h) mejora de la textura y/o promoción de la retexturización de la piel;
- (i) mejora de la función y/o reparación de la barrera de la piel;
- (j) mejora del aspecto de los contornos de la piel;
- (k) restauración del lustre y/o brillo de la piel;
- 15 (l) reposición de los nutrientes y/o constituyentes esenciales de la piel;
- (m) mejora del aspecto de la piel que se ha deteriorado debido al envejecimiento y/o la menopausia;
- (n) mejora de la hidratación de la piel;
- (o) aumento de la elasticidad y/o resistencia de la piel;
- (p) tratamiento, reducción y/o prevención del descolgamiento de la piel;
- 20 (q) mejora de la firmeza de la piel; y
- (r) reducción de las manchas debidas a pigmentos y/o piel moteada; y
- (s) mejora de las propiedades ópticas de la piel según la difracción o reflexión de la luz.

25 En algunas realizaciones, se pretende que las composiciones traten las arrugas y/o líneas finas de la piel, incluidas las arrugas de la frente, "patas de gallo" y arrugas en los extremos de los ojos o la boca. En algunas realizaciones, las composiciones se aplican directamente a una arruga y/o línea fina. El tratamiento puede reducir la gravedad (por ejemplo, la profundidad) de las arrugas y las líneas finas y/o puede reducir el número de arrugas y/o líneas finas en un área concreta de la piel. En algunas realizaciones, se pretende que las composiciones traten el descolgamiento de la piel que puede ser la consecuencia de una pérdida de elasticidad dérmica. En esta realización, se pueden aplicar las composiciones a la piel de las mejillas, mandíbula, etc.

30 También se contempla que los métodos de la invención sean útiles para tratar la piel delgada aplicando por vía tópica la composición a la piel delgada en un individuo que lo necesite. Se pretende que la expresión "piel delgada" incluya la piel que se ha adelgazado debido al envejecimiento cronológico, la menopausia o el daño debido al sol que es un adelgazamiento prematuro. En algunas realizaciones, el tratamiento está destinado a la piel del hombre, mientras que en otras realizaciones trata la piel delgada de la mujer, premenopáusica o posmenopáusica, ya que se cree que el adelgazamiento de la piel con la edad es diferente en el hombre y en la mujer, y en particular en la mujer en diferentes etapas de su vida.

40 Los métodos de la invención se pueden emplear de manera profiláctica para detener el envejecimiento, incluidos los individuos en los que no se han manifestado señales del envejecimiento de la piel, de la manera más habitual, en individuos con menos de 25 años de edad. Los métodos también pueden anular o tratar las señales del envejecimiento que ya se han manifestado como es común en los individuos de más de 25 años de edad, o ralentizar la evolución del envejecimiento dermatológico en tales individuos.

45 En ciertas realizaciones, las composiciones cosméticas descritas en la presente se pueden utilizar para tratar y/o prevenir la hiperpigmentación de la piel y/o del pelo, por ejemplo, para aclarar el cabello o la piel. En algunas realizaciones, las composiciones se aplican por vía tópica a la piel o al pelo, por ejemplo, a un área del pelo o cabello hiperpigmentado. La hiperpigmentación incluye cualquier coloración de la piel o cabello de un individuo que es más oscura de la que desea el individuo y que está provocada por los melanocitos. Tal pigmentación no deseada también se puede denominar decoloración. Las áreas hiperpigmentadas de la piel incluyen áreas con una hiperpigmentación

discreta o moteada. Las áreas con una hiperpigmentación discreta puede ser áreas uniformes y distintivas de color más oscuro y pueden aparecer como manchas o pecas marrones en la piel, incluidas las marcas denominadas comúnmente manchas debidas a pigmentos o "manchas debidas al envejecimiento". Las áreas de la piel con una hiperpigmentación moteada pueden ser manchas oscuras con un tamaño y una forma mayores y más irregulares que las áreas con una pigmentación discreta. Las áreas de hiperpigmentación también incluyen áreas bronceadas de la piel, por ejemplo, la piel bronceada debido a la exposición a radiación UV. El cabello hiperpigmentado incluye cualquier tono del cabello que es más oscuro que el deseado.

El tratamiento de la hiperpigmentación o la piel/cabello hiperpigmentados se refiere a la erradicación, reducción, mejora o anulación de uno o más rasgos no deseados asociados con la hiperpigmentación, de manera que produzca un aclaramiento perceptible de la piel o cabello en el área afectada. En una realización, puede desearse el aclaramiento de las áreas hiperpigmentadas de la piel para disminuir las manchas debidas al envejecimiento; aclarar el bronceado solar; igualar u optimizar los tonos de la piel, por ejemplo, en áreas con hiperpigmentación moteada; para tratar parches melásmicos o cloásmicos, pecas, cicatrices posteriores a una quemadura e hiperpigmentación posterior a una lesión. La prevención de la hiperpigmentación o piel hiperpigmentada se refiere a proporcionar a la piel, que aún no está afectada por la hiperpigmentación, un beneficio que sirva para evitar, retrasar, detener o minimizar uno o más rasgos no deseados asociados con la hiperpigmentación de la piel, tal como la reducción de la oscuridad o tamaño de las áreas hiperpigmentadas que acaban por desarrollarse.

En una realización, las composiciones de la invención se aplican a la piel humana para reducir la producción de sebo o mejorar el aspecto de la piel afectada por la celulitis, y/o reducir la lipogénesis no deseada o aumentar la lipólisis. En esta realización, se pueden formular los alcoholes terpénicos y/o retinoides en vehículos aceptables desde un punto de vista cosmético (tal como se describe en la presente) y pueden incluir uno o más agentes adicionales tales como ingredientes contra el acné (por ejemplo, ácido salicílico, peróxido de benzoílo y otros peróxidos, azufre, retinoides, etc.), en el caso de una composición facial o, en el caso de un tratamiento para la celulitis, la formulación puede comprender cualesquiera ingredientes adecuados para tratar la celulitis incluidos, sin carácter limitante, *Coleus forskohlii*, aceite de *Perilla* y otros aceites grasos insaturados y ácidos grasos omega-3 tales como el ácido alfa-linolénico; ácido linoleico conjugado (CLA, por sus siglas en inglés); cafeína; teofilina; xantinas; retinoides (por ejemplo, retinol); galato de epigalocatequina; y similares. Una composición para el tratamiento de la celulitis de acuerdo con la invención puede comprender una cantidad eficaz de un estimulador de la lipólisis, inhibidor de la lipogénesis o un inhibidor de la adipogénesis. El tratamiento de la celulitis puede comprender un ligando de PPAR, el cual puede ser un inhibidor de la elevación regulada de cualquiera de las isoformas de PPAR, tal como PPAR- α y/o PPAR- γ . El tratamiento para la celulitis puede comprender un inhibidor de la CPT-1, por ejemplo, y un extracto de la fruta estrella. Un tratamiento para la celulitis de acuerdo con la invención se aplicará normalmente por vía tópica a la piel afectada por la celulitis, incluida la piel de las nalgas y los muslos, durante un periodo de tiempo suficiente para mejorar su aspecto, incluido, por ejemplo, el tratamiento diario durante al menos cuatro semanas, al menos ocho semanas, al menos 12 semanas o más. En una realización, las composiciones se aplican por vía tópica para tratar el acné.

En una realización, se pretende que las composiciones se utilicen como un tratamiento no terapéutico. En otra realización, las composiciones son artículos destinados a ser frotados, vertidos, espolvoreados, o pulverizados, o intruducidos, o aplicados de otra menra sobre el cuerpo humano para limpiar, embellecer, aumentar el atractivo o alterar el aspecto, de acuerdo con el artículo 201(i) del Acta de Alimentos, Fármacos y Cosméticos de EE. UU.

En otra realización, se contempla un kit y/o un método de tratamiento de la piel periódico o rotacional. El kit puede comprender: (i) una de varias composiciones tópicas que comprende un vehículo aceptable desde un punto de vista fisiológico; (ii) una segunda composición de varias composiciones tópicas que comprende un vehículo aceptable desde un punto de vista fisiológico, estando dicha primera composición tópica separada físicamente de dicha segunda composición tópica y (iii), de manera opcional, instrucciones por escrito para aplicar por vía tópica dicha primera y dicha segunda composiciones tópicas de manera alternante, en cualquier orden, de manera que la primera composición se aplique al menos una vez al día durante un primer periodo de tiempo de 1-31 días y dicha segunda composición se aplique al menos una vez al día durante un segundo periodo de tiempo de 1-31 días.

En una realización, cada una de las diferentes composiciones está contenida en un recipiente separado como un único ingrediente, donde se venden y/o envasan juntos múltiples recipientes monofórmula (por ejemplo, frascos y dispensadores).

En otra realización, las diferentes composiciones existen como distintas capas físicas dentro del mismo recipiente (por ejemplo, separadas por la densidad y/o miscibilidad de las capas), que se pueden envasar en frascos, dispensadores y/o otros tipos de envase.

En otra realización, las diferentes composiciones están contenidas en diferentes sobres, los cuales se pueden envasar y/o vender juntos, y que pueden estar dispuestos de manera lineal, en una matriz y/o de manera radial.

En otra realización, las diferentes composiciones están contenidas en diferentes envases alveolados, los cuales se pueden envasar y/o vender juntos, y que pueden estar dispuestos de manera lineal, en una matriz y/o de manera radial.

En otra realización, las diferentes composiciones están contenidas en diferentes depósitos dentro del mismo envase.

En otra realización, cada uno de los diferentes depósitos comprende, respectivamente, una única dosis de dicha primera y dicha segunda composiciones tópicas.

En otra realización, los diferentes depósitos no se pueden separar entre sí.

- 5 En otra realización, los diferentes depósitos están marcados, respectivamente, con varios identificadores distintos (por ejemplo, color, símbolo, luz, pantalla, código QR, etc.).

En otra realización, se utiliza un identificador (por ejemplo, color, símbolo, luz, pantalla, código QR, etc.) para indicar al usuario que cambie de una primera composición a una segunda composición y/o qué composición utilizar en una oportunidad de tratamiento concreta. En otra realización, el envase contiene una luz indicadora que indica si el usuario debería aplicar la primera composición o la segunda composición. En otra realización, el primer y/o el segundo recipientes contienen una pantalla electrónica que indica si el usuario debería aplicar la primera composición o la segunda composición.

- 10

En otra realización, las instrucciones por escrito indican al usuario qué modalidad de tratamiento utilizar en un día concreto por referencia a la pluralidad de identificadores.

- 15 En otra realización, el orden para utilizar las modalidades de tratamiento es estocástico o generado al azar.

En otra realización, el método o kit incluye además un calendario, donde el calendario identifica un primer periodo de tiempo que comprende 1-31 días, donde dicho primer periodo de tiempo está marcado con dicho primer identificador, y un segundo periodo de tiempo comprende 1-31 días, donde dicho segundo periodo de tiempo está marcado con dicho segundo identificador. En otra realización, el método o kit incluye además instrucciones por escrito (por ejemplo, un código QR) para acceder a un calendario a través de Internet, donde con dicho calendario se instruye al usuario sobre si aplicar la primera o la segunda composición dependiendo del día. En una realización, el calendario tendrá, en cada día, un indicador o símbolo que identifique de manera única una de las composiciones, la cual podrá, por ejemplo, estar envasada en recipientes o depósitos identificados también con los mismos indicadores o símbolos.

- 20

En otra realización, el método o kit incluye además instrucciones por escrito para acceder a los datos a través de Internet (por ejemplo, un código QR), donde los datos (en, por ejemplo, forma de un algoritmo o aplicación en forma de un mensaje de texto u otra manera de comunicación de datos) proporcionan al usuario instrucciones sobre qué modalidad de tratamiento aplicar; y donde se puede acceder a los datos mediante una aplicación para teléfonos inteligentes, sitio web, etc.

- 25

En otras realizaciones, se proporciona un sistema que comprende un producto para el cuidado de la piel y un servidor y, de manera opcional, una computadora remota respecto al servidor. El producto para el cuidado de la piel puede ser tal como se describe en la presente y puede, por ejemplo, tener separadas, en diferentes depósitos dentro del mismo envase o recipiente, dos composiciones para el tratamiento de la piel diferentes que se pueden dispensar de manera independiente desde dicho envase o recipiente; y un indicador para distinguir entre dichas composiciones para el tratamiento de la piel. El servidor está configurado normalmente para recibir, a través de una red de trabajo informática, del usuario de dicho producto para el cuidado de la piel un dato con el cual se inicia una pauta de tratamiento para la piel, y está configurado para enviar, a través de una red de trabajo informática, a dicho usuario varias notificaciones en varios días diferentes con las que se instruye al usuario respecto a cuál de dicha primera o segunda composiciones para el tratamiento de la piel aplicar por vía tópica a dicha piel. El producto para el cuidado de la piel puede comprender además un identificador (por ejemplo, código alfanumérico, código de barras, código QR, etc.) que es capaz de identificar dichas composiciones para el tratamiento de la piel y el servidor puede estar configurado para recibir dicho identificador, además de una fecha de inicio, del usuario. En función del identificador, el servidor puede utilizar la información respecto a la primera y segunda composiciones en el producto concreto y la fecha de inicio mencionada para calcular la pauta de tratamiento para dicha primera y segunda composiciones. Por ejemplo, el servidor puede estar configurado para utilizar un valor concreto durante el primer periodo de tiempo y un valor concreto durante el segundo periodo de tiempo en función del identificador. El servidor puede estar configurado para enviar, a través de una red de trabajo informática, a dicho usuario varias notificaciones en varios días diferentes con las que se instruye al usuario sobre cuál de dicha primera o segunda composiciones para el tratamiento de la piel aplicar por vía tópica sobre dicha piel, en función del valor inicial del usuario relativo a la fecha de entrada y una duración predeterminada del primer y el segundo periodos de tiempo. El sistema puede comprender además una computadora remota respecto al servidor (por ejemplo, un teléfono celular, teléfono, teléfono inteligente, tableta, dispositivo que se puede portar, reloj de pulsera, localizador electrónico, computadora, computadora portátil, etc.), controlada por el usuario, para enviar la fecha de inicio a dicho servidor y para recibir las diversas notificaciones.

- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

Haciendo referencia ahora a la figura 6, con un diagrama de flujo se ilustra el proceso y sistema en el cual un usuario, por ejemplo, mediante una computadora (por ejemplo, teléfono inteligente, computadora portátil, computadora de sobremesa, etc.), envía una fecha de inicio y dicho servidor recibe dicha fecha de inicio en la etapa **100**. El envío y la recepción se puede producir mediante una red de trabajo, tal como Internet, una red de trabajo inalámbrica, líneas fijas, satélite, etc. En función de la fecha de inicio, el servidor determina una programación para la primera modalidad de tratamiento utilizando el primer periodo de tiempo predeterminado (normalmente de 1-31 días o 2-15 días o 7 días),

- 55

en la etapa **200**. Esto puede conllevar añadir el primer periodo de tiempo a la fecha de inicio. El usuario aplicaría una primera composición del producto durante este primer periodo de tiempo. El servidor puede notificar (por ejemplo, mediante mensaje de texto, correo electrónico, entrada en las redes sociales, teléfono, etc.) al usuario una o más veces (por ejemplo, a diario) durante el primer tiempo de tratamiento que aplique la primera composición en ese día.

5 Como alternativa, el servidor puede enviar una notificación al usuario únicamente cuando sea el momento de cambiar el tratamiento a la segunda composición, por ejemplo, antes de la finalización del primer periodo de tratamiento, o al final de este, en la etapa **300**. El servidor puede utilizar la fecha de inicio para determinar una fecha de finalización para la primera pauta de tratamiento, en función del valor inicial predeterminado o proporcionado por el usuario de un primer periodo de tiempo de tratamiento. Por ejemplo, el primer período de tratamiento puede ser de siete días el cual

10 puede ser una instrucción predeterminada en dicho servidor o puede haber sido introducida o seleccionada por el usuario. Antes de la fecha de finalización de la primera modalidad de tratamiento, el servidor puede calcular las fechas de inicio y finalización de una segunda modalidad de tratamiento, basadas nuevamente en un valor inicial predeterminado o en función del valor inicial suministrado por el usuario para la duración deseada de la segunda pauta de tratamiento en la etapa **400**. Esto puede conllevar añadir el primer periodo de tiempo y el segundo periodo de tiempo a la fecha de inicio o añadir el segundo periodo de tiempo al valor determinado en la etapa **200** (es decir, la finalización de la primera programación de tratamiento). El servidor puede enviar una notificación al usuario antes de la finalización de la segunda pauta de tratamiento, o al final de esta, para que comience la primera pauta de tratamiento en una cierta fecha en la etapa **500**. El servidor puede repetir las etapas **200-500** durante cualquier número de iteraciones, normalmente más de cuatro. El número de iteraciones se basa en el valor inicial predeterminado o se basa

20 en el valor inicial suministrado por el usuario. En la segunda o cualquier iteración posterior, el servidor puede repetir las etapas **200-500** en función de la fecha de inicio, la duración del primer y el segundo periodos de tiempo y el número de iteraciones. Como alternativa, el servidor puede enviar notificaciones de cualesquiera primera o segunda modalidades de tratamiento durante cualesquiera primer o segundo periodos de tiempo previos.

En otra realización, el usuario puede obtener imágenes o explorar su integumento tratado, por ejemplo, utilizando la cámara de un teléfono inteligente, y enviar la imagen o exploración al servidor. El servidor puede estar configurado para generar instrucciones personalizadas sobre el tratamiento posterior a partir de los datos en Internet o sobre la aplicación, y enviar esas instrucciones a la computadora del usuario a través de la red de trabajo.

En otra realización, la primera y segunda composiciones están contenidas en depósitos separados dentro de un único recipiente, donde el recipiente tiene una primera bomba en comunicación fluida con el depósito que contiene la primera composición para dispensar dicha primera composición y una segunda bomba en comunicación fluida con el depósito que contiene la segunda composición para dispensar dicha segunda composición, estando cada bomba dispuesta

30 opcionalmente en los lados opuestos de dicho recipiente, y estando cada bomba cubierta opcionalmente por una tapa que se puede retirar de modo que el usuario retira la tapa de un extremo a la vez que sujeta la tapa que cubre el otro extremo.

Haciendo referencia ahora a las figuras 7 y 8, se ilustra un producto para el cuidado de la piel **10** que comprende un recipiente **12** que comprende un primer depósito **14** que contiene una primera composición para el tratamiento de la piel **60** y un segundo depósito **16** que contiene una segunda composición para el tratamiento de la piel **62**, diferente de dicha primera composición para el tratamiento de la piel, una primera bomba **26** en comunicación fluida con el primer depósito **14** para dispensar dicha primera composición para el tratamiento de la piel y una segunda bomba **22**

40 en comunicación fluida con el segundo depósito **16** para dispensar dicha segunda composición para el tratamiento de la piel. La primera y segunda bombas pueden ser idénticas o diferentes. Se considera que cualquier bomba adecuada utilizada en el cuidado personal o técnicas cosméticas es adecuada. En la figura 7, se muestra una vista con la que se ilustran los contenidos de los depósitos **14** y **15**, que se distinguen como una primera composición **60** y una segunda composición **62**. Haciendo referencia a las figuras 9-11, se muestran secciones transversales del producto **10**. Tal como se ilustra, los mecanismos de bombeo **20** y **22**, en esta realización, comprenden los tubos **21** y **23** para conducir las composiciones líquidas desde cada depósito y dispensarlas a través de los orificios **26** y **28**. Los muelles **25** y **27** accionan la bomba de acuerdo con diseños muy conocidos. Una barrera **40** separa el primer depósito del segundo depósito. La barrera **40** puede estar integrada en el recipiente **12** de manera que los dos depósitos no se puedan separar el uno del otro. Las tapas que se pueden retirar **30** y **32** están unidas a cada extremo respectivo del depósito y cubren las bombas **20** y **22** cuando se colocan sobre el recipiente. Haciendo referencia a las figuras 12A y 12B, se muestra una realización del producto para el cuidado de la piel, donde el exterior del recipiente, o la etiqueta fijada sobre este, porta los indicadores alfa numéricos "1" y "2" que distinguen el primer y el segundo depósitos. El producto de acuerdo con esta realización puede incluir identificadores visibles **50** que señalan cada día de la semana, por ejemplo, impresos en una etiqueta fijada al recipiente. En la figura 12B, el producto tiene una pegatina circular **55**

50 colocada por el usuario sobre el día apropiado de la semana en el cual se comienza la pauta de tratamiento (por ejemplo, Lunes o "L"), para que sirva como un recordatorio con el fin de alternar, en ese día concreto cada semana, entre la primera y segunda composiciones de tratamiento.

En otra realización, varias composiciones pueden estar contenidas en varios depósitos separados dentro de un único recipiente, donde el recipiente contiene una bomba en comunicación fluida con el depósito que contiene a primera composición para dispensar dicha primera composición y una bomba en comunicación fluida con el depósito que contiene la segunda composición para dispensar dicha segunda composición, donde las bombas forman un mecanismo de palanca (*toggle mechanism*) de múltiples lados (por ejemplo, bomba de desplazamiento positivo (*toggle pump*)), de modo que al accionar el mecanismo de palanca para suministrar una primera composición se cebará el

mecanismo accionador para suministrar una segunda composición a la vez que, opcionalmente, se evita que se accione el mecanismo de palanca para suministrar la primera o cualquier otra composición hasta que el dispositivo de conmutación (*toggle*) cebado se accione para suministrar la segunda composición.

5 En otra realización, se pueden utilizar varias cápsulas de un único uso que, opcionalmente, se pueden rellenar, comprendiendo cada cápsula un depósito de contiene una dosis unitaria de una composición tópica y un dispensador para dispensar dicha composición, donde al menos una de dichas cápsulas contiene una primera composición tópica y al menos una de dichas cápsulas contiene una segunda composición tópica; donde las diversas cápsulas están unidas entre sí directa o indirectamente de manera que se pueden desprender, y se pueden separar individualmente del conjunto antes de dispensar la composición tópica contenida en ellas.

10 En otra realización, las cápsulas se contienen dicha primera composición tópica se distinguen visualmente de las cápsulas que contienen dicha segunda composición tópica.

En otra realización, el dispensador comprende un tapón que se puede romper configurado para exponer un orificio en dicha cápsula cuando se rompe.

15 En otra realización, la primera y segunda composiciones están contenidas en depósitos separados dentro de un único recipiente, donde al menos una de las composiciones está en forma de un gel transparente, y al menos una porción de la pared de dicho recipiente es transparente o traslúcida, de manera que la primera y/o segunda composiciones sean visibles a través de dicha porción de dicha pared del recipiente, y donde el recipiente tiene un indicador para iluminar dicha composición de gel transparente con el fin de indicar cuándo debería aplicarse esa composición.

20 En otra realización, varias composiciones están contenidas en depósitos separados dentro de un único recipiente, y donde se configura un dispensador rotatorio para dispensar la primera composición o la segunda composición a través de una apertura común dependiendo del grado de rotación del dispensador rotatorio.

25 En otra realización, se utiliza un kit o método que comprende: (i) una o más composiciones que comprenden un vehículo aceptable desde un punto de vista fisiológico y una cantidad eficaz de un compuesto activo para el cuidado de la piel; (ii) al menos un dispositivo para conferir energía mecánica o electromagnética a la piel y (iii) instrucciones por escrito para aplicar por vía tópica dicha primera composición tópica durante un primer periodo de tiempo y utilizar dicho dispositivo en la misma área de la piel durante un segundo periodo de tiempo, en cualquier orden, con una o más repeticiones. El dispositivo puede transmitir luz; irradiar; suministrar una radiofrecuencia; suministrar calor, suministrar una corriente eléctrica; suministrar frío; briollo; exfoliar; succionar; oxigenar; o aplicar de otra manera un fenómeno a la piel.

30 Ejemplos

Con los siguientes ejemplos se ilustra un aspecto específico de la presente descripción. El ejemplo no se debe considerar limitante, ya que en el ejemplo simplemente se proporciona una comprensión específica y se llevan a la práctica las realizaciones y sus diversos aspectos. En cada uno de los siguientes ejemplos en los que se utiliza un extracto de la planta *Tiliacora triandra*, el extracto se preparó a partir de *Tiliacora triandra* cultivada de manera hidropónica y extraída con un disolvente constituido por etanol/agua 80/20 (v/v).

EJEMPLO 1

35 Se cultivaron células de tipo fibroblastos dérmicos humanos en una placa de 6 pocillos en medio DMEM (que se puede adquirir de Corning, NY) complementado con un 10% de suero bovino fetal (FBS) y L-glutamina (1.5×10^5 células/placa) durante toda la noche. Después de alcanzar una confluencia de aproximadamente un 75%, se transfirieron las células a medio DMEM sin FBS y se incubaron durante 4-6 horas. A continuación, se trataron las células con fitol al 0.0001% o retinol 1 μM . El tratamiento con fitol solo o retinol solo se llevó a cabo en medio DMEM sin FBS durante 16 días. Para los tratamientos secuenciales, las células se trataron con fitol al 0.0001% durante 6 días, después con retinol 1 μM durante 10 días o con retinol 1 μM durante 6 días, y después con fitol al 0.0001% durante 10 días. En días alternos, se recolectó el medio y las células se trataron de nuevo con fitol o retinol de la misma manera. Después del tratamiento, se determinó la cantidad de colágeno secretado en el medio de cultivo utilizando el kit de procolágeno-I humano HTRF (que se puede adquirir de CISBIO, Inc).

40 Los resultados se muestran en las figuras 1-2. En la figura 1 se muestra el nivel de procolágeno en las células tratadas solo con fitol o retinol. La producción de procolágeno desciende tanto para las células tratadas con fitol como con retinol después del día 13 a pesar de la prolongación del tratamiento. En la figura 2 se muestra la producción de colágeno en las células no tratadas ("control"), células tratadas con fitol, células tratadas con retinol, así como también las células tratadas en primer lugar con retinol y después con fitol, y las células tratadas en primer lugar con fitol y después con retinol. Es evidente que las células tratadas de manera secuencial muestran un aumento de la producción de colágeno en comparación con las células tratadas con un único compuesto activo.

EJEMPLO 2

55 Se demostró la eficacia clínica del régimen rotacional de la siguiente manera.

- 5 Se incorporaron al estudio sujetos (intervalo de edad: 24-59) que tenían líneas finas y arrugas entre leves y moderadas. Los sujetos se distribuyeron en dos grupos: La Celda 1 recibió una pauta de tratamiento que comprendía la aplicación tópica de una formulación de α -hidroxiácido (AHA) una vez al día durante una semana y después la aplicación tópica de una formulación de retinol una vez al día en la misma área de la piel en la cara durante una semana. Los tratamientos se prolongaron de manera rotatoria durante 12 semanas en total. Los sujetos de la Celda 2 recibieron únicamente el tratamiento con retinol tópico una vez al día durante la totalidad de las 12 semanas. Todos los sujetos se sometieron a un preacondicionamiento de dos semanas durante el cual no recibieron terapia con AHA ni con retinol. Todos los sujetos se aplicaron un protector solar en la cara a diario durante el periodo de acondicionamiento y durante el ensayo de 12 semanas.
- 10 En la siguiente tabla 1, se proporcionan las formulaciones de α -hidroxiácido (AHA), por ejemplo, ácido glicólico, y retinol que se utilizaron en este estudio.

Tabla 1.

<u>Ingrediente</u>	AHA Fórmula (% en peso)	Fórmula de retinol (% en peso)
Base de emulsión de aceite en agua	q.s.	q.s.
Retinol	--	0.1
Ácido glicólico (70%)	4.63	--
Fitol	1	--
Ascorbato de sodio	--	0.2
Ácido tiodipropiónico	1	--
Ácido trioxaundecanodioico (90%)	1.4	--

Un dermatólogo evaluó y calificó el área de aplicación en el estado inicial y después de 4, 8 y 12 semanas.

Los resultados se resumen a continuación en la tabla 2.

15

Tabla 2.

<u>Parámetro</u>	Magnitud de la mejora % media respecto al estado inicial Magnitud de la mejora del percentil 90 respecto al estado inicial [% de miembros del panel con una mejora respecto al estado inicial]					
	Semana 4		Semana 8		Semana 12	
	Celda 1 (N=32)	Celda 2 (N=32)	Celda 1 (N=31)	Celda 2 (N=31)	Celda 1 (N=31)	Celda 2 (N=31)
Textura	36 50 [97]	35 50 [100]	39 50 [97]	40 50 [100]	44 60 [97]	43 50 [100]
Tono uniforme de la piel	23 33 [81]	20 33 [74]	29 40 [97]	25 40 [84]	33 50 [97]	30 50 [90]

Falta de claridad	34 50 [100]	29 50 [94]	38 50 [100]	35 50 [100]	42 60 [100]	37 50 [97]
Pigmentación discreta	14 33 [42]	9 50 [19]	19 50 [52]	17 50 [45]	25 50 [58]	19 50 [55]
Pigmentación moteada	18 50 [48]	--	23 50 [52]	15 50 [42]	29 67 [61]	19 50 [52]
Arrugas finas (global)	24 25 [94]	22 25 [84]	34 50 [100]	32 50 [100]	45* 50 [100]	40 50 [100]
Arrugas gruesas (Global)	6 25 [23]	7 25 [26]	20 33 [77]	19 33 [71]	22 40 [77]	20 33 [74]

*Mejora significativa desde un punto de vista estadístico ($p \leq 0.05$) respecto al tratamiento con retinol (Celda 2).

Tal como se muestra en la tabla 2, se observaron mejoras respecto al estado inicial tan solo cuatro semanas después del inicio del estudio, y hubo una mejora notable en el tono de la piel, claridad y reducción de la pigmentación discreta. A las doce semanas se observó una reducción significativa desde el punto de vista estadístico en la aparición de líneas finas en el grupo de tratamiento rotacional (celda 2) en comparación con el grupo de tratamiento con retinol (celda 1). Este resultado resultó sorprendente debido a que el grupo rotacional (celda 1) recibió una dosis total de retinol que fue la mitad que la que recibió el grupo de retinol, y por lo general, no se considera que con la terapia con AHA sea posible lograr la magnitud de reducción de arrugas/líneas finas que con el retinol.

EJEMPLO COMPARATIVO 3 Y 5-9 Y EJEMPLOS 4 Y 10

10 Evaluación del ácido hialurónico (HA) en los fibroblastos dérmicos humanos

Se llevó a cabo una serie de experimentos para evaluar el efecto de las pautas de tratamiento con los principios activos en la producción de ácido hialurónico (HA) en las células de tipo fibroblastos dérmicos humanos (HDF, por sus siglas en inglés). Se evaluaron las siguientes cinco pautas de tratamiento: (1) principio activo A, solo; (2) principio activo B, solo; (3) combinación de los principios activos A + B; (4) principio activo A, solo, y después el principio activo B, solo ("A/B"); y (5) principio activo B, solo, y después el principio activo A, solo ("B/A"). Para las pautas de tratamiento (1), (2) y (3), se administraron los principios activos a las células durante 10 días consecutivos. Para las pautas de tratamiento (4) y (5) (pautas secuenciales), se trataron las células con el principio activo A o el principio activo B durante 5 días y después con el principio activo B o el principio activo A, respectivamente, durante 5 días.

Se cultivaron células de tipo fibroblastos dérmicos humanos en placas de 96 pocillos en medio DMEM (que se puede adquirir de Corning, NY) complementado con un 10% de FBS y L-glutamina. Después de alcanzar una confluencia de aproximadamente un 75%, se transfirieron las células a medio DMEM sin FBS y se incubaron durante 4-6 horas. Los diferentes pocillos se distribuyeron en una de la pautas de tratamiento (1)-(5) tal como se ha descrito anteriormente, y se asignaron seis pocillos a cada pauta de tratamiento (es decir, $n=6$). Se prepararon todos los principios activos como emulsiones y se aplicaron directamente a las células HDF. Los principios activos específicos utilizados en cada una de las cinco pautas de tratamiento se proporcionan a continuación en la tabla 3. Tras el tratamiento, se recolectaron las células y se midió la cantidad de ácido hialurónico (HA) secretado por las células utilizando un ensayo para HA comercializado (se puede adquirir de CORGENIX Inc., CO).

Tabla 3.

Ej.	Compuesto activo A	[A]	Compuesto activo B	[B]
3	<i>Tiliacora triandra</i>	0.10%	Niacinamida	0.10%
4	Retinol	1 μ M	<i>Coleus forskohlii</i>	0.001%

5	Ácido glicólico	1 mM	Niacinamida	0.1%
6	KTFK	0.001%	<i>Tiliacora triandra</i>	0.1%
7	Ácido glicólico	1 mM	<i>Tiliacora triandra</i>	0.1%
8	Ácido glicólico	1 mM	Tetrapéptido 4	0.10%
9	Glicolato de sodio	10 µM	Fitol	0.010%
10	Glicolato de sodio	10 µM	Retinol	1 µM

Los resultados se resumen a continuación en la tabla 4 y se representan gráficamente en las figuras 13-17 como cambio porcentual respecto al control (es decir, células tratadas con la misma emulsión pero en ausencia de los principios activos).

Tabla 4.

Ej.	A solo (% de cambio de HA)	B solo (% de cambio de HA)	A + B (% de cambio de HA)	A/B (% de cambio de HA)	B/A (% de cambio de HA)
3	49.5	-51.6	7.87	45.2	80.2
4	11.7	-3.04	19.9	--	34.9
5	20.8	-51.6	-6.9	30.6	11.6
6	23.7	49.5	186.7	120.7	87.6
7	20.8	49.5	100	98.8	63.2
8	20.8	15.1	38.1	-5.52	0.0
9	-2.54	67.7	-6.47	15.6	--
10	-2.54	11.7	27.5	26.3	--

- 5 Tal como se muestra en la tabla 4 y en las figuras 13-17, el tratamiento secuencial con ciertos principios activos es eficaz para estimular la producción de HA. El tratamiento secuencial dio como resultado una mejora superior a la aditiva en los ejemplos 3-6 y 10. Cada uno de los ejemplos 3-5 y 10 muestra una producción significativamente superior desde un punto de vista estadístico de HA, en comparación con los principios activos cuando se utilizan solos o de manera simultánea. Por ejemplo, en el ejemplo 3 (remítase a la figura 11) se demuestra que el tratamiento secuencial con niacinamida y después con extracto de *Tiliacora triandra* da como resultado un nivel mayor de producción de HA que el tratamiento solo con *Tiliacora triandra*, solo con niacinamida o la aplicación simultánea de *Tiliacora triandra* y niacinamida.
- 10

EJEMPLO COMPARATIVO 11

Medición de HA en modelos de piel 3D de grosor total para las pautas de tratamiento rotacional.

- 15 Se llevó a cabo una serie de experimentos para evaluar el efecto de las pautas de tratamiento con ácido glicólico y *Tiliacora triandra* en la producción de ácido hialurónico (HA) en cultivos de piel 3D de grosor total. Se evaluaron cinco pautas de tratamiento diferentes: (1) ácido glicólico al 4%, solo; (2) *Tiliacora triandra* al 0.2%, sola; (3) la combinación de ácido glicólico al 4% + *Tiliacora triandra* al 0.2%; (4) ácido glicólico al 4%, solo, y después *Tiliacora triandra* al 0.2%, sola; y (5) *Tiliacora triandra* al 0.2%, sola, y después ácido glicólico al 4%, solo. El ácido glicólico se administró por vía tópica al tejido 3D y *Tiliacora triandra* se administró mediante el medio de cultivo. Para las pautas de tratamiento (1), (2) y (3), el principio o los principios activos se aplicaron a las células durante 4 días consecutivos. Para las pautas de tratamiento (4) y (5) (pautas secuenciales), las células se trataron, respectivamente, con ácido glicólico o *Tiliacora triandra* durante 2 días y después con *Tiliacora triandra* o ácido glicólico durante 2 días.
- 20

- 25 Se cultivaron tejidos de piel 3D humana EFT400FT (MatTek, MA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Cada pauta de tratamiento se aplicó a doce muestras de piel 3D. Las diferentes muestras de piel 3D se distribuyeron en una de las pautas de tratamiento (1)-(5) tal como se ha descrito anteriormente, y se asignaron doce modelos de tejido de piel a cada pauta de tratamiento (es decir, n=12). Tras el tratamiento, las células se recolectaron y se midió la cantidad de ácido hialurónico secretado por las células utilizando un ensayo para HA comercializado (se puede adquirir de CORGENIX Inc., CO).

30

Tabla 5.

Ácido glicólico	<i>Tiliacora triandra</i>	Ácido glicólico + <i>Tiliacora triandra</i>	Ácido glicólico / <i>Tiliacora triandra</i>	<i>Tiliacora triandra</i> / ácido glicólico
42.6	36.1	79.2	88.4	-29.4

Los resultados se muestran en la tabla 5 y se representan gráficamente en la figura 18 como cambio porcentual respecto al control (es decir, modelos tratados con la misma emulsión pero en ausencia de los principios activos). El tratamiento secuencial con ácido glicólico y después con extracto de *Tiliacora triandra* es eficaz para estimular la producción de HA. Con el ejemplo 11 (remítase a la figura 18) se demuestra que un tratamiento secuencial con ácido glicólico y después *Tiliacora triandra* da como resultado un nivel de producción de HA mayor significativo desde un punto de vista estadístico que el tratamiento con cualquiera de los compuestos activos solos.

EJEMPLOS 12-13

Evaluación del procolágeno de tipo I en los fibroblastos dérmicos humanos

Se llevó a cabo una serie de experimentos para evaluar el efecto de las pautas de tratamiento con los principios activos mostrados en la tabla 6 en la producción de procolágeno de tipo I en las células de tipo fibroblastos dérmicos humanos (HDF). Se evaluaron cinco pautas de tratamiento diferentes: (1) principio activo A, solo; (2) principio activo B, solo; (3) combinación de los principios activos A + B; (4) principio activo A, solo, y después el principio activo B, solo; y (5) principio activo B, solo, y después el principio activo A, solo. Para las pautas de tratamiento (1), (2) y (3), se aplicaron los principios activos a las células durante 10 días consecutivos. Para las pautas de tratamiento (4) y (5) (pautas secuenciales), se trataron las células con cualquiera de los principios activos, A o B, durante 5 días y después se trataron con el otro principio activo, B o A, respectivamente, durante 5 días.

Se cultivaron células de tipo fibroblastos dérmicos humanos en placas de 96 pocillos en medio DMEM (que se puede adquirir de Corning, NY) complementado con un 10% de FBS y L-glutamina. Después de alcanzar una confluencia de aproximadamente un 75%, se transfirieron las células a medio DMEM sin FBS y se incubaron durante 4-6 horas. Los diferentes pocillos se distribuyeron en una de la pautas de tratamiento (1)-(5) tal como se ha descrito anteriormente, y se asignaron seis pocillos a cada pauta de tratamiento. Se prepararon todos los principios activos como emulsiones y se aplicaron directamente a las células HDF. Los principios activos específicos utilizados en cada una de las cinco pautas de tratamiento se proporcionan a continuación en la tabla 6. Tras el tratamiento, se realizó la medición de la cantidad de procolágeno producido por las células utilizando un kit de un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) para el procolágeno de tipo I comercializado (se puede adquirir de TAKARA Inc., KR).

Tabla 6.

Ej.	Compuesto activo A	[A]	Compuesto activo B	[B]
12	Retinol	1 µM	<i>Coleus forskohlii</i>	0.001%
13	Fitol	0.0001%	Retinol	1 µM

Los resultados se muestran en la tabla 7 y se representan gráficamente en las figuras 19-20 como cambio porcentual respecto al control (es decir, células tratadas con la misma emulsión pero en ausencia de los principios activos).

Tabla 7.

Ej.	A solo (% de cambio en el procolágeno)	B solo (% de cambio en el procolágeno)	A + B (% de cambio en el procolágeno)	A/B (% de cambio en el procolágeno)	B/A (% de cambio en el procolágeno)
12	13.6	12.3	4.7	--	26.8
13	19.1	3.9	--	75.7	92.6

Tal como se muestra en la tabla 7, el tratamiento secuencial con extractos de *Coleus forskohlii* y después con retinol en las células de tipo fibroblasto dérmico humano dio como resultado una mejora significativa desde un punto de vista estadístico en la producción del procolágeno de tipo I en comparación con el tratamiento utilizando solo retinol, solo *Coleus forskohlii* o la aplicación simultánea de retinol y *Coleus forskohlii*. Igualmente, es evidente que los tratamientos secuenciales de fitol/retinol (A/B) y retinol/fitol (B/A) en las células HDF producen una cantidad significativamente superior desde un punto de vista estadístico de procolágeno de tipo I que los tratamientos a las células con cualquiera

de los compuestos activos. El tratamiento secuencial con retinol/fitol dio como resultado una mejora superior a la aditiva en el ejemplo 13.

EJEMPLOS COMPARATIVOS 14-16

Melanina en modelos de piel 3D

5 Se llevó a cabo una serie de experimentos para evaluar el efecto de las pautas de tratamiento con los principios activos mostrados en la tabla 8 en la producción de melanina en los modelos 3D. Se evaluaron cuatro pautas de tratamiento diferentes: (1) principio activo A, solo; (2) principio activo B, solo; (3) combinación de los principios activos A + B; y (4) principio activo A, solo, y después el principio activo B, solo, tal como se detalla en la tabla 8. Para las pautas de tratamiento (1), (2) y (3), se aplicaron los principios activos a las células durante 14 días consecutivos. Para la pauta de tratamiento (4) (pauta secuencial), se trataron las células con el principio activo A durante 7 días y después se trataron con el otro principio activo B durante 7 días.

Tabla 8.

Ej.	Compuesto activo A	[A]	Compuesto activo B	[B]
14	Niacinamida	0.1%	Hexilresorcinol	0.05%
15	TDPA	1%	Niacinamida	0.1%
16	TDPA	1%	Hexilresorcinol	0.05%

15 Se cultivaron tejidos de piel 3D humana MelanoDerm MEL-B (se puede adquirir de MatTek, MA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los diferentes modelos de tejido de piel se distribuyeron en una de las pautas de tratamiento (1)-(4) tal como se ha descrito anteriormente, y se asignaron seis modelos a cada pauta de tratamiento (es decir, n=6). Se prepararon todos los principios activos como emulsiones y se aplicaron directamente a los modelos de piel. Los principios activos específicos utilizados en cada una de las cuatro pautas de tratamiento se proporcionan en la tabla 8. Tras el tratamiento, se recolectaron los modelos de tejido de piel y se midió la cantidad de melanina producida por las células utilizando un ensayo para la melanina SOLVABLE. Los tejidos de piel tratados se prepararon utilizando una solución salina tamponada con fosfato y bicarbonato de sodio. Se añade cada tejido de piel a 500 µL de solubilizador SOLVABLE 0.5 M (se puede adquirir de Packard BioScience) y se incubó a 95 °C durante toda la noche. Se mide la absorbancia de cada muestra de tejido de piel a 490 nm y se compara la absorbancia con una curva patrón para conocer la cantidad de melanina producida y la pigmentación en cada modelo de tejido de piel.

Tabla 9.

Ej.	A (% de cambio en la pigmentación)	B (% de cambio en la pigmentación)	A + B (% de cambio en la pigmentación)	A/B (% de cambio en la pigmentación)
14	-18.9	140.4	95.9	77.8
15	-19.1	-18.9	-24.2	-20.4
16	-19.1	140.4	34.1	39.7

25 El resultado de los tratamientos con los que se mide el contenido de melanina producida se muestra en la tabla 9 como un cambio porcentual respecto al control (es decir, muestras no tratadas o muestras tratadas con la misma emulsión pero en ausencia de los principios activos).

EJEMPLO 17

Evaluación de hialurónico en fibroblastos dérmicos humanos en respuesta a las pautas de tratamiento pulsado

30 Se llevó a cabo una serie de experimentos para evaluar el efecto de diferentes pautas de tratamiento con los principios activos que se muestran en la tabla 9 en la producción de ácido hialurónico (HA) en las células de tipo fibroblastos dérmicos humanos (HDF). Se evaluaron dos pautas de tratamiento diferentes: (1) principio activo A aplicado a las células durante 12 días consecutivos; y (2) principio activo aplicado a las células durante 2 días consecutivos seguido por la aplicación de medio que no contenía ningún principio activo durante dos días consecutivos de manera repetida hasta que el tratamiento se haya aplicado durante 12 días consecutivos.

35 Se cultivaron células de tipo fibroblastos dérmicos humanos en placas de 96 pocillos en medio DMEM (que se puede adquirir de Corning, NY) complementado con un 10% de FBS y L-glutamina. Después de alcanzar una confluencia de aproximadamente un 75%, se transfirieron las células a medio DMEM sin FBS y se incubaron durante 4-6 horas. Los

5 diferentes pocillos se distribuyeron en una de la pautas de tratamiento (1)-(2) tal como se ha descrito anteriormente, y se asignaron seis pocillos a cada pauta de tratamiento. Se prepararon todos los principios activos como emulsiones y se aplicaron directamente a las células HDF. Los principios activos específicos utilizados en cada una de las dos pautas de tratamiento se proporcionan a continuación en la tabla 10. Tras el tratamiento, se recolectaron las células y se midió la cantidad de ácido hialurónico (HA) secretado por las células utilizando un ensayo para HA comercializado (se puede adquirir de CORGENIX Inc., CO).

Tabla 10.

Principio activo	Conc. del compuesto activo	% de cambio en HA respecto al control (diario)	% de cambio en HA respecto al control (pulsado)
<i>Tiliacora triandra</i>	0.05%	184.1	127.7
Niacinamida	0.10%	-36.5	1.3
Ácido glicólico	1 mM	9.1	5.1
Retinol	1 µM	17.2	32.0
Fitol	0.01%	-4.0	25.1

10 Los resultados se resumen en la tabla 10 como cambio porcentual respecto al control (es decir, células tratadas con la misma emulsión pero en ausencia de los principios activos). Tal como se muestra la tabla 10, el tratamiento pulsado con fitol y retinol dio como resultado una producción significativamente mayor de ácido hialurónico que las pautas de tratamiento diarias con los compuestos activos en las células HDF. Además, el tratamiento pulsado con *Tiliacora triandra* o ácido glicólico fue tan solo ligeramente menos eficaz que el tratamiento diario, a pesar del hecho de que a lo largo de toda la duración del tratamiento se utilizó la mitad de compuesto activo en el tratamiento pulsado en comparación con el tratamiento diario.

15

REIVINDICACIONES

1. Un método cosmético no terapéutico para disminuir las señales dermatológicas del envejecimiento en la piel humana que comprende, en cualquier orden y en rotación, en serie o de manera alternante, las etapas de (1) aplicar por vía tópica a un área de la piel que lo necesite, al menos una vez al día, una primera composición para el tratamiento de la piel que comprende, en un vehículo compatible desde un vista fisiológico, una cantidad eficaz de un retinoide durante un primer periodo de tiempo que comprende de 1 a 31 días; (2) aplicar por vía tópica a dicha piel, al menos una vez al día, una segunda composición para el tratamiento de la piel que es diferente de dicha primera composición para el tratamiento de la piel que comprende, en un vehículo compatible un punto de vista fisiológico, uno o más α -hidroxiácidos y/o uno o más antioxidantes, durante un segundo periodo de tiempo que comprende de 1 a 31 días; y (3) repetir las etapas (1) y (2) durante un número de veces suficiente para disminuir dichas señales dermatológicas del envejecimiento de la piel.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha disminución de las señales dermatológicas del envejecimiento se selecciona a partir del grupo constituido por:
- (a) tratamiento, reducción y/o prevención de las líneas finas y/o arrugas;
 - (b) reducción del tamaño de los poros de la piel;
 - (c) mejora del grosor, turgencia de la piel y/o tersura de la piel;
 - (d) mejora de la uniformidad de la piel, flexibilidad y/o suavidad;
 - (e) mejora del tono, radiancia y/o claridad de la piel;
 - (f) mejora de la producción de procolágeno y/o colágeno;
 - (g) mejora del mantenimiento y remodelación de la elastina;
 - (h) mejora de la textura y/o promoción de la retexturización de la piel;
 - (i) mejora de la función y/o reparación de la barrera de la piel;
 - (j) mejora del aspecto de los contornos de la piel;
 - (k) restauración del lustre y/o brillo de la piel;
 - (l) reposición de los nutrientes y/o constituyentes esenciales de la piel;
 - (m) mejora del aspecto de la piel que se ha deteriorado debido al envejecimiento y/o la menopausia;
 - (n) mejora de la hidratación de la piel;
 - (o) aumento de la elasticidad y/o resistencia de la piel;
 - (p) tratamiento, reducción y/o prevención del descolgamiento de la piel;
 - (q) mejora de la firmeza de la piel;
 - (r) reducción de las manchas debidas a pigmentos y/o piel moteada; y
 - (s) mejora de las propiedades ópticas de la piel según la difracción o reflexión de la luz.
3. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde dicho primer periodo de tiempo es de 2 a 15 días, y dicho segundo periodo de tiempo es de 2 a 15 días; o donde dicho primer periodo de tiempo es de 7 días, y dicho segundo periodo de tiempo es de 7 días.
4. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde dicho primer y segundo periodos de tiempo son consecutivos de modo que uno comienza el día siguiente al último día del otro.
5. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde dicha segunda composición para el tratamiento de la piel comprende uno o más α -hidroxiácidos seleccionados entre ácido glicólico, ácido láctico y ácido cítrico.
6. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde dicha segunda composición para el tratamiento de la piel comprende uno o más antioxidantes seleccionados entre ácido ascórbico, betacaroteno, hexilresorcinol, tocoferol y sus ésteres de acetato, fitol, ácido fitánico y ácido tioldipropiónico y sus ésteres de dialquilo.
7. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde dicha segunda composición para el tratamiento de la piel no comprende una cantidad eficaz de un retinoide.

8. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde dichos vehículos compatibles desde un punto de vista fisiológico están, de manera independiente, en forma de emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, sueros acuosos y/o geles.
- 5 9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, donde dichos vehículos compatibles desde un punto de vista fisiológico son emulsiones de aceite en agua que comprenden un 0.01%-10% en peso de emulsionante.
10. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde dicha primera composición para el tratamiento de la piel comprende de un 0.01% a un 1% en peso de retinol.
- 10 11. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde dicha segunda composición para el tratamiento de la piel comprende de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 10% en peso de fitol, de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 10% en peso de ácido glicólico, y/o de aproximadamente un 0.01% a aproximadamente un 10% en peso de ácido tioldipropiónico o ésteres de este.
12. Un producto para el cuidado de la piel para su uso en el método de cualquier reivindicación precedente, comprendiendo el producto un recipiente que comprende:
- 15 (a) un primer depósito que contiene una primera composición para el tratamiento de la piel que comprende un vehículo aceptable desde un punto de vista tópico y una cantidad eficaz de un retinoide;
- (b) un segundo depósito que contiene una segunda composición para el tratamiento de la piel, diferente de dicha primera composición para el tratamiento de la piel, que comprende un vehículo aceptable desde un punto de vista tópico y una cantidad eficaz de un 0.001 a un 5% en peso de: fitol y/o ácido tioldipropiónico (TDPA) o ésteres dialquílicos de este, y/o ácido glicólico;
- 20 (c) una primera bomba en comunicación fluida con el primer depósito para dispensar dicha primera composición para el tratamiento de la piel; y
- (d) una segunda bomba en comunicación fluida con el segundo depósito para dispensar dicha segunda composición para el tratamiento de la piel.
- 25 13. El producto para el cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicho recipiente tiene la forma de un cilindro alargado, donde dicha primera bomba y segunda bomba están dispuestas en los extremos opuestos del recipiente.

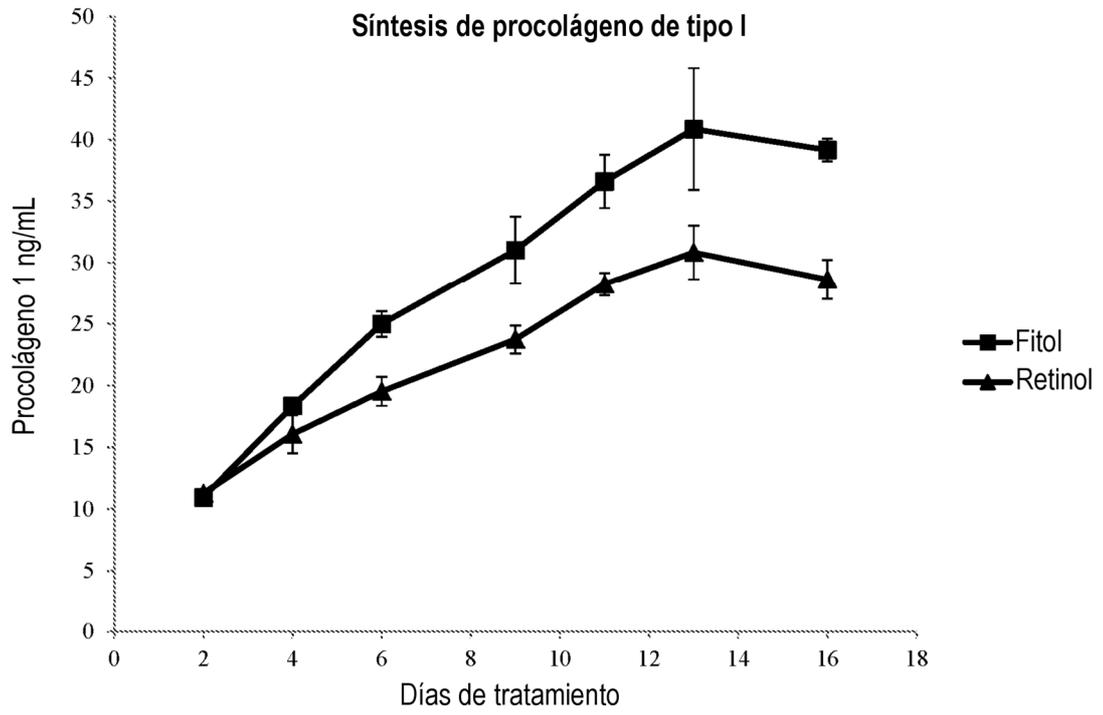


FIGURA 1

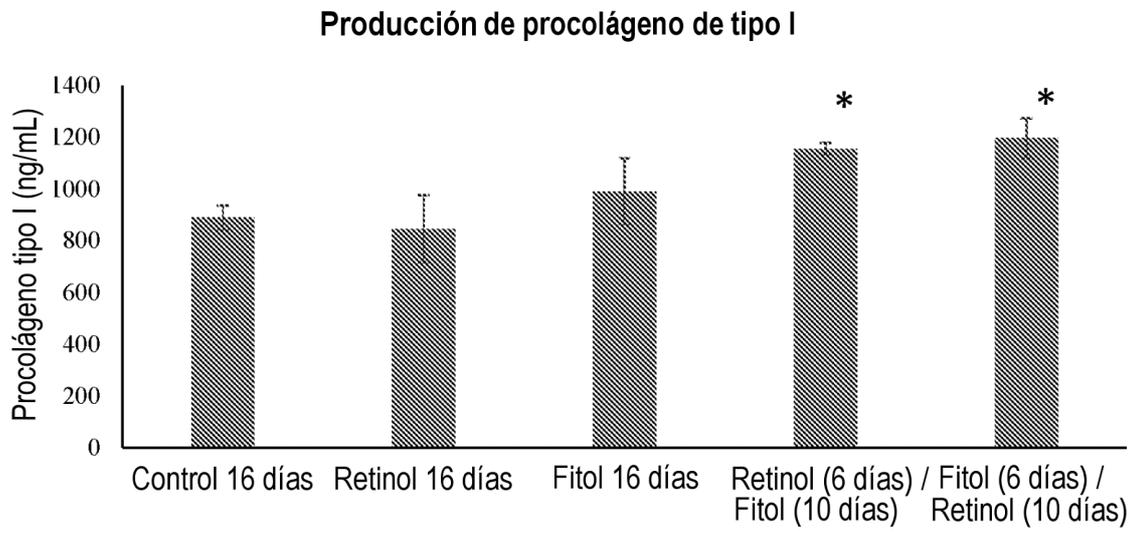


FIGURA 2

MES						
DOM	LUN	MAR	MIÉ	JUE	VIER	SÁB
	1	2	3	4	5	6
	A	A	A	A	A	A
7	8	9	10	11	12	13
A	B	B	B	B	B	B
14	15	16	17	18	19	20
B	A	A	A	A	A	A
21	22	23	24	25	26	27
A	B	B	B	B	B	B
28	29	30	31			
B	A	A	A			

FIGURA 3

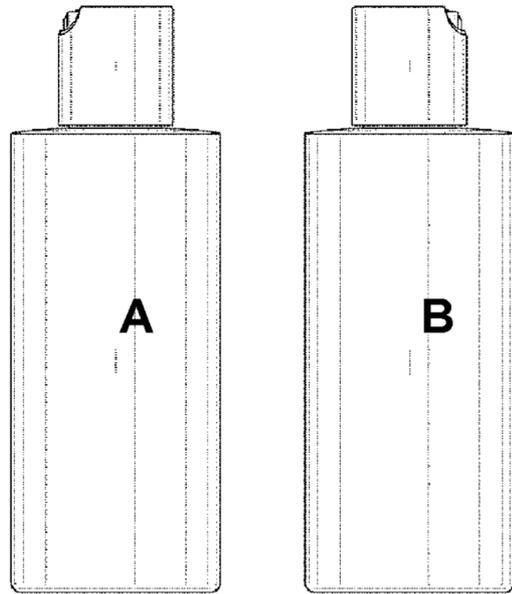


FIGURA 4

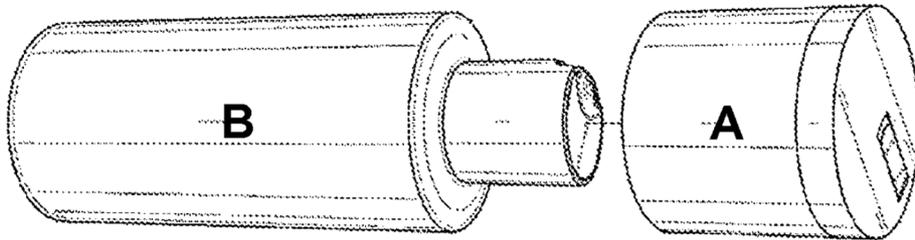


FIGURA 5

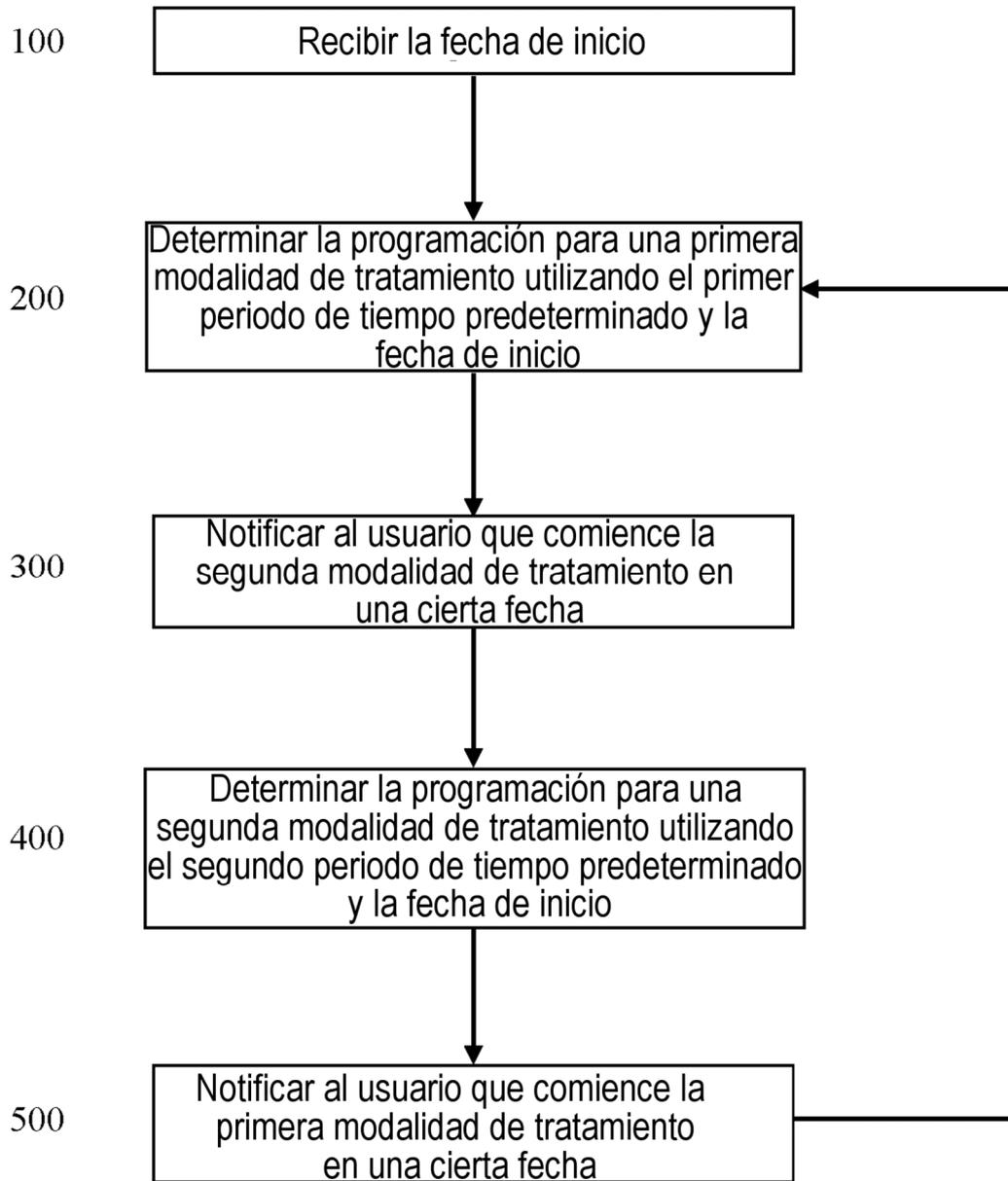


FIGURA 6

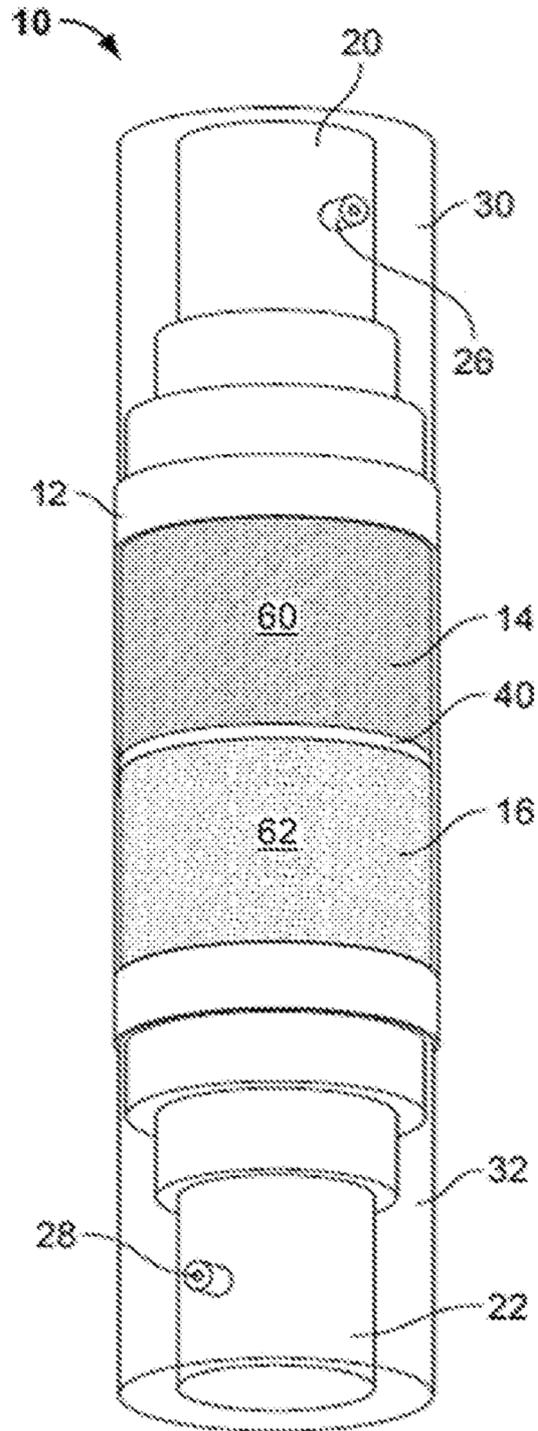


FIGURA 7

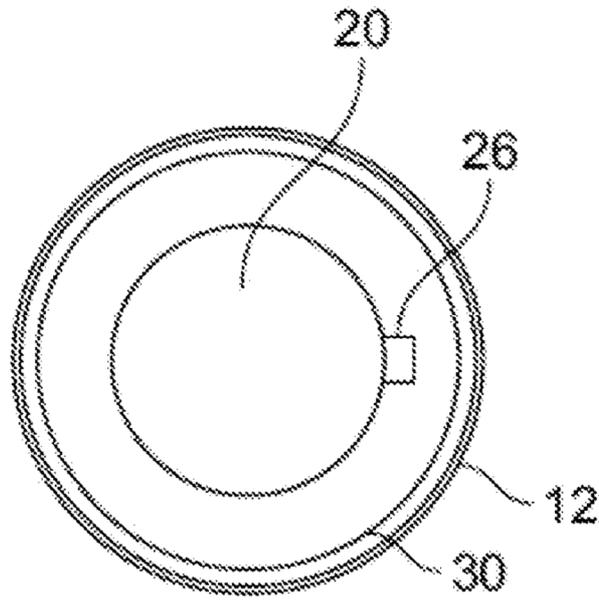


FIGURA 8

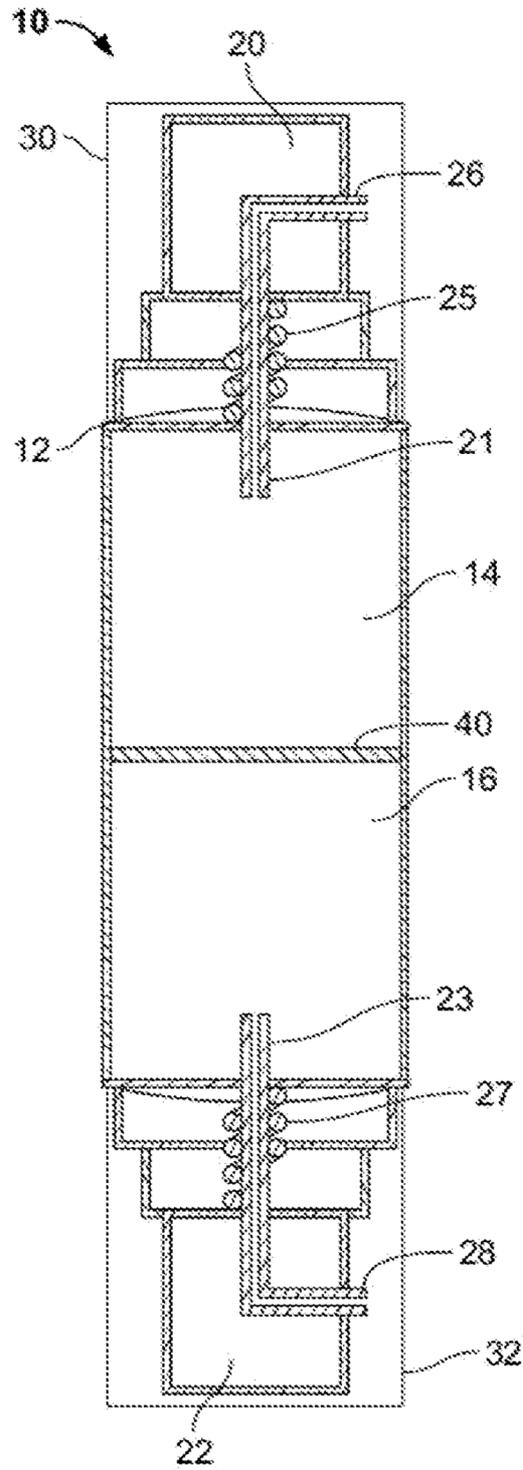


FIGURA 9

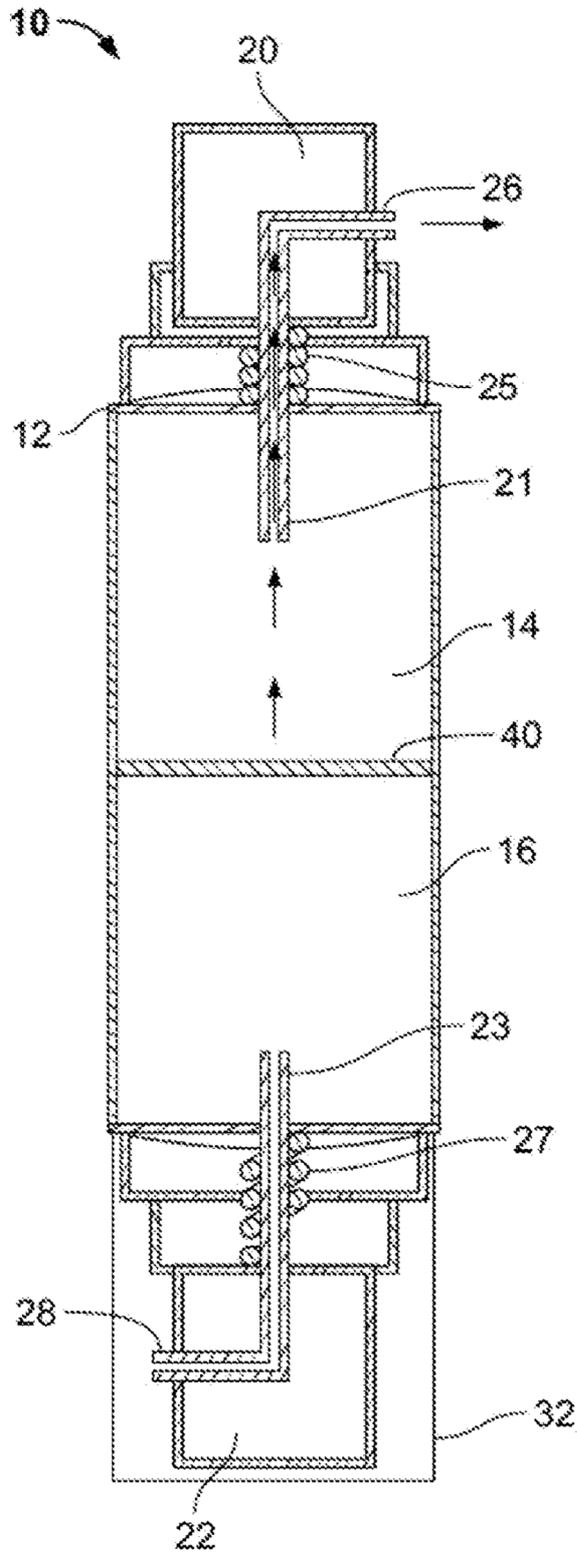


FIGURA 10

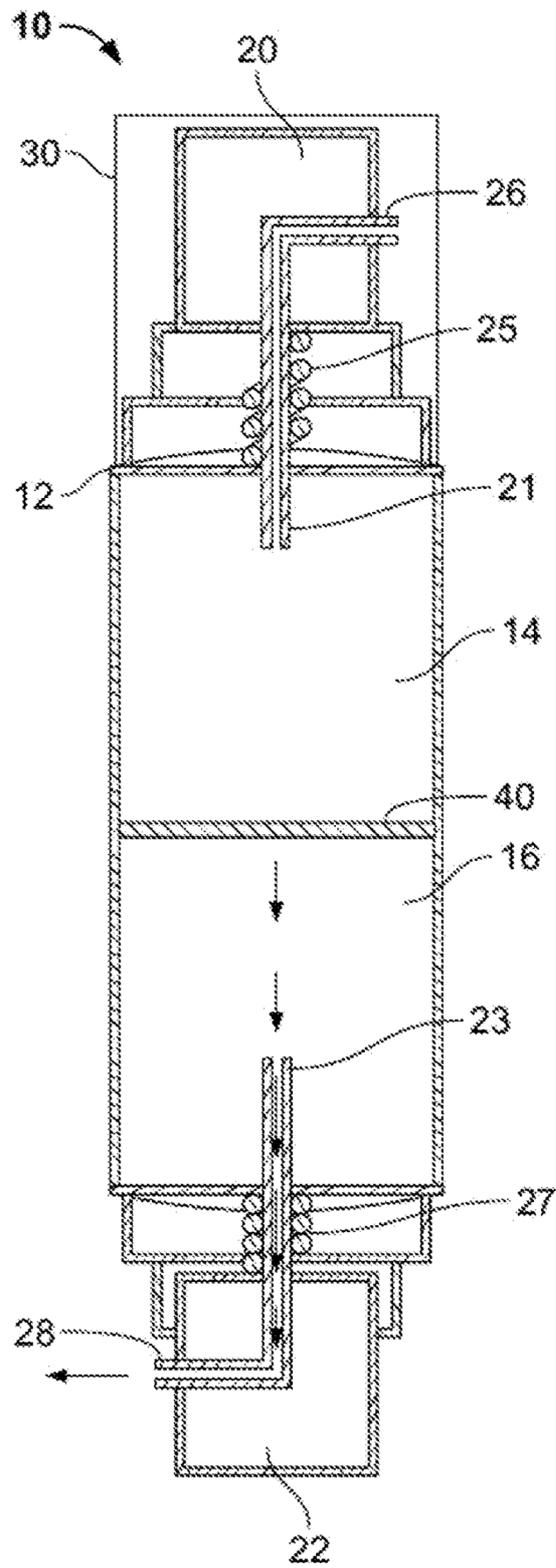


FIGURA 11

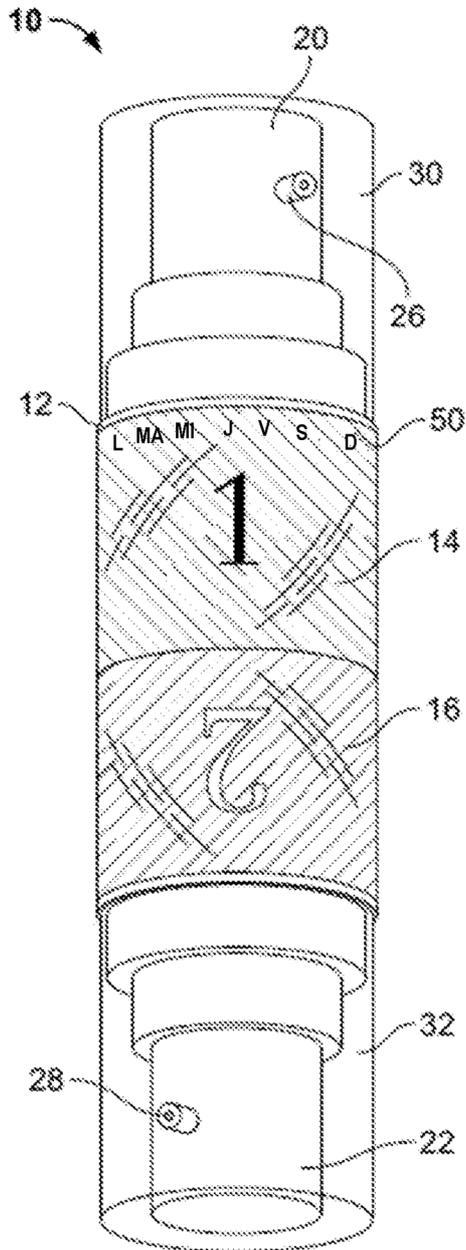


FIGURA 12A

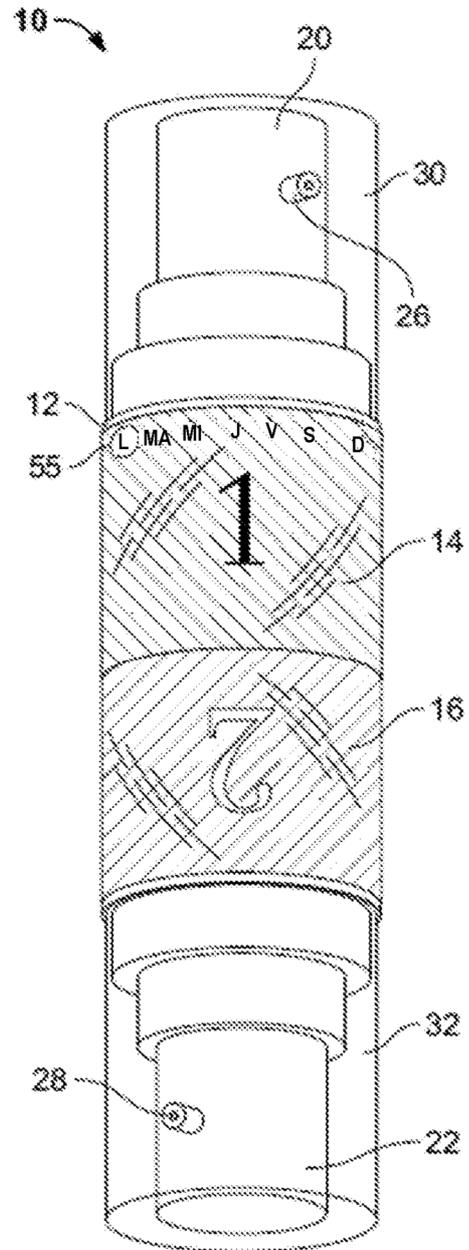


FIGURA 12B

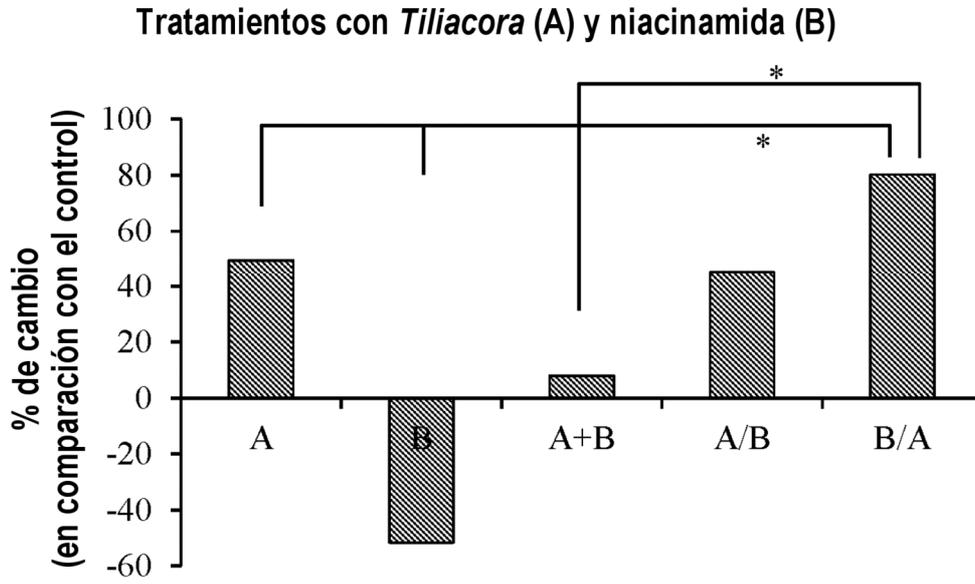


FIGURA 13

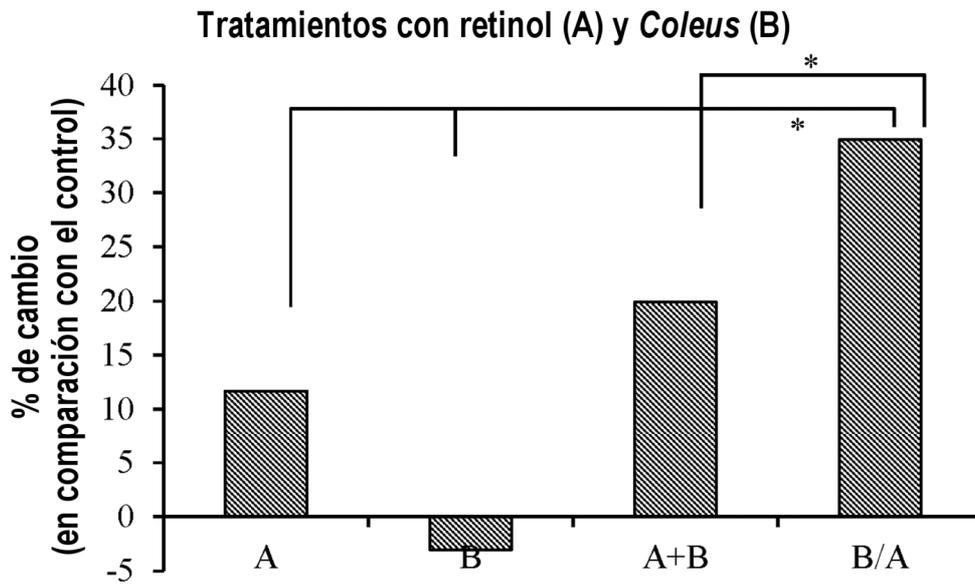


FIGURA 14

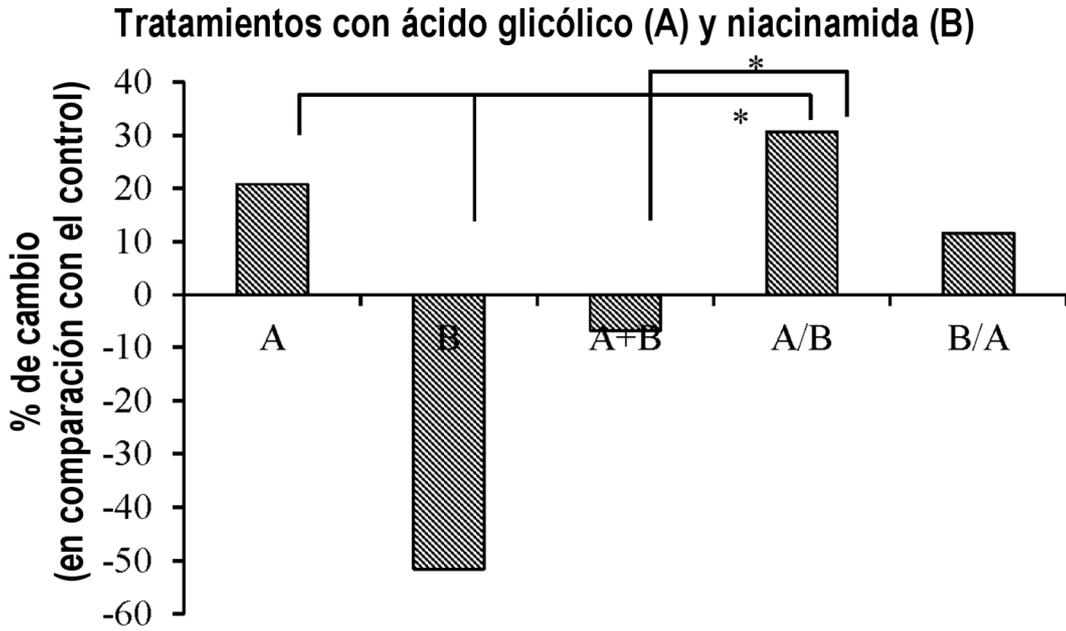


FIGURA 15

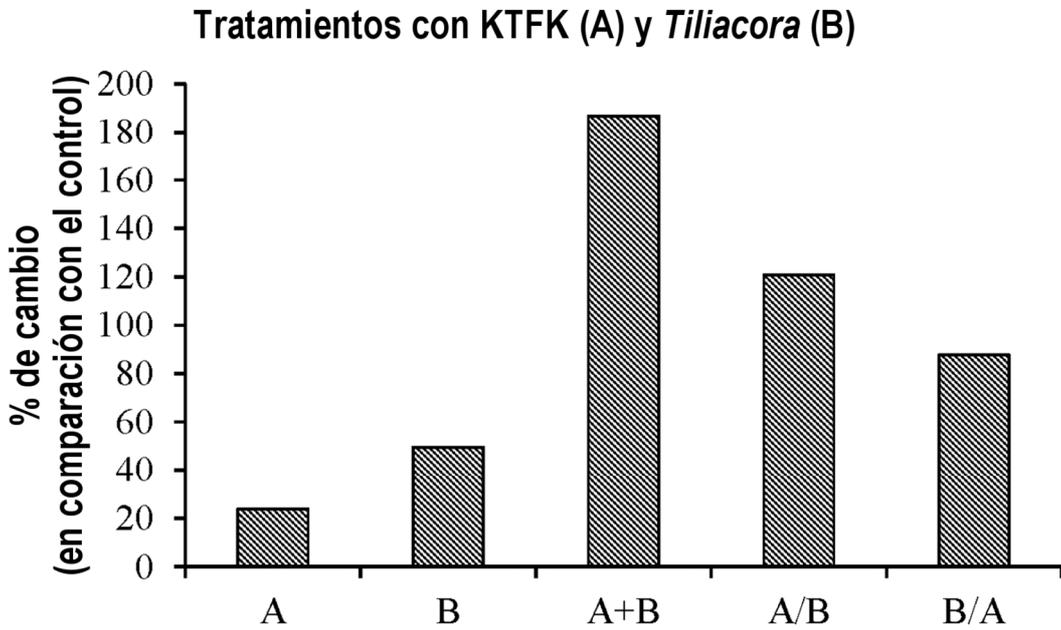


FIGURA 16

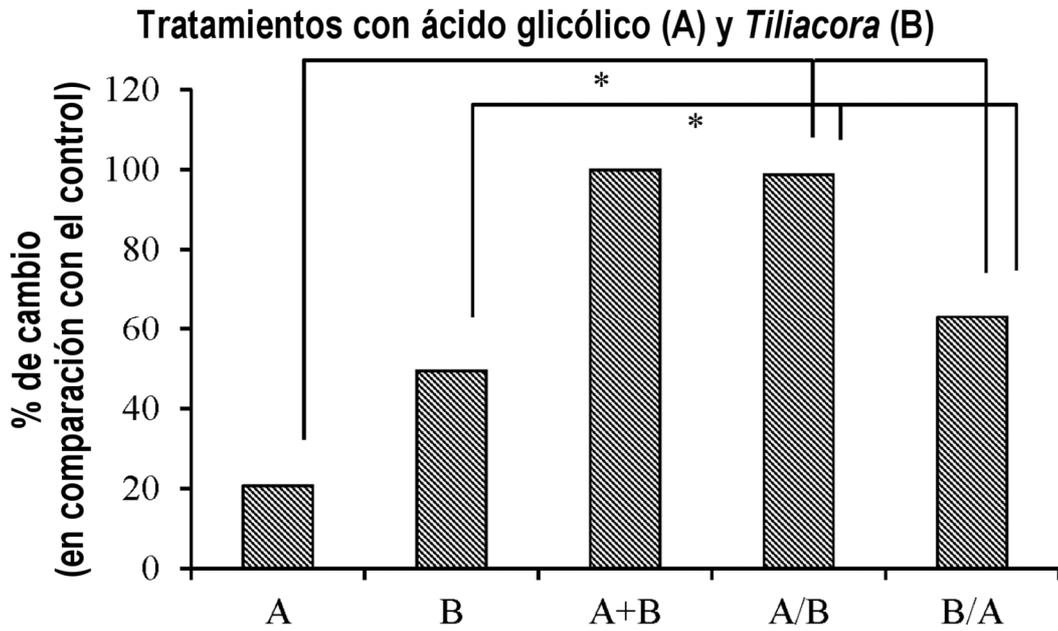


FIGURA 17

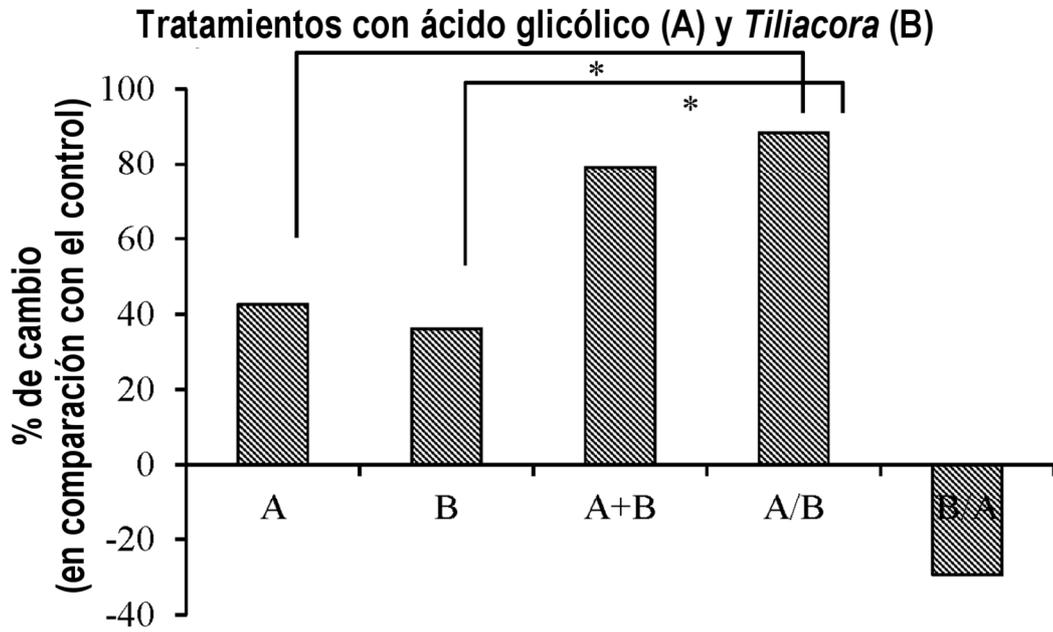


FIGURA 18

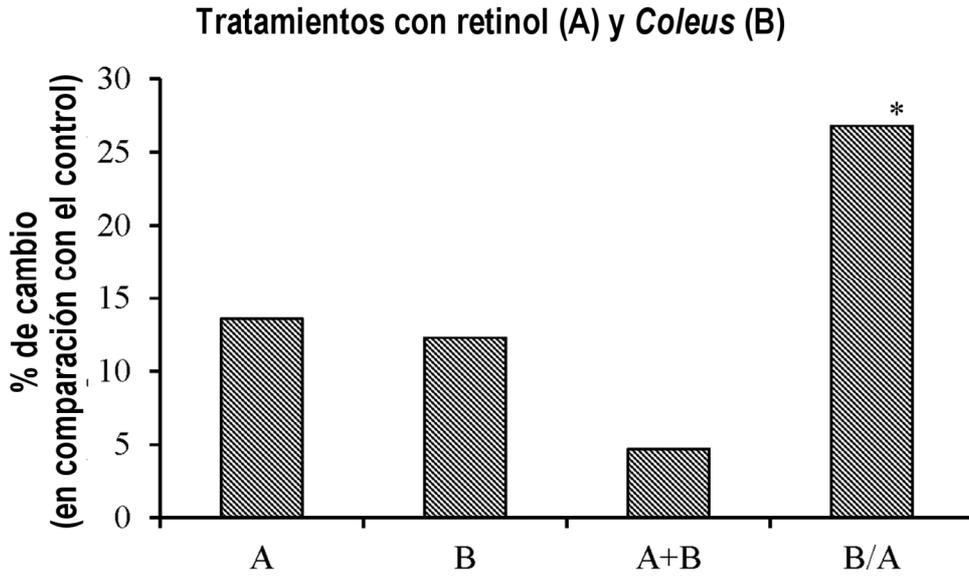


FIGURA 19

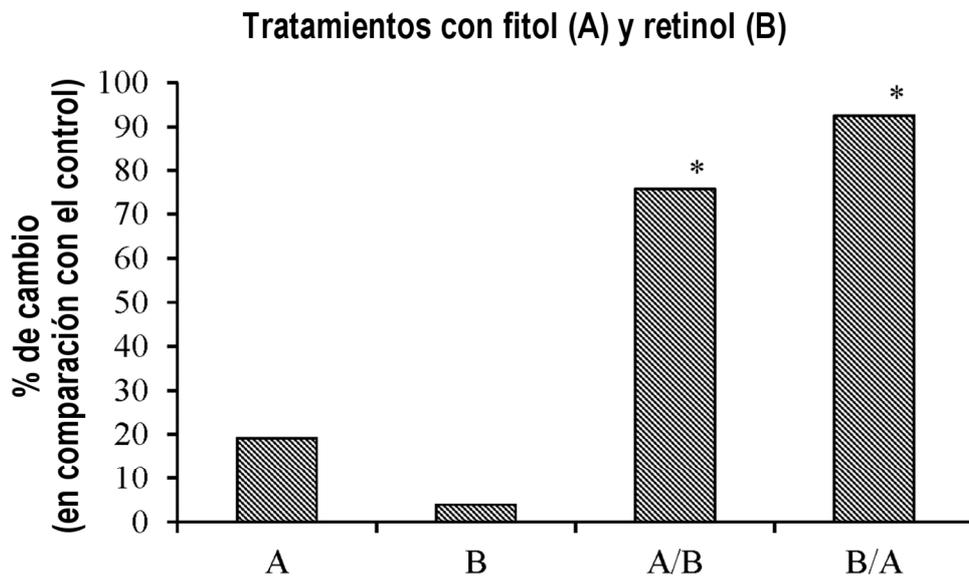


FIGURA 20