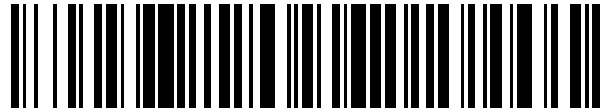


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 559**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2015 PCT/US2015/046120**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16029021**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2015 E 15833863 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3206686**

54 Título: **Gamma-dicetonas para tratamiento y prevención de envejecimiento de la piel y arrugas**

30 Prioridad:

20.08.2014 US 201462039786 P

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

25.05.2020

73 Titular/es:

**SAMUMED, LLC (100.0%)
9381 Judicial Drive, Suite 160
San Diego, California 92121, US**

72 Inventor/es:

**HOOD, JOHN;
KC, SUNIL KUMAR y
KIBAR, OSMAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 762 559 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

Gamma-dicetonas para tratamiento y prevención de envejecimiento de la piel y arrugas

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 62/039.786, presentada el miércoles, 20 de agosto de 2014.

10 Antecedentes

Campo técnico

15 La presente divulgación se refiere a métodos cosméticos para mejorar la apariencia estética de la piel, por ejemplo, tratar, prevenir, mejorar, reducir y/o eliminar líneas finas y/o arrugas de la piel, o mejorar la apariencia de líneas finas y/o arrugas de la piel, comprendiendo los métodos la aplicación de compuestos o composiciones descritos en este documento.

20 Antecedentes

25 La epidermis de los mamíferos y sus apéndices (por ejemplo, el cabello, uñas, glándulas sebáceas y sudoríparas) proporcionan una barrera para mantener los elementos nocivos fuera del cuerpo y los fluidos corporales esenciales. Como primera línea de defensa contra diversos traumas físicos del medio ambiente, la epidermis debe protegerse a sí misma así como a los tejidos subyacentes. La epidermis también está expuesta a radiación ultravioleta mutagénica. En regiones sin pelo o con escaso cabello tal como la mayoría de la piel humana, la epidermis es más gruesa que la de la piel peluda, y en estos lugares la piel funciona principalmente con un papel protector. Los asaltos constantes a la epidermis requieren una renovación propia, haciendo de la epidermis un excelente ejemplo de tejido adulto que sufre un flujo continuo y rápido.

30 La piel envejecida difiere de la piel juvenil tanto en apariencia como en función. La epidermis envejecida carece de queratinocitos y es físicamente más delgada, pero principalmente por borramiento de las crestas rete. Además del adelgazamiento, el envejecimiento retrasa la cicatrización de heridas, prolonga el recambio epidérmico y perjudica la formación de barreras. La piel parece delgada, arrugada, magullada y áspera. Las arrugas y moratones también pueden ser el resultado de cambios relacionados con el envejecimiento en la dermis. La dermis, además, es característicamente más delgada en personas mayores. Los fibroblastos envejecidos tienen menos probabilidades de sintetizar cantidades normales de colágeno, elastina, glicosaminoglicanos de laminina, y fibronectina. La dermis puede, en dichos casos, carecer de elasticidad, resistencia, soporte de vasos, habilidades de remodelación, y sustancias fundamentales. Por ejemplo, las crestas rete pueden borrarse, y las células basales ya no pueden mostrar proyecciones vellosas en la dermis. El recambio de células epidérmicas se reduce hasta un 50 % en los ancianos en comparación con los jóvenes. Por ejemplo, los números de melanocitos pueden disminuir 8-20 % por década. Hay menos células de Langerhans en los ancianos, y las presentes a menudo tienen deterioro funcional. La síntesis de colágeno disminuye, por ejemplo, hasta 30 % dentro de los 4 años posteriores a la menopausia en mujeres. El número fibras de colágeno y elásticas también disminuye. La dermis también puede volverse menos ecogénica para ultrasonidos, consistente con cambios en colágeno y tejidos elásticos.

45 El documento US2012/0046320 describe β-dicetonas, γ-dicetonas o γ-hidroxidicetonas o análogos de las mismas que activan la señalización de Wnt/β-catenina y, por tanto, tratan o previenen enfermedades relacionadas con transducción de señales, tales como enfermedades relacionadas con la regeneración de tejidos. El documento US2014/0179642 A1 describe un método para mejorar o reducir signos dermatológicos del envejecimiento.

50 Sumario

55 La presente divulgación se refiere a un método cosmético para mejorar la apariencia estética de la piel, incluyendo, por ejemplo, tratar, prevenir, mejorar, reducir y/o eliminar líneas finas y/o arrugas de la piel y/o mejorar la apariencia estética de líneas finas y/o arrugas de la piel, causadas por, por ejemplo, senescencia celular, daño ambiental o dermatoheliosis, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I descrito en este documento o una sal dermatológicamente aceptable del mismo. La divulgación también se refiere a métodos cosméticos para estimular la renovación celular de la piel, promover la proliferación de fibroblastos y/o sintetizar elastina, colágeno, proteoglicanos, o tejido conectivo nuevo, reduciendo así las arrugas, restaurando la elasticidad, resistencia y/o flexibilidad a la piel.

60 Los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden emplearse para usos cosméticos. Un "cosmético", como se usa en este documento, puede contactar con la piel, tal como frotado, vertido, rociado o pulverizado sobre la piel o introducido de otra manera en la piel, y está destinado a mejorar la apariencia estética de la piel, tal como por limpieza, embellecimiento, promoviendo el atractivo, o alterando, por ejemplo, mejorar, el aspecto estético de la piel contactada. Un beneficio cosmético es típicamente visual o estético, y puede evaluarse mediante

ensayos subjetivos u objetivos.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para mejorar la apariencia estética de la piel, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I.

5 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por, o para prevenir o reducir, arrugas, piel seca, piel sensible, o síntomas dermatológicos causados por una regulación homeostática ineficaz de una piel sana, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I.

10 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por arrugas, flacidez, y/o pérdida de elasticidad de la piel, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I.

15 En otra realización, la descripción se refiere al uso cosmético de un compuesto según la Fórmula I para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por arrugas y/o líneas finas, piel marchita, falta de elasticidad y/o tono de la piel, adelgazamiento de la dermis, degradación de fibras de colágeno, piel flácida, piel adelgazada, y/o la degradación interna de la piel después de exposición a radiación ultravioleta.

20 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por una afección/trastorno de la piel acompañado de pérdida de elasticidad de la piel, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I.

25 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar el aspecto estético de piel asociada o afectada por el acné, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I.

30 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de piel asociada o afectada por el deterioro de viscoelasticidad de la piel, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I.

35 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia de piel asociada o afectada por vitiligo (afección de la piel en donde hay pérdida de color marrón (pigmento) de áreas de la piel), en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I.

40 En una realización, La descripción proporciona métodos cosméticos para aumentar la regeneración celular o tisular. Tales métodos incluyen administrar a un sujeto vertebrado que lo necesite un compuesto según la Fórmula I, o una sal dermatológicamente aceptable del mismo.

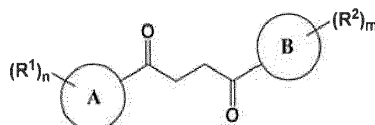
45 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para activar o promover la proliferación y/o movilidad de queratinocitos de la piel y/o fibroblastos de dermis, por ejemplo, para realizar regeneración de la piel, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I.

50 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para aumentar o mejorar la actividad de reparación de células epidérmicas, por ejemplo, en un humano, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I.

55 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para aumentar la proliferación de fibroblastos, proliferación de queratinocitos y/o expresión de colágeno, o reducción de la actividad de colagenasa, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I.

Algunas realizaciones proporcionadas en este documento incluyen composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos proporcionados en este documento y un vehículo dermatológicamente aceptable.

Una realización proporcionada en este documento incluye un método cosmético para mejorar la apariencia estética de la piel de un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto una cantidad eficaz de compuestos de Fórmula I:



60

o una sal dermatológicamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones de la fórmula I:

- 5 El anillo A es un heteroarilo de 7-12 miembros, con la condición de que un átomo de carbono en el anillo esté unido al carbono carbonílico;
 El anillo B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de 5-6 miembros, con la condición de que un átomo de carbono en el anillo esté unido al carbono carbonílico;
 R¹ es un sustituyente unido al Anillo A y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que
 10 consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³ y CN;
 R² es un sustituyente unido al Anillo B y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que
 consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -CH₂OH, -CH₂N(R^{3b})₂, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN;
 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ sin sustituir y -haloalquilo C₁₋₃;
 15 cada R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -alquilo C₁₋₃ sin sustituir;
 cada n es 0 a 10; y
 cada m es 0 a 5.

Algunas realizaciones incluyen estereoisómeros de un compuesto de fórmula I.

- 20 También se proporcionan en este documento métodos cosméticos en donde un compuesto de Fórmula I se administra como composición cosmética que comprende un vehículo, diluyente o excipiente dermatológicamente aceptable.

Descripción detallada de los dibujos

- 25 La Figura 1 es un gráfico lineal que muestra el cambio promedio en la rugosidad desde la línea base de la piel de los sujetos de prueba después de tratamiento tópico de las áreas periorbitales por el compuesto n.º 222 (0,05 % en aceite, 0,05 % en PEG, 0,15 % en aceite y 0,15 % en PEG). La aspereza se determinó mediante Visioscan. Cada punto de datos es el promedio de 20 o 21 sujetos de prueba.
 30 La Figura 2 es un gráfico lineal que muestra el porcentaje promedio de reducción de arrugas con respecto al valor basal de la piel de los sujetos de prueba después de tratamiento tópico de las áreas periorbitales con el compuesto n.º 222 (0,05 % en aceite, 0,05 % en PEG, 0,15 % en aceite y 0,15 % en PEG). La reducción de arrugas se determinó mediante Visioscan. Cada punto de datos es el promedio de 20 o 21 sujetos de prueba.

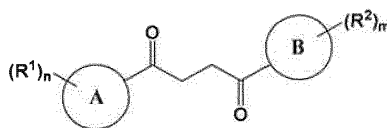
35 Descripción detallada

- En este documento se proporcionan γ -dicetonas útiles en métodos cosméticos para mejorar la apariencia estética de la piel, por ejemplo, tratar, prevenir, mejorar, reducir y/o eliminar, y/o mejorar la apariencia de líneas finas y/o arrugas de la piel. Los inventores han descubierto que en algunas realizaciones, la aplicación de las γ -dicetonas proporcionadas en este documento puede aumentar el reemplazo y la retención de colágeno, y también puede, en algunas realizaciones, aumentar la proliferación celular de la epidermis y dermis.

- 40 Los métodos cosméticos descritos en este documento comprenden administrar composiciones que comprenden uno o más compuestos según la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y/o Ii o una sal dermatológicamente aceptable de los mismos, y también se proporciona en este documento un vehículo dermatológicamente aceptable.

Compuestos

- 50 Algunas realizaciones de la presente divulgación incluyen administrar compuestos de Fórmula (I):



I

o sales dermatológicamente aceptables de los mismos.

- 55 En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A es un heteroarilo de 7-12 miembros, con la condición de que un átomo de carbono en el anillo esté unido al carbono carbonílico.

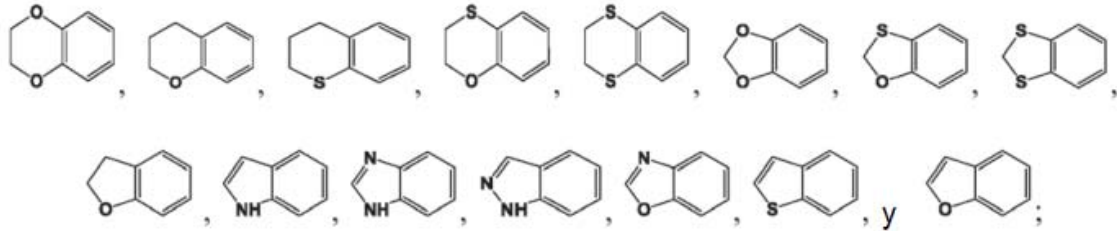
En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A es un heteroarilo de 7-12 miembros, en donde un átomo de carbono en el anillo de benceno está unido al carbono carbonílico.

- 60 En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A es un heteroarilo de 7-12 miembros, en donde un átomo de carbono

cualquier carbono sin sustituir en el Anillo A.

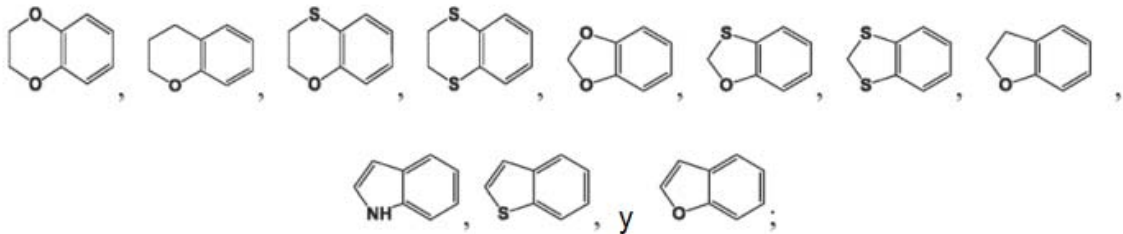
En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:

5



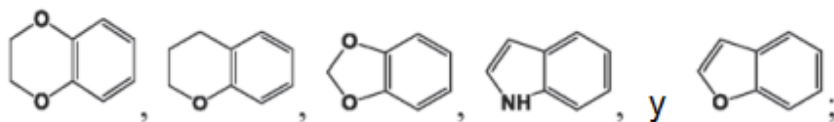
en donde el carbono carbonílico de Fórmula I puede formar un enlace con cualquier carbono sin sustituir en el Anillo A.

10 En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



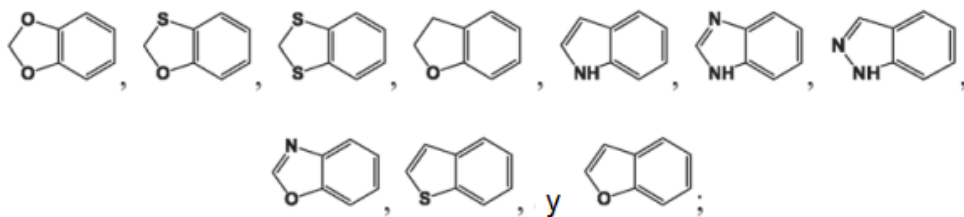
15 en donde el carbono carbonílico de Fórmula I puede formar un enlace con cualquier carbono sin sustituir en el Anillo A.

En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



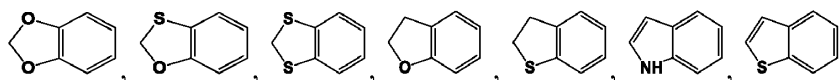
20 en donde el carbono carbonílico de Fórmula I puede formar un enlace con cualquier carbono sin sustituir en el Anillo A.

25 En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



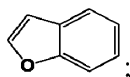
30 en donde el carbono carbonílico de Fórmula I puede formar un enlace con cualquier carbono sin sustituir en el Anillo A.

En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



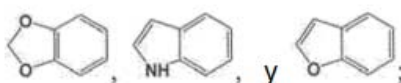
y

5



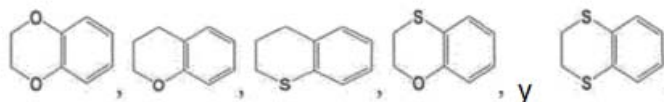
en donde el carbono carbonílico de Fórmula I puede formar un enlace con cualquier carbono sin sustituir en el Anillo A.

10 En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en

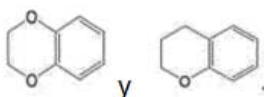


15 en donde el carbono carbonílico de Fórmula I puede formar un enlace con cualquier carbono sin sustituir en el Anillo A.

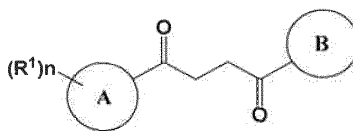
En algunas realizaciones de Fórmula I, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



20 En algunas realizaciones, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



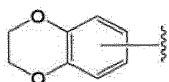
25 Algunas realizaciones de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula (Ia):



Ia

o sales dermatológicamente aceptables de los mismos.

30 En algunas realizaciones de Fórmula Ia, el anillo A es



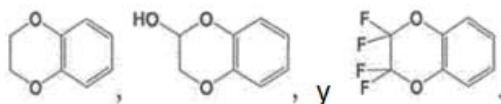
35 En algunas realizaciones de Fórmula Ia, cada R¹ es un sustituyente unido al Anillo A y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

40 En algunas realizaciones de Fórmula Ia, cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ sin sustituir y -haloalquilo C₁₋₃.

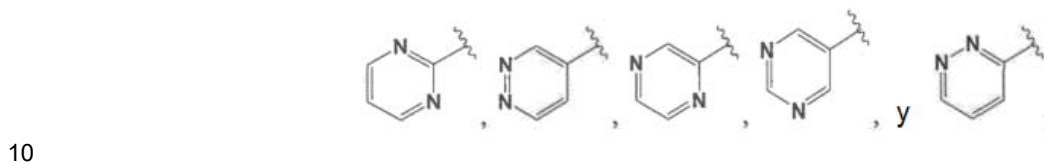
En algunas realizaciones de Fórmula Ia, n es 0 a 7.

En algunas realizaciones de Fórmula Ia, n es 1 a 7.

5 En algunas realizaciones de Fórmula Ia, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



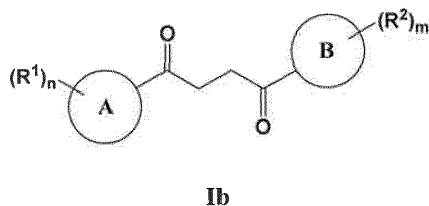
En algunas realizaciones de Fórmula Ia, el anillo B se selecciona del grupo que consiste en



En algunas realizaciones de Fórmula Ia, el Anillo B es



Algunas realizaciones de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula (Ib):



20 o sales dermatológicamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones de Fórmula Ib, el anillo A es



En algunas realizaciones de Fórmula Ib, el anillo B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde un átomo de carbono en el anillo está unido al carbono carbonílico.

30 En algunas realizaciones de Fórmula IB, cada R¹ es un sustituyente unido al Anillo A y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

35 En algunas realizaciones de Fórmula Ib, cada R² es un sustituyente unido al Anillo B y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -CH₂OH, -CH₂N(R^{3b})₂, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

En algunas realizaciones de Fórmula Ib, cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ sin sustituir y -haloalquilo C₁₋₃.

40 En algunas realizaciones de Fórmula Ib, cada R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -alquilo C₁₋₃ sin sustituir.

En algunas realizaciones de Fórmula Ib, cada M se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, C,

S y O.

En algunas realizaciones de Fórmula Ib, ambos M no son O.

5 En algunas realizaciones de Fórmula Ib, ambos M no son C.

En algunas realizaciones de Fórmula Ib, m es 0 a 5.

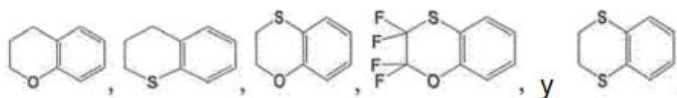
En algunas realizaciones de Fórmula Ib, m es 1 a 5.

10

En algunas realizaciones de Fórmula Ib, n es 0 a 10.

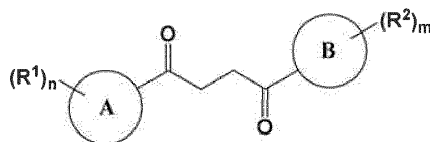
En algunas realizaciones de Fórmula Ib, n es 1 a 10.

15 En algunas realizaciones de Fórmula Ib, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



Algunas realizaciones de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula (Ic):

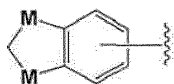
20



Ic

o sales dermatológicamente aceptables de los mismos.

25 En algunas realizaciones de Fórmula Ic, el anillo A es



30 En algunas realizaciones de Fórmula Ic, el anillo B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde un átomo de carbono en el anillo está unido al carbono carbonílico.

En algunas realizaciones de Fórmula Ic, cada R¹ es un sustituyente unido al Anillo A y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

35

En algunas realizaciones de Fórmula Ic, cada R² es un sustituyente unido al Anillo B y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -CH₂OH, -CH₂N(R^{3b})₂, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

40 En algunas realizaciones de Fórmula Ic, cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ sin sustituir y -haloalquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de Fórmula Ic, cada R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -alquilo C₁₋₃ sin sustituir.

45

En algunas realizaciones de Fórmula Ic, cada M se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, C, S y O.

En algunas realizaciones de Fórmula Ic, si un M es C, el otro M se selecciona del grupo que consiste en N, S, y O.

50

En algunas realizaciones de Fórmula Ic, m es 0 a 5.

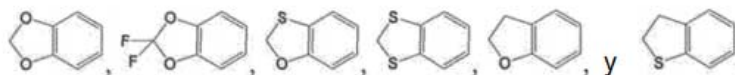
En algunas realizaciones de Fórmula Ic, m es 1 a 5.

En algunas realizaciones de Fórmula Ic, n es 0 a 10.

En algunas realizaciones de Fórmula Ic, n es 1 a 10.

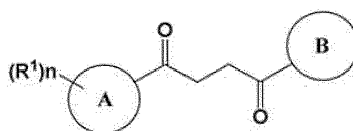
5

En algunas realizaciones de Fórmula Ic, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



10

Algunas realizaciones de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula (Id):

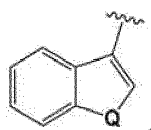


Id

15

o sales dermatológicamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones de Fórmula Id, el anillo A es



20

En algunas realizaciones de Fórmula Id, cada R¹ es un sustituyente unido al Anillo A y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

25

En algunas realizaciones de Fórmula Id, cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ sin sustituir y -haloalquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de Fórmula Id, Q es S o NH.

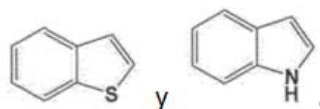
30

En algunas realizaciones de Fórmula Id, n es 0 a 5.

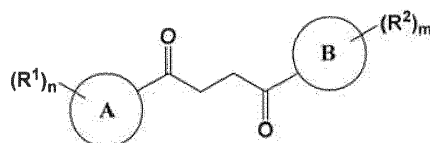
En algunas realizaciones de Fórmula Id, n es 1 a 5.

En algunas realizaciones de Fórmula Id, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en

35



Algunas realizaciones de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula (Ie):

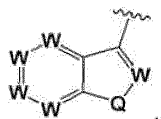


Ie

40

o sales, sales dermatológicamente aceptables, o profármacos de los mismos.

En algunas realizaciones de Fórmula Ie, el anillo A es



5 En algunas realizaciones de Fórmula Ie, el anillo B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde un átomo de carbono en el anillo está unido al carbono carbonílico.

10 En algunas realizaciones de Fórmula Ie, cada R^1 es un sustituyente unido al Anillo A y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

15 En algunas realizaciones de Fórmula Ie, cada R^2 es un sustituyente unido al Anillo B y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -CH₂OH, -CH₂N(R^{3b})₂, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

En algunas realizaciones de Fórmula Ie, cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ sin sustituir y -haloalquilo C₁₋₃.

20 En algunas realizaciones de Fórmula Ie, cada R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -alquilo C₁₋₃ sin sustituir.

En algunas realizaciones de Fórmula Ie, cada W es independientemente N o C.

25 En algunas realizaciones de Fórmula Ie, al menos un W debe ser N.

En algunas realizaciones de Fórmula Ie, Q es S o NH.

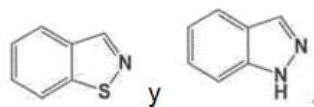
En algunas realizaciones de Fórmula Ie, m es 0 a 5.

30 En algunas realizaciones de Fórmula Ie, m es 1 a 5.

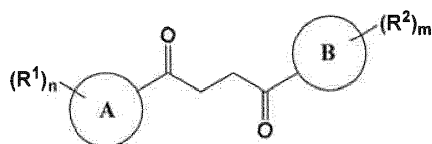
En algunas realizaciones de Fórmula Ie, n es 0 a 4.

35 En algunas realizaciones de Fórmula Ie, n es 1 a 4.

En algunas realizaciones de Fórmula Ie, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



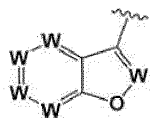
40 Algunas realizaciones de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula (If):



If

45 o sales dermatológicamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones de Fórmula If, el anillo A es



En algunas realizaciones de Fórmula If, el anillo B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde un átomo de carbono en el anillo está unido al carbono carbonílico.

5 En algunas realizaciones de Fórmula If, cada R^1 es un sustituyente unido al Anillo A y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C_{1-6} sin sustituir, -haloalquilo C_{1-3} , haluro, - OR^3 , y CN.

10 En algunas realizaciones de Fórmula If, cada R^2 es un sustituyente unido al Anillo B y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C_{1-6} sin sustituir, - CH_2OH , - $CH_2N(R^{3b})_2$, -haloalquilo C_{1-3} , haluro, - OR^3 , y CN.

15 En algunas realizaciones de Fórmula If, cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} sin sustituir y -haloalquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones de Fórmula If, cada R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -alquilo C_{1-3} sin sustituir.

20 En algunas realizaciones de Fórmula If, cada W es independientemente N o C.

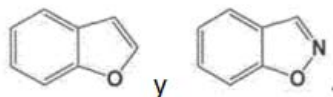
En algunas realizaciones de Fórmula If, m es 0 a 5.

En algunas realizaciones de Fórmula If, m es 1 a 5.

25 En algunas realizaciones de Fórmula If, n es 0 a 5.

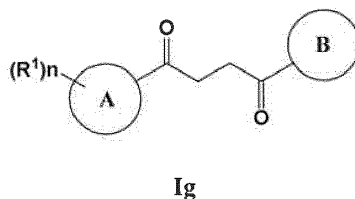
En algunas realizaciones de Fórmula If, n es 1 a 5.

30 En algunas realizaciones de Fórmula If, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



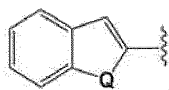
Algunas realizaciones de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula (Ig):

35



o sales dermatológicamente aceptables de los mismos.

40 En algunas realizaciones de Fórmula Ig, el anillo A es



45 En algunas realizaciones de Fórmula Ig, cada R^1 es un sustituyente unido al Anillo A y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C_{1-6} sin sustituir, -haloalquilo C_{1-3} , haluro, - OR^3 , y CN.

En algunas realizaciones de Fórmula Ig, cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} sin sustituir y -haloalquilo C_{1-3} .

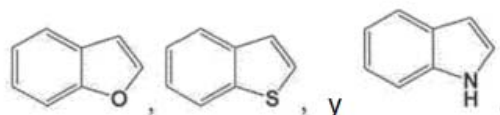
50

En algunas realizaciones de Fórmula Ig, Q se selecciona del grupo que consiste en O, S, y NH.

En algunas realizaciones de Fórmula Ig, n es 0 a 5.

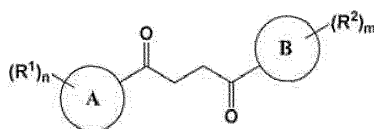
5 En algunas realizaciones de Fórmula Ig, n es 1 a 5.

En algunas realizaciones de Fórmula Ig, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



10

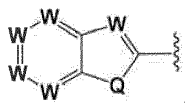
Algunas realizaciones de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula (Ih):



Ih

15 o sales dermatológicamente aceptables de los mismos.

En algunas realizaciones de Fórmula Ih, el anillo A es



20

En algunas realizaciones de Fórmula Ih, el anillo B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde un átomo de carbono en el anillo está unido al carbono carbonílico.

25 En algunas realizaciones de Fórmula Ih, cada R¹ es un sustituyente unido al Anillo A y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

30 En algunas realizaciones de Fórmula Ih, cada R² es un sustituyente unido al Anillo B y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -CH₂OH, -CH₂N(R^{3b})₂, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

En algunas realizaciones de Fórmula Ih, cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ sin sustituir y -haloalquilo C₁₋₃.

35 En algunas realizaciones de Fórmula Ih, cada R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -alquilo C₁₋₃ sin sustituir.

En algunas realizaciones de Fórmula Ih, cada W es independientemente N o C.

40 En algunas realizaciones de Fórmula Ih, al menos un W debe ser N.

En algunas realizaciones de Fórmula Ih, Q se selecciona del grupo que consiste en O, S, y NH.

En algunas realizaciones de Fórmula Ih, m es 0 a 5.

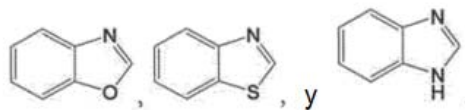
45

En algunas realizaciones de Fórmula Ih, m es 1 a 5.

En algunas realizaciones de Fórmula Ih, n es 0 a 4.

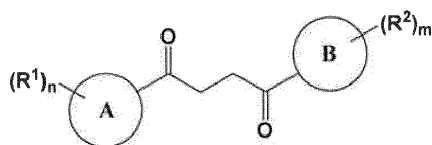
50 En algunas realizaciones de Fórmula Ih, n es 1 a 4.

En algunas realizaciones de Fórmula Ih, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



Algunas realizaciones de Fórmula I incluyen compuestos de Fórmula (II):

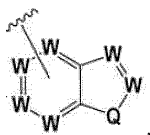
5



II

o sales dermatológicamente aceptables de los mismos.

10 En algunas realizaciones de Fórmula II, el anillo A es



en donde un átomo de carbono en el anillo está unido al carbono carbonílico.

15

En algunas realizaciones de Fórmula II, el anillo B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de 5-6 miembros, en donde un átomo de carbono en el anillo está unido al carbono carbonílico.

20

En algunas realizaciones de Fórmula II, cada R^1 es un sustituyente unido al Anillo A y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

25

En algunas realizaciones de Fórmula II, cada R^2 es un sustituyente unido al Anillo B y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -CH₂OH, -CH₂N(R^{3b})₂, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN.

30

En algunas realizaciones de Fórmula II, cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ sin sustituir y -haloalquilo C₁₋₃.

En algunas realizaciones de Fórmula II, cada R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -alquilo C₁₋₃ sin sustituir.

En algunas realizaciones de Fórmula II, cada W es independientemente N o C.

35 En algunas realizaciones de Fórmula II, al menos un W es C

En algunas realizaciones de Fórmula II, Q se selecciona del grupo que consiste en O, S, y N.

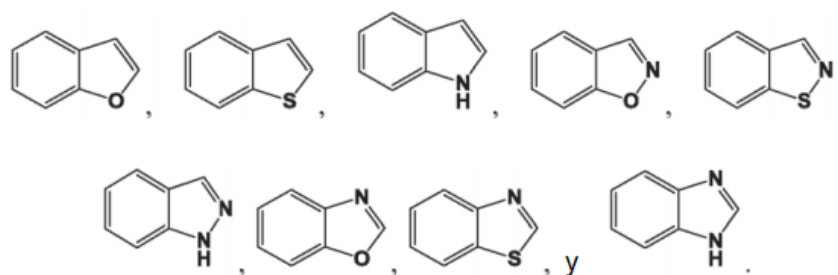
40 En algunas realizaciones de Fórmula II, m es 0 a 5.

En algunas realizaciones de Fórmula II, m es 1 a 5.

En algunas realizaciones de Fórmula II, n es 0 a 7.

45 En algunas realizaciones de Fórmula II, n es 1 a 7.

En algunas realizaciones de Fórmula II, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



- 5 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, -haloalquilo C_{1-3} es CF_3 .
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R^1 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Me, OMe, OH, CF_3 , y CN.
- 10 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, n es 0.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es un haluro.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es F.
- 15 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es Cl.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es Me.
- 20 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es OH.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es OMe.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es CF_3 .
- 25 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es CN.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, n es 0 a 8.
- 30 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, n es 0 a 6.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, n es 0 a 4.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, n es 0 a 2.
- 35 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R^1 es F; y n es 1.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R^1 es F; y n es 1 o 2.
- 40 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R^1 es F; y n es 3 o 4.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R^1 es OH; y n es 1 o 2.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R^1 es OMe; y n es 1 o 2.
- 45 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R' es -alquilo C_{1-2} .
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es -alquilo C_{1-3} .
- 50 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es -alquilo C_{1-4} .
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es -alquilo C_{1-5} .
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es -alquilo C_{1-6} .
- 55 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, al menos un R^1 es -alquilo C_{2-6} .

ES 2 762 559 T3

- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, y Ii, al menos un R¹ es -alquilo C₃₋₆.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, y Ii, al menos un R¹ es -alquilo C₄₋₆.
- 5 En algunas realizaciones, cada R¹ es igual.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, y Ii, R¹ se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en F, Cl, Me, OMe, OH, CF₃, y CN; y n es 1 o 2.
- 10 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, el anillo B es fenilo.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, el anillo B es un heteroarilo de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S.
- 15 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, el anillo B es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-2 átomos de nitrógeno.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ig, Ih, y Ii, al menos un R² es -CH₂OH.
- 20 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ig, Ih, y Ii, al menos un R² es -CH₂N(R^{3b})₂.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ig, Ih, y Ii, al menos un R² es -CH₂NH₂.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ig, Ih, y Ii, al menos un R² es -CH₂NHMe.
- 25 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ig, Ih, y Ii, al menos un R² es -CH₂NMe₂.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ig, Ih, y Ii, al menos un R² es -CH₂NHEt,
- 30 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ig, Ih, y Ii, al menos un R² es -CH₂N(Me)(Et).
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ig, Ih, y Ii, al menos un R² es -CH₂NEt₂.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, al menos un R² se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en F, Cl, Me, OMe, OH, CF₃, y CN.
- 35 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, m es 0.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, al menos un R² es haluro.
- 40 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, al menos un R² es F.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, al menos un R² es Cl.
- 45 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, al menos un R² es Me.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, al menos un R² es OH.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, al menos un R² es OMe.
- 50 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, al menos un R² es CF₃.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, al menos un R² es CN.
- 55 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, m es 0 a 4.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, m es 0 a 2.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, m es 1.
- 60 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, m es 2.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, R² es F; y m es 1.
- 65 En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, Ie, If, Ih, y Ii, R² es F; y m es 2.

ES 2 762 559 T3

- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es Me; y m es 1.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es Me; y m es 2.
- 5 En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es CF₃; y m es 1.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es CF₃; y m es 2.
- 10 En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es OMe; y m es 1.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es OMe; y m es 2.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es F y Me; y m es 2.
- 15 En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es F y CF₃; y m es 2.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es F y OMe; y m es 2.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es CN; y m es 1.
- 20 En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es CN; y m es 2.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, R² es F y CN; y m es 2.
- 25 En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, al menos un R² es -alquilo C₁₋₂.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, al menos un R² es -alquilo C₁₋₃.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, al menos un R² es -alquilo C₁₋₄.
- 30 En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, al menos un R² es -alquilo C₁₋₅.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, al menos un R² es -alquilo C₁₋₆.
- 35 En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, al menos un R² es -alquilo C₂₋₆.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, al menos un R² es -alquilo C₃₋₆.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, al menos un R² es -alquilo C₄₋₆.
- 40 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R³ es -alquilo C₁₋₂.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R³ es -alquilo C₁₋₃.
- 45 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R³ es -alquilo C₁₋₄.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R³ es -alquilo C₁₋₅.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R³ es -alquilo C₁₋₆.
- 50 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R³ es -alquilo C₂₋₆.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R³ es -alquilo C₃₋₆.
- 55 En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R³ es -alquilo C₄₋₆.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R³ es -alquilo C₂₋₅.
- En algunas realizaciones de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y li, R³ es -alquilo C₃₋₄.
- 60 En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, el anillo B es un fenilo o heteroarilo de 6 miembros; R² se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Me, OMe, OH, CF₃, y CN; m es 1; y R² está unido a un carbono orto del anillo de 6 miembros.
- 65 En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, el anillo B es un fenilo; R² se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Me, OMe, OH, CF₃; y CN; m es 1; y R² está unido a una posición orto del anillo de fenilo.

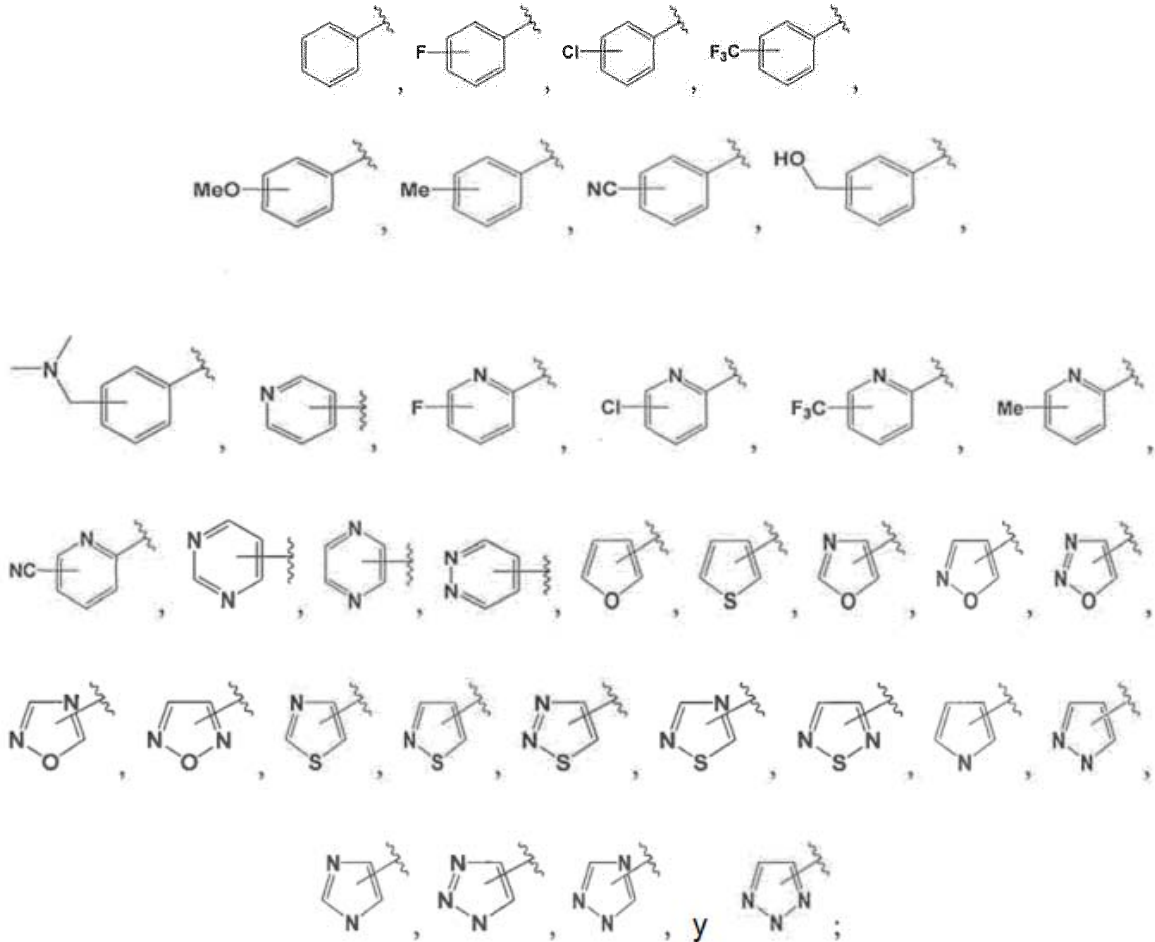
En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, le, lf, lh, y li, el anillo B es una piridina; R² se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Me, OMe, OH, CF₃, y CN; m es 1; y R² está unido a un carbono orto del anillo de piridina.

5 En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li,



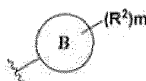
se selecciona del grupo que consiste en:

10



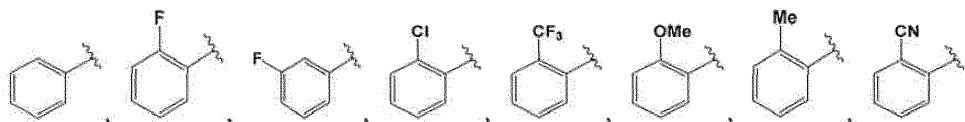
15 en donde el carbono carbonílico de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, puede formar un enlace con cualquier carbono sin sustituir en el Anillo B.

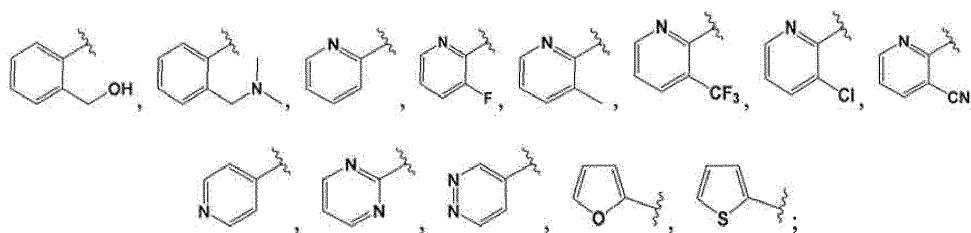
En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li,



20

se selecciona del grupo que consiste en:



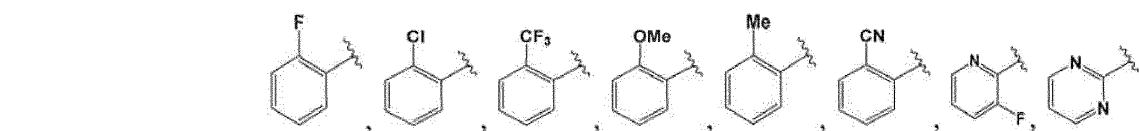


5 en donde el carbono carbonílico de Fórmula I, Ib, Ic, le, lf, lh, y li, forma un enlace en el carbono indicado en el anillo B.

En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li,



se selecciona del grupo que consiste en:

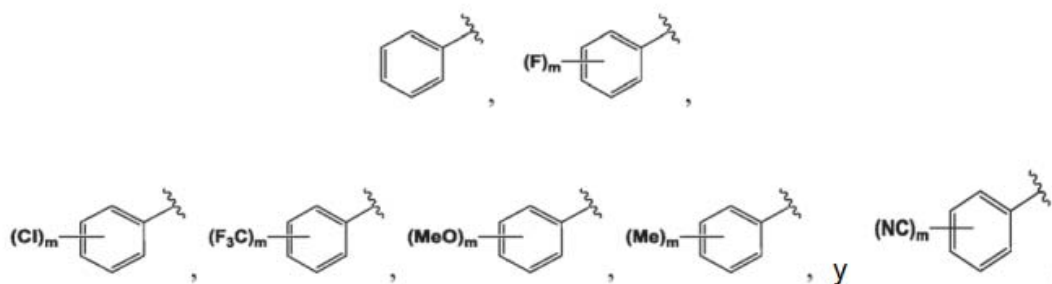


en donde el carbono carbonílico de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li, puede formar un enlace en el carbono indicado en el Anillo B.

En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li,



se selecciona del grupo que consiste en



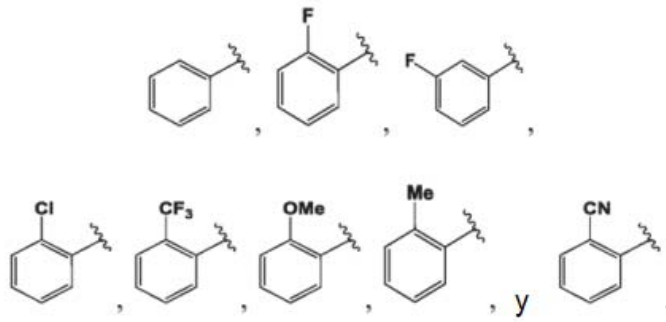
y m es 1 o 2.

En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li,

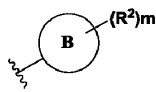


se selecciona del grupo que consiste en

ES 2 762 559 T3

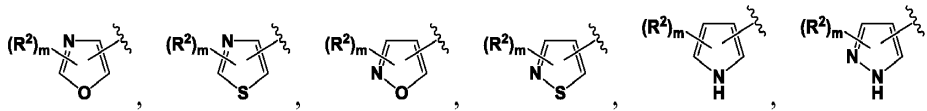
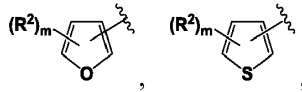


En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, le, lf, lh, y li,



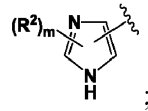
5

se selecciona del grupo que consiste en



10

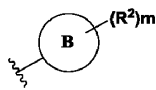
y



15

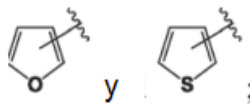
y m es 0 a 2.

En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li,



20

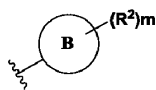
se selecciona del grupo que consiste en



25

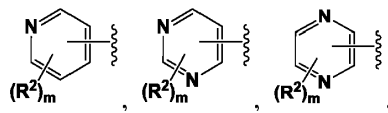
y m es 0.

En algunas realizaciones de Fórmula I, lb, lc, le, lf, lh, y li,

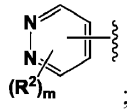


30

se selecciona del grupo que consiste en



y

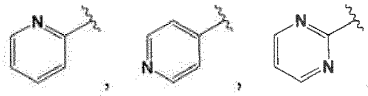


5

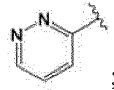
y m es 0 a 2.

En algunas realizaciones de Fórmula I, Ib, Ic, le, lf, lh, y li, se selecciona del grupo que consiste en

10



y

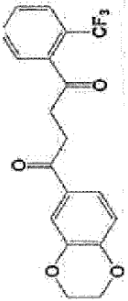
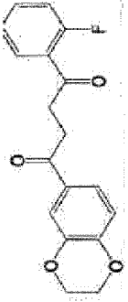
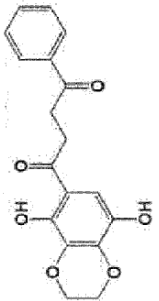
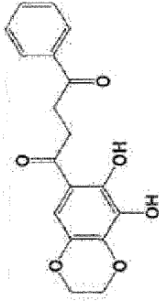
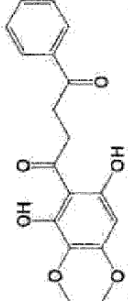
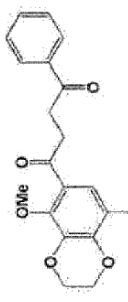
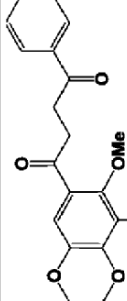
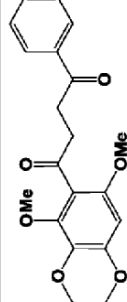
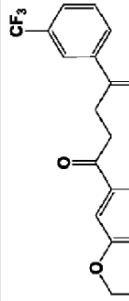
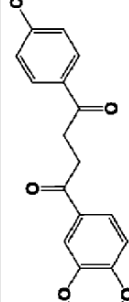


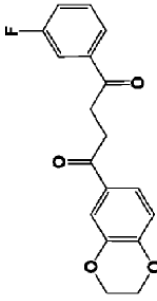
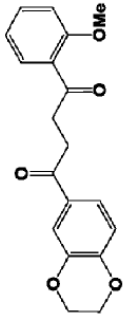
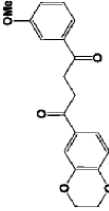
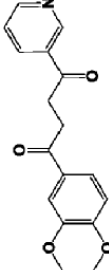
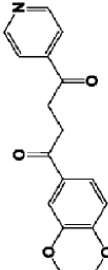
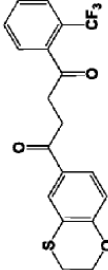
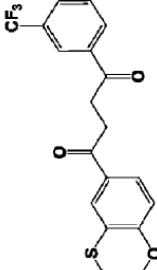
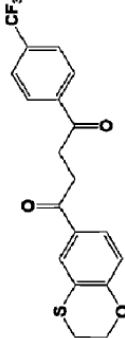
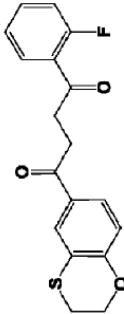
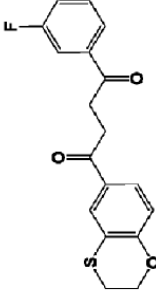
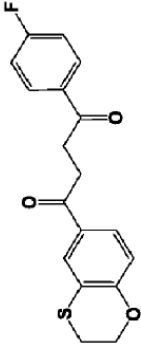
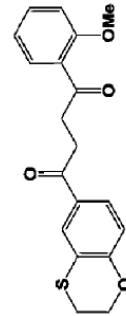
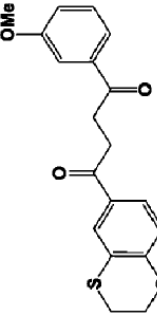
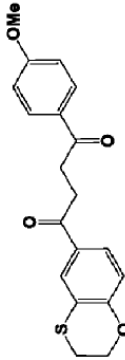
15

y m es 0.

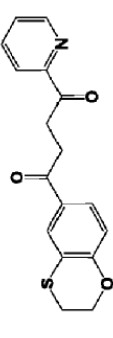
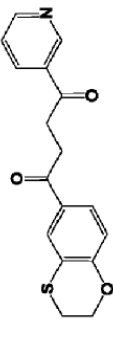
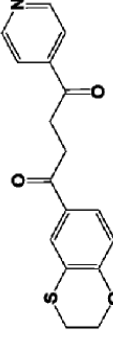
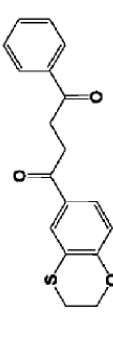
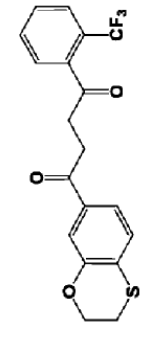
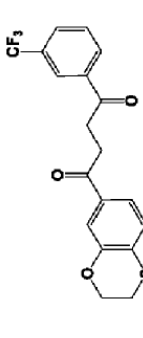
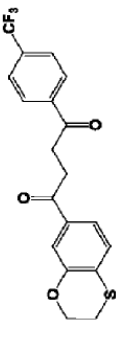
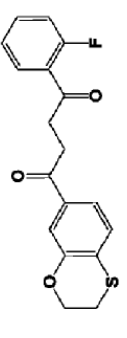
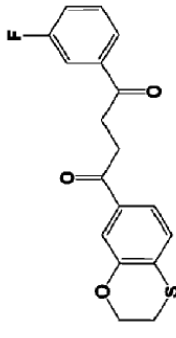
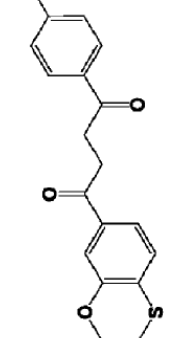
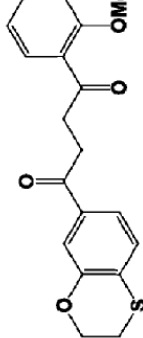
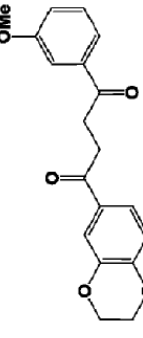
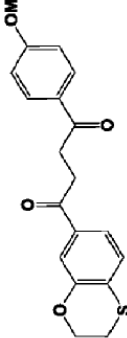
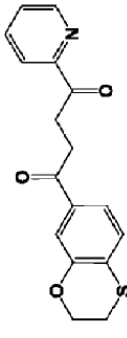
Compuestos ilustrativos de Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y li, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

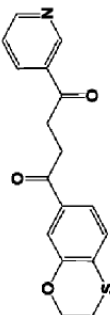
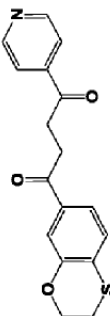
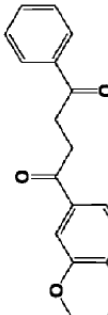
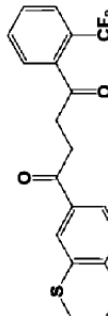
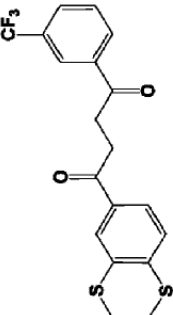
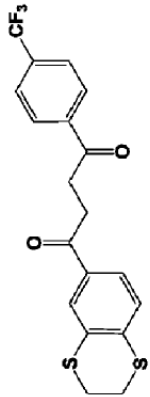
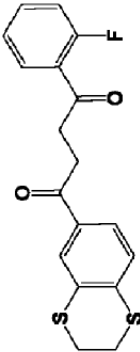
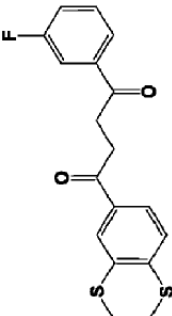
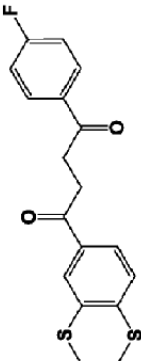
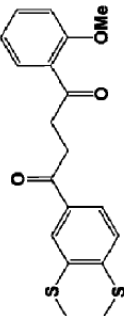
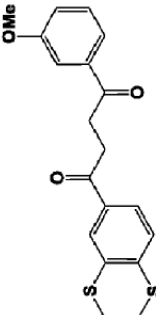
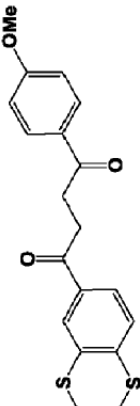
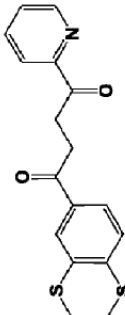
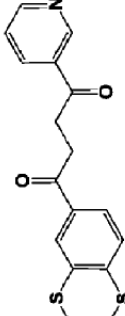
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

(continuación)

25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

(continuación)

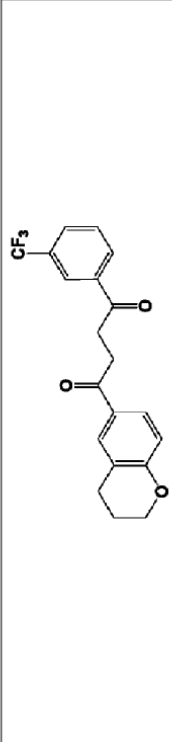
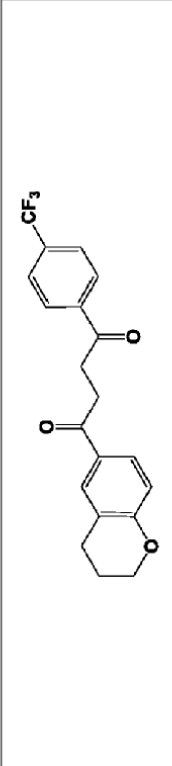
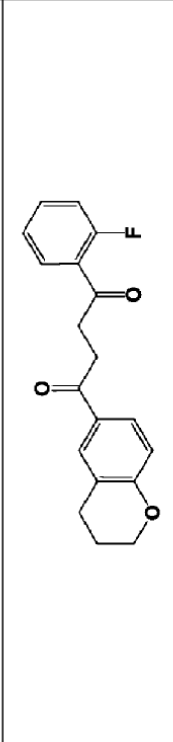
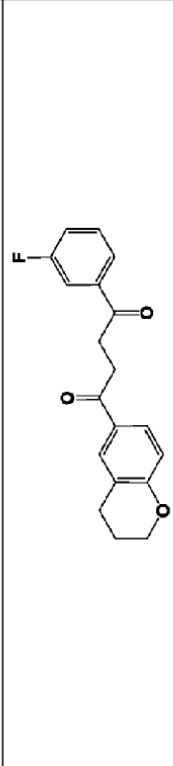
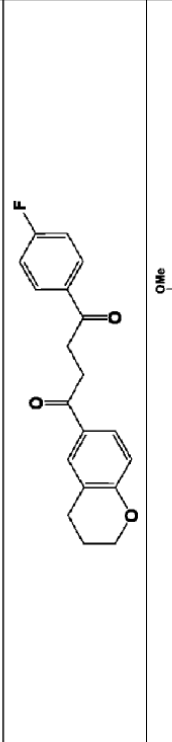
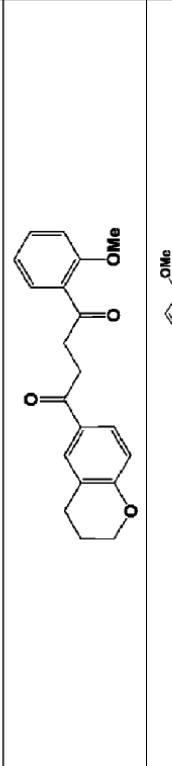
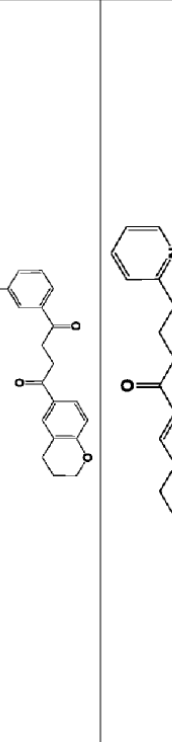
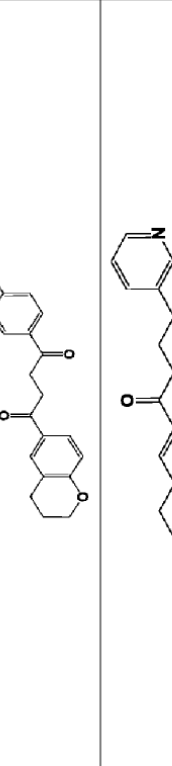
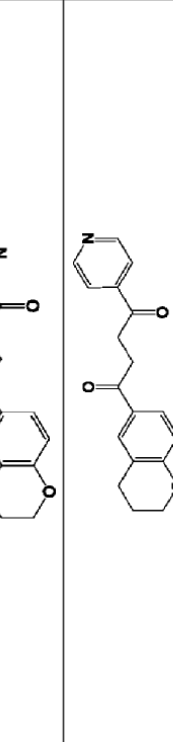
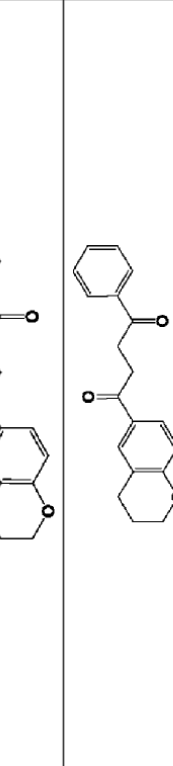
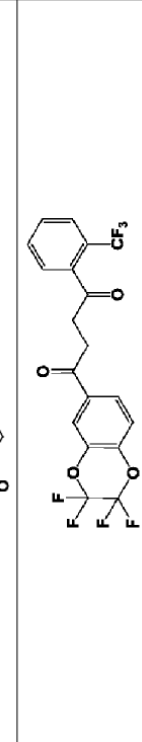
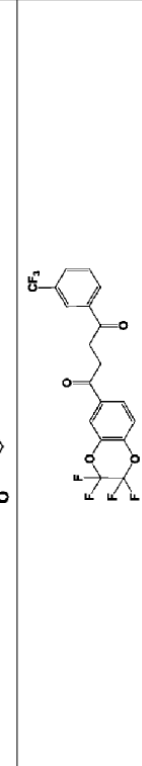


39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

(continuación)

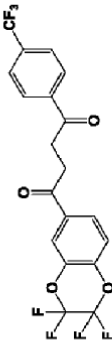
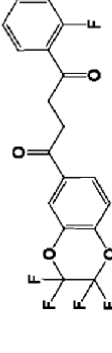
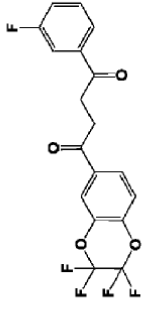
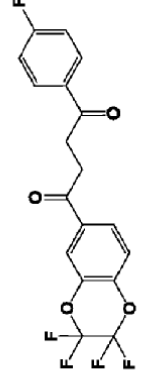
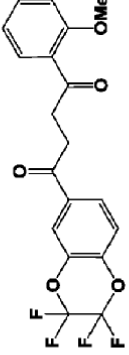
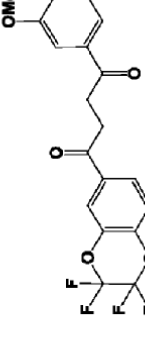
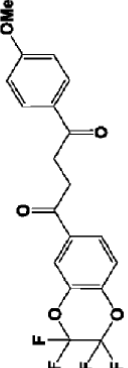
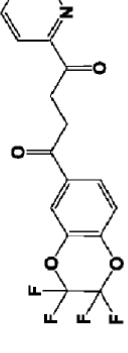
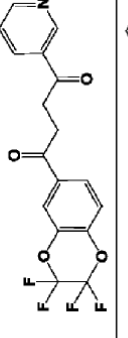
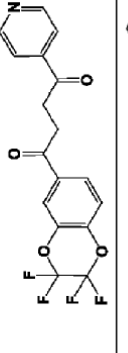
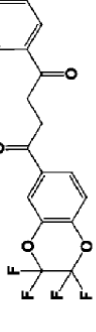
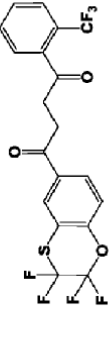
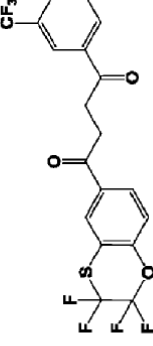
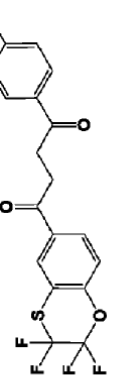
(continuación)

53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

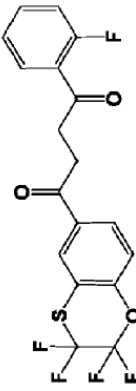
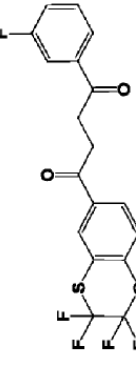
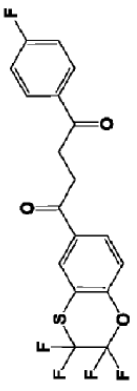
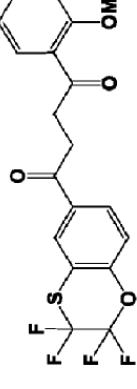
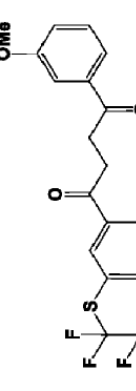
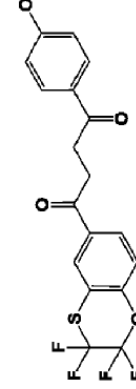
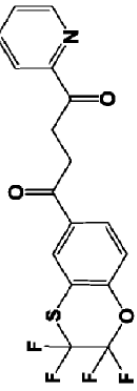
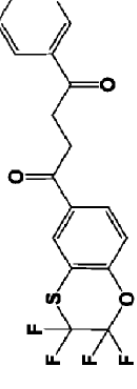
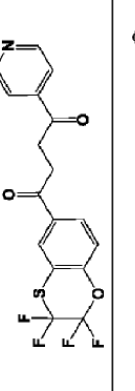
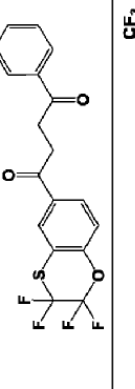
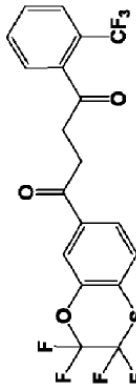
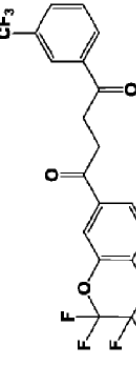
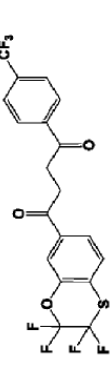
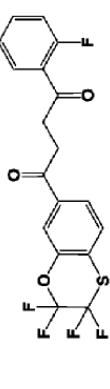
(continuación)

69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

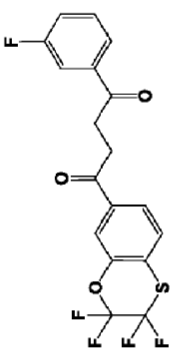
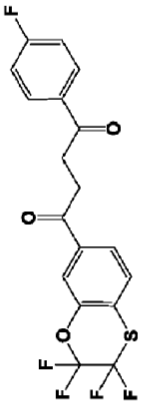
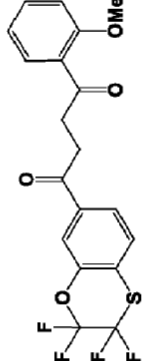
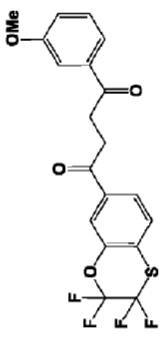
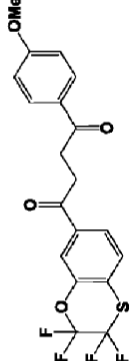
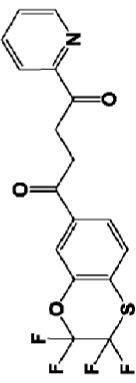
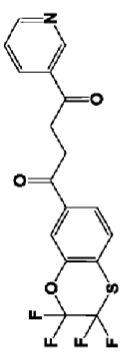
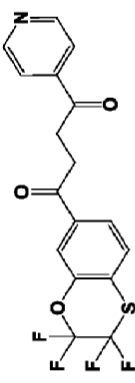
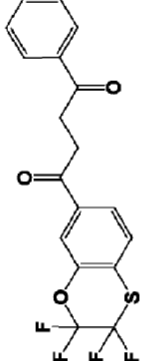
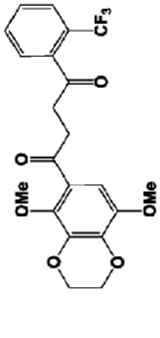
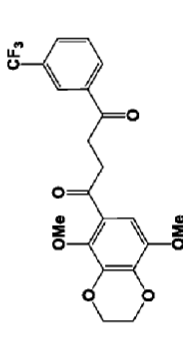
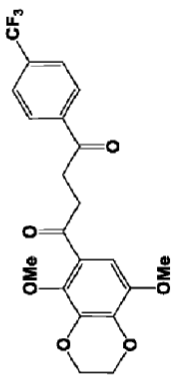
(continuación)

83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

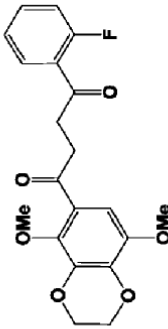
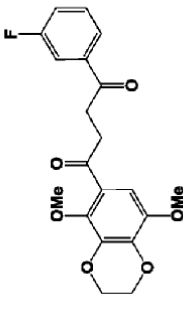
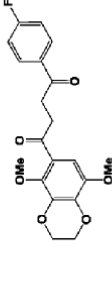
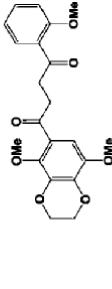
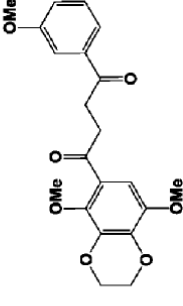
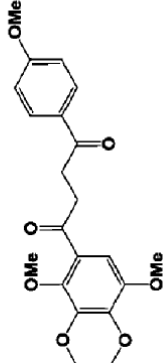
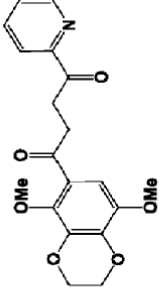
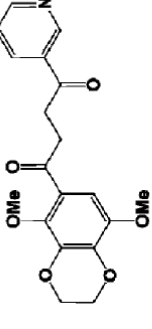
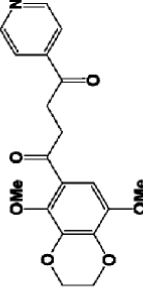
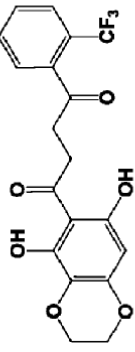
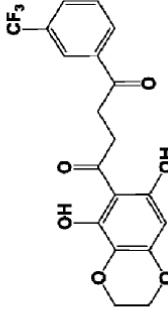
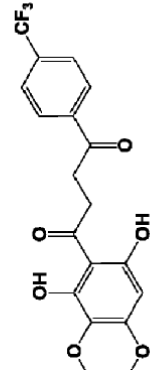
(continuación)

97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

(continuación)

111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

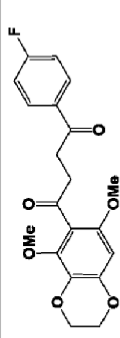
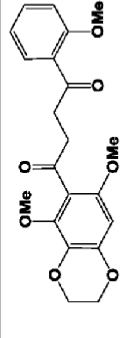
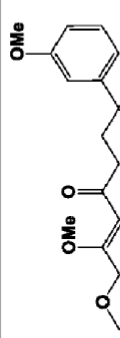
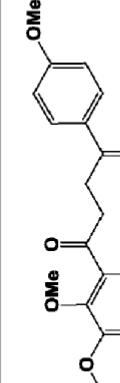
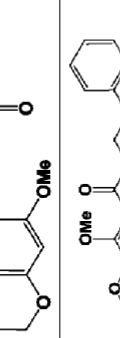
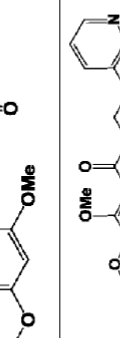
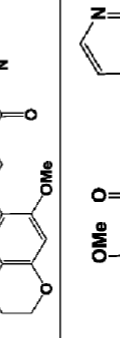
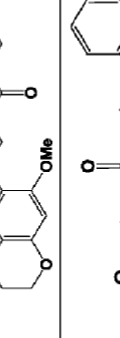
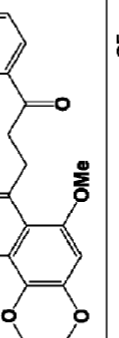
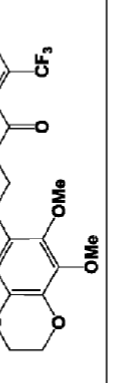
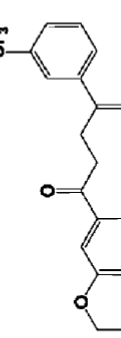
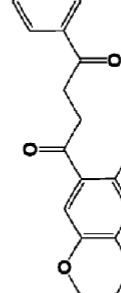
(continuación)

123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

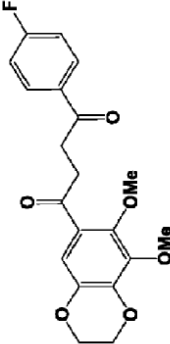
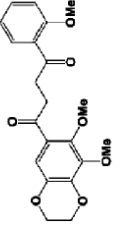
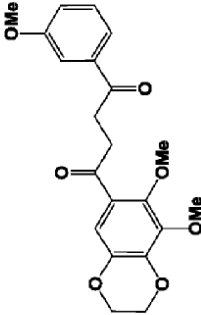
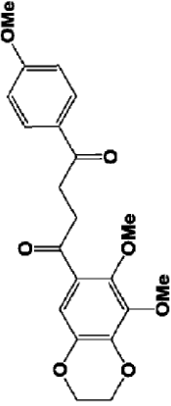
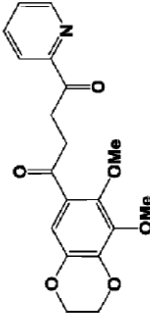
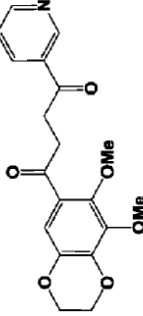
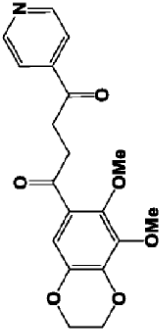
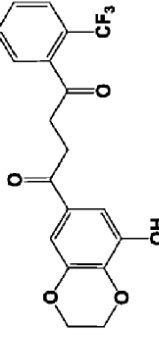
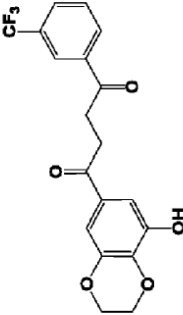
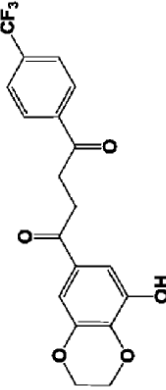
(continuación)

135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

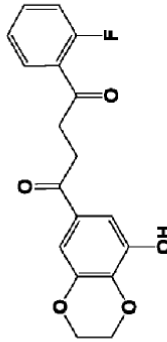
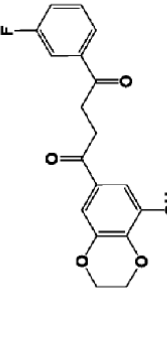
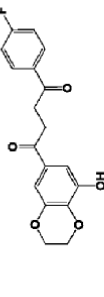
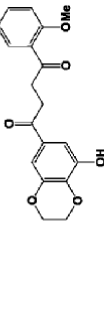
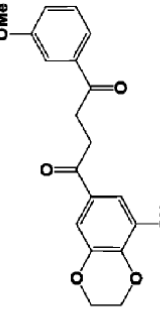
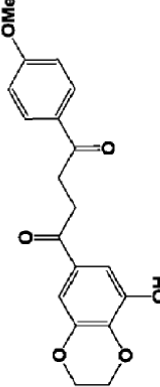
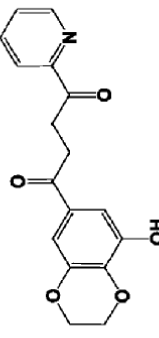
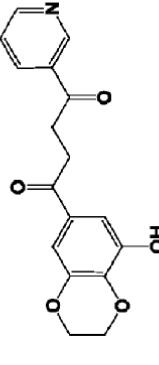
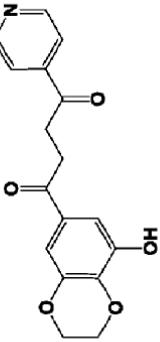
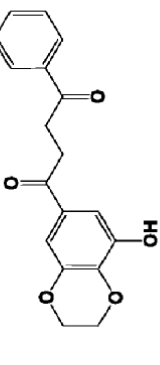
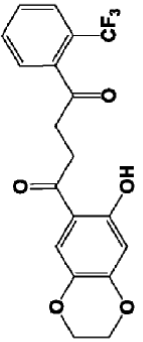
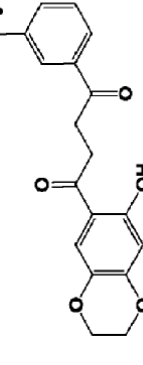
(continuación)

149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

(continuación)

161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

(continuación)

171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

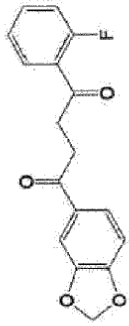
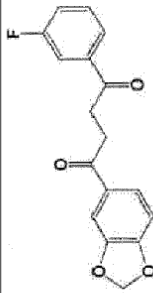
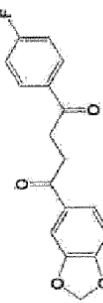
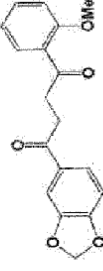
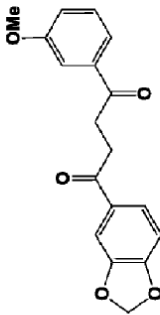
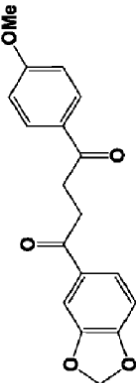
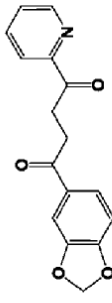
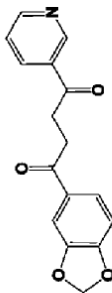
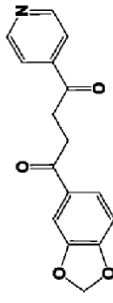
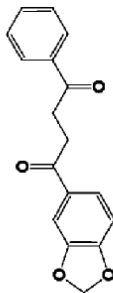
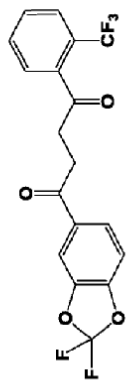
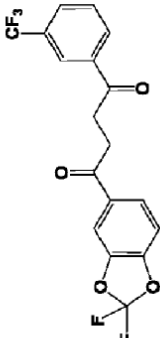
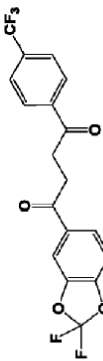
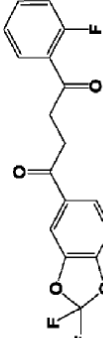
(continuación)

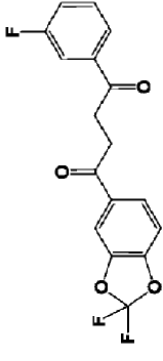
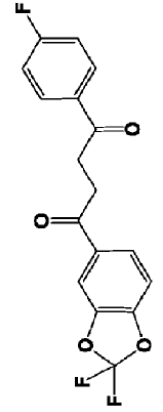
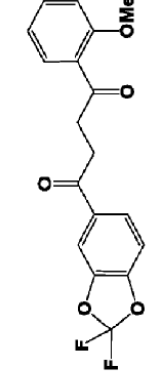
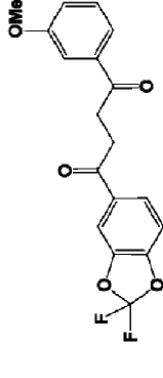
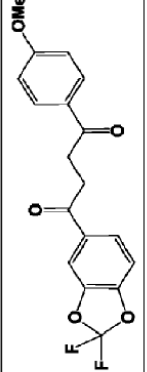
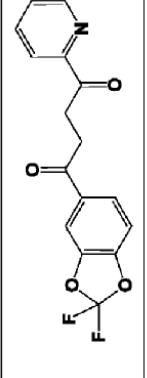
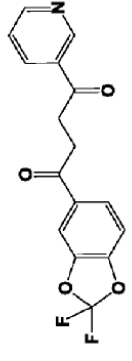
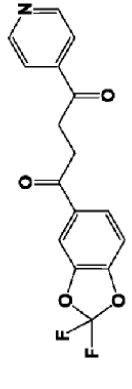
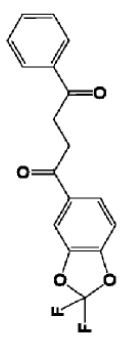
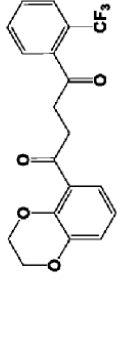
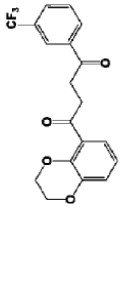
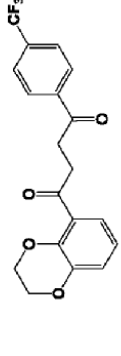
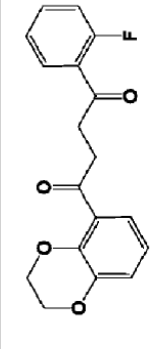
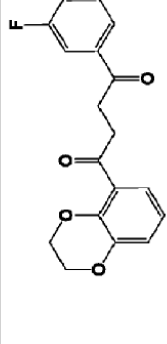
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

(continuación)

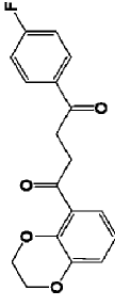
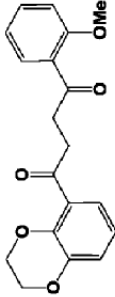
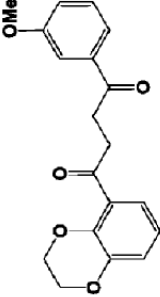
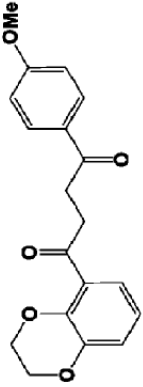
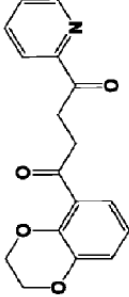
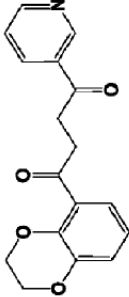
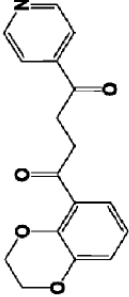
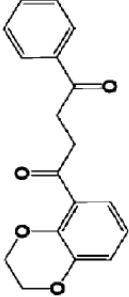
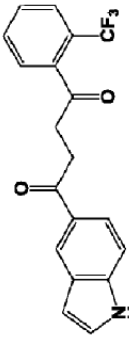
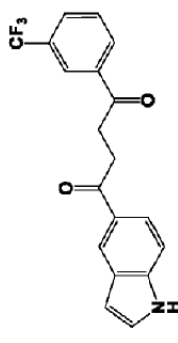
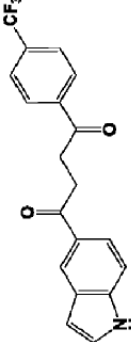
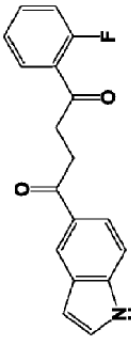
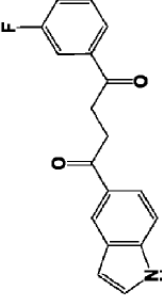
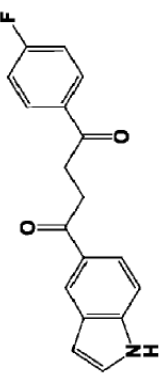
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
210			
211		212	

(continuación)

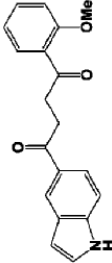
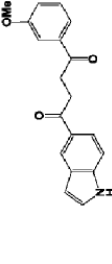
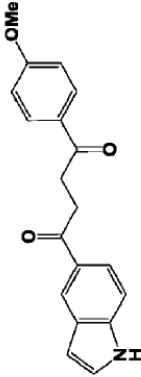
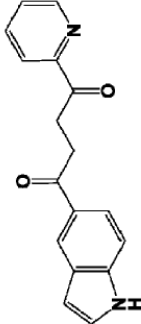
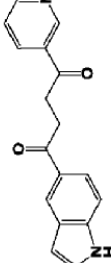
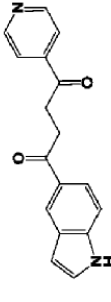
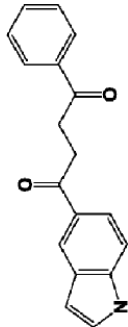
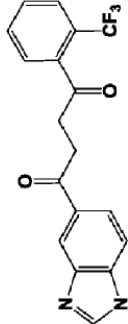
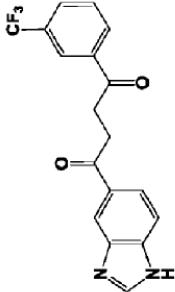
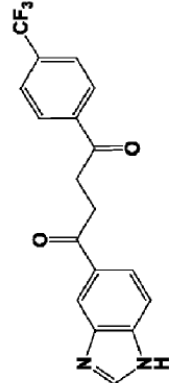
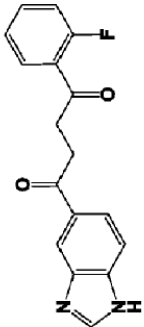
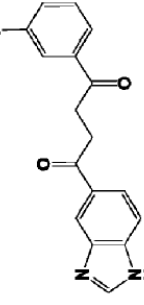
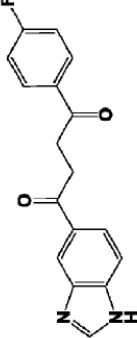
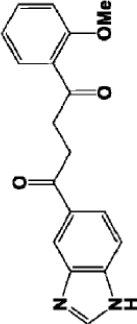
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	

227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

(continuación)

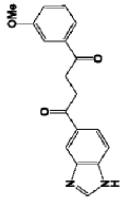
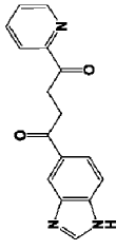
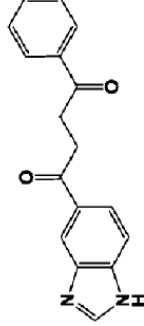
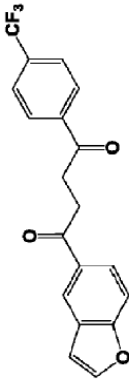
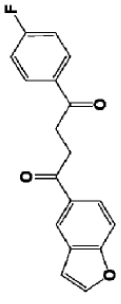
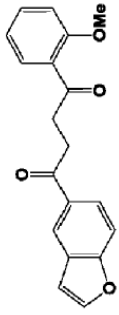
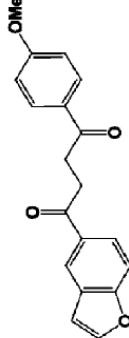
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	

(continuación)

255		256	
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

(continuación)

(continuación)

269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	

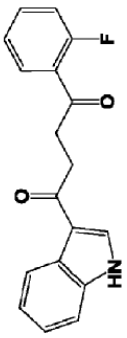
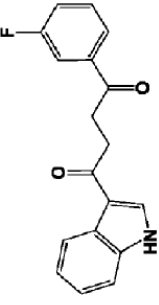
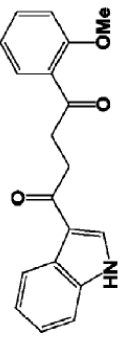
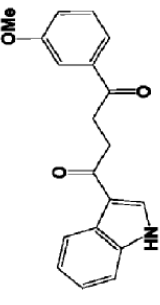
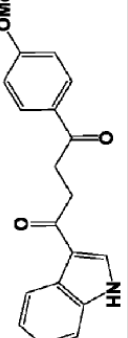
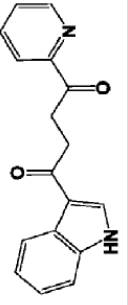
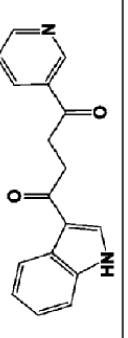
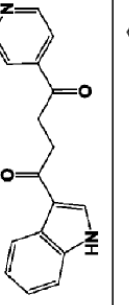
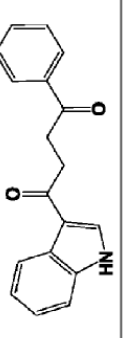
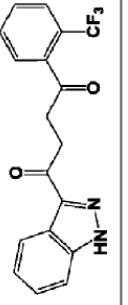
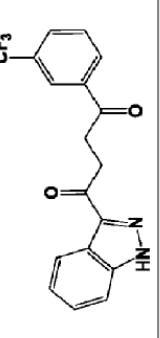
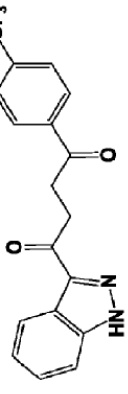
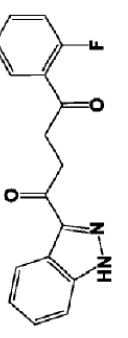
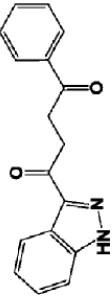
(continuación)

285		286	
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	

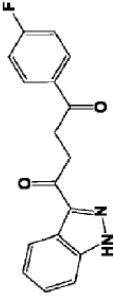
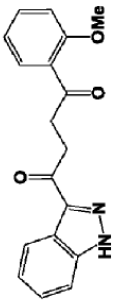
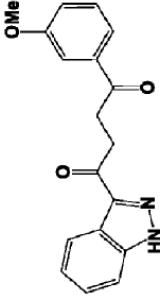
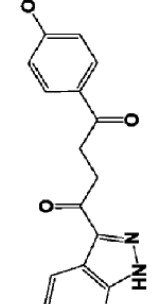
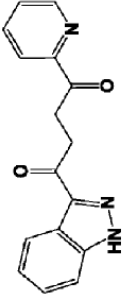
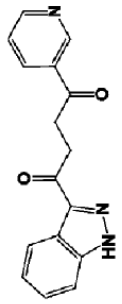
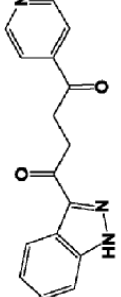
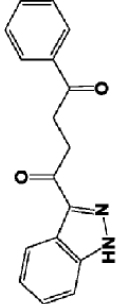
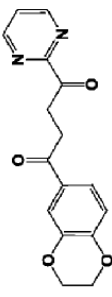
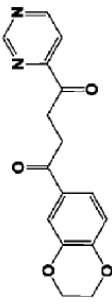
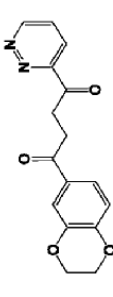
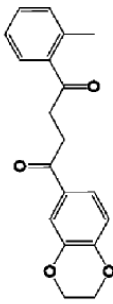
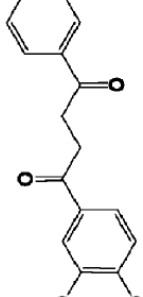
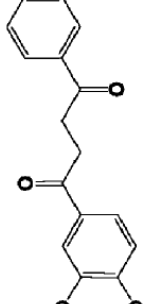
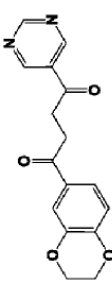
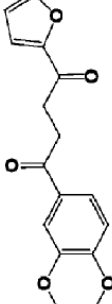
(continuación)

301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	

(continuación)

317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	

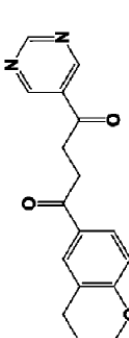
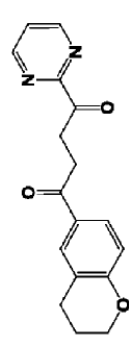
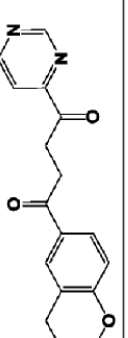
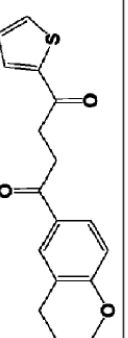
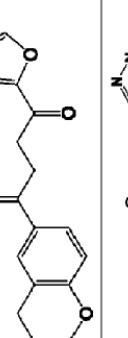
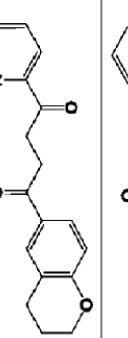
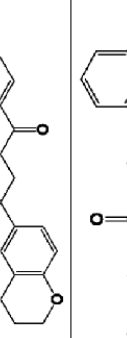
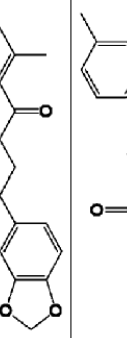
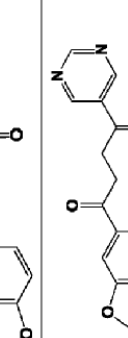
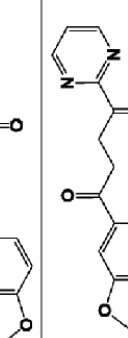
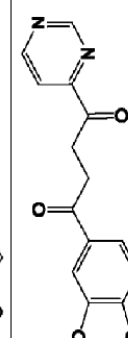
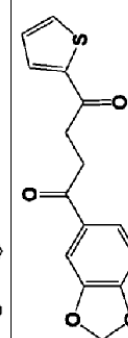
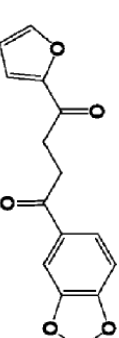
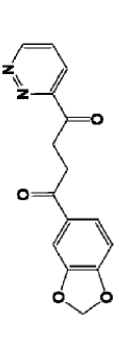


(continuación)

331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	
341		342	
343		344	
345		346	

(continuación)

347		348	
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	
357		358	
359		360	

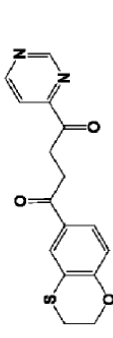
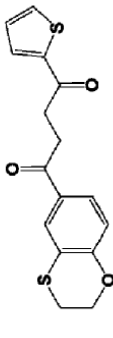
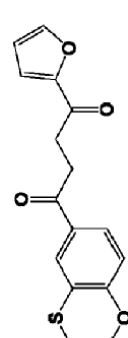
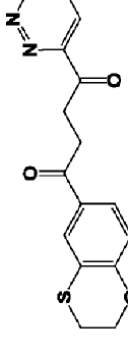
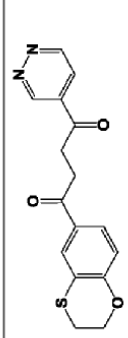
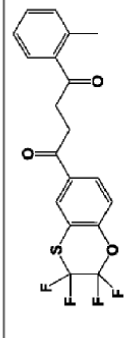
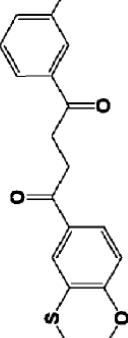
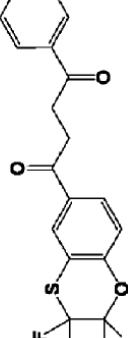
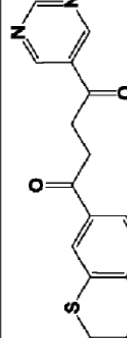
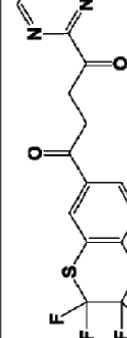
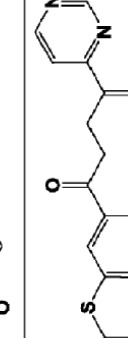
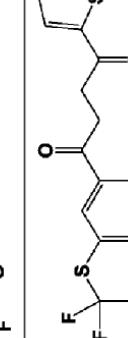
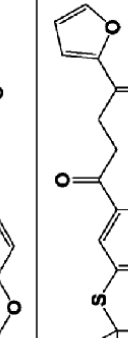
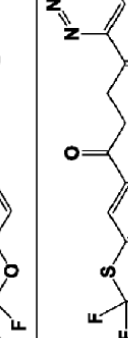
(continuación)

361		362	
363		364	
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	
373		374	
375		376	

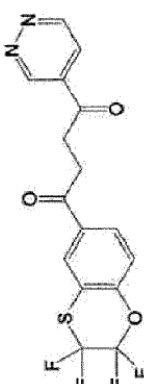
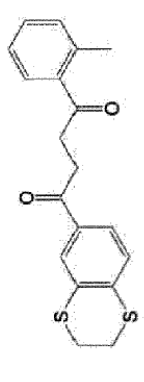
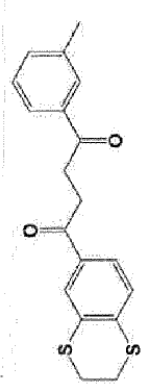
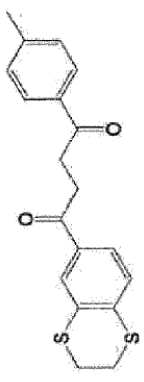
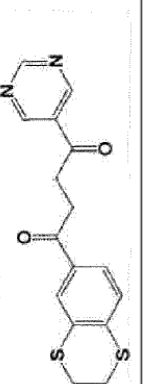
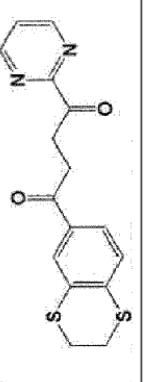
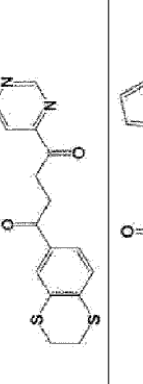
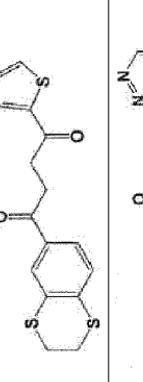
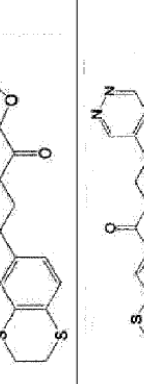
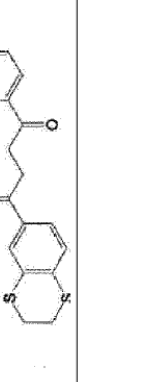
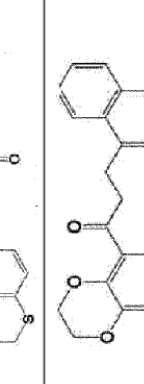
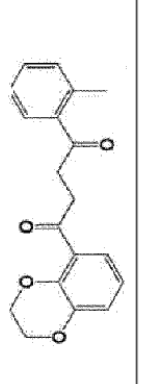
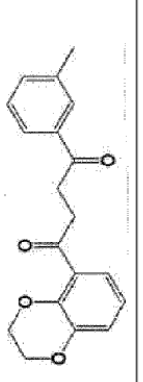
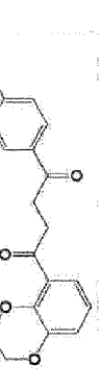
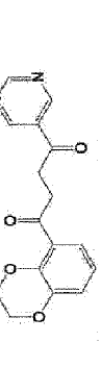
(continuación)

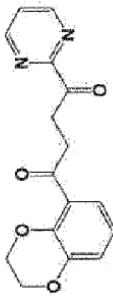
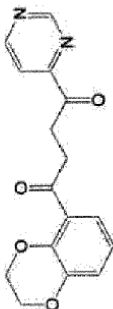
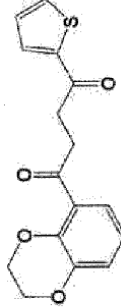
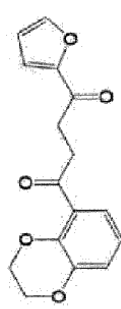
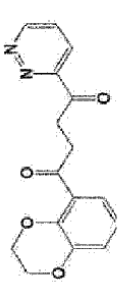
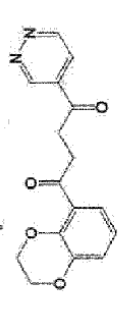
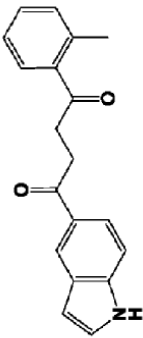
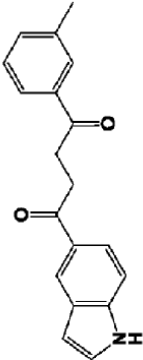
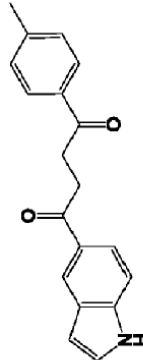
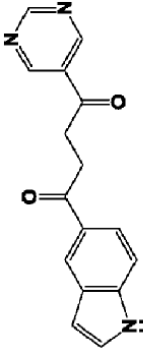
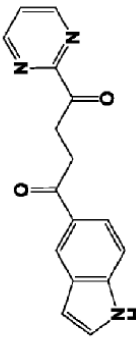
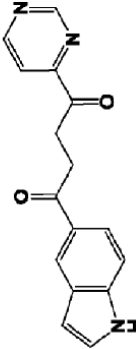
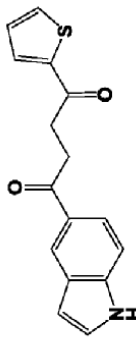
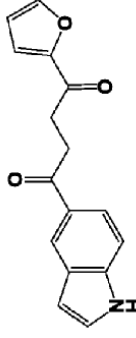
377		378	
379		380	
381		382	
383		384	
385		386	
387		388	
389		390	
391		392	

(continuación)

393		394	
395		396	
397		398	
399		400	
401		402	
403		404	
405		406	

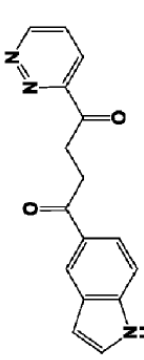
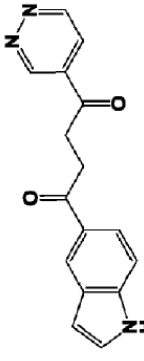
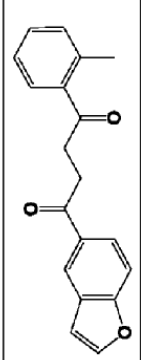
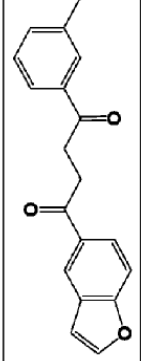
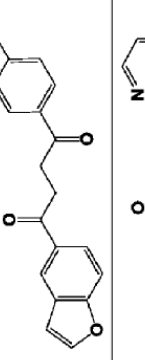
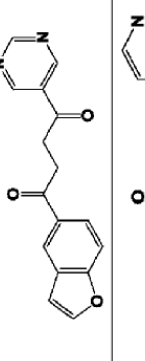
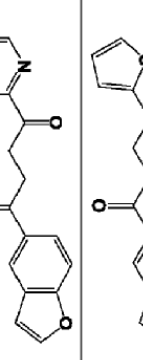
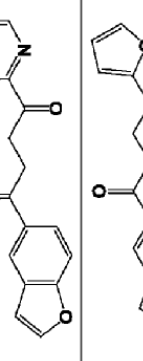
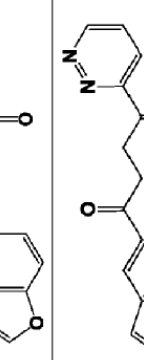
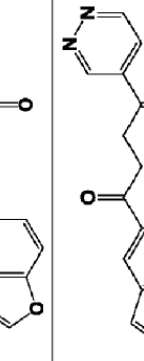
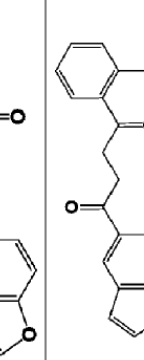
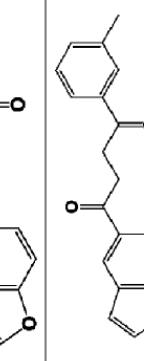
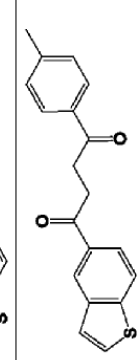
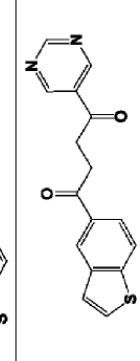


(continuación)

407		408	
409		410	
411		412	
413		414	
415		416	
417			
435		436	
437		438	

439		440	
441		442	
443		444	
445		446	
447		448	
449		450	
451		452	

(continuación)

(continuación)

453		454	
455		456	
457		458	
459		460	
461		462	
463		464	
465		466	
467		468	

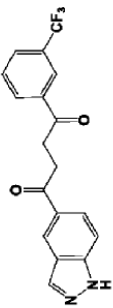
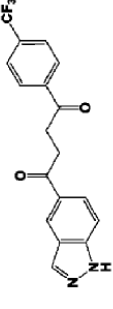
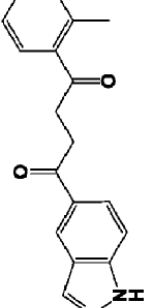
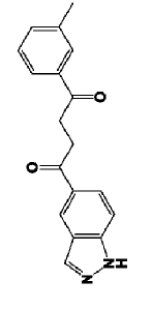
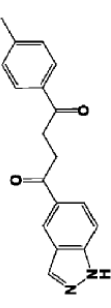
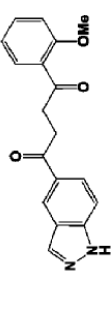
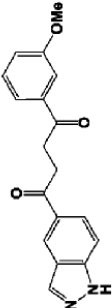
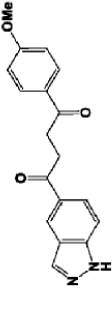
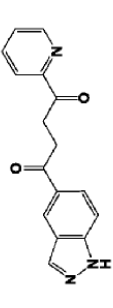
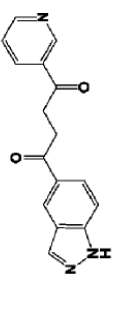
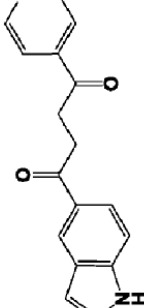
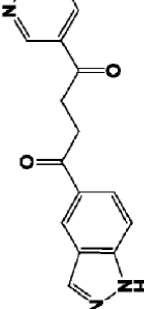
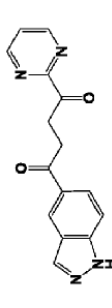
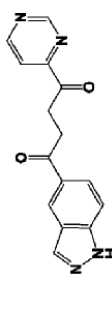
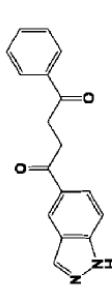
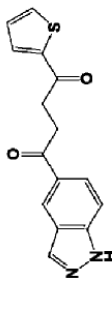
(continuación)

469		470	
471		472	
473		474	
475		476	
477		478	
479		480	
481		482	

(continuación)

483		484	
485		486	
487		488	
489		490	
491		492	
493		494	
495		496	
497		498	

(continuación)

499		500	
501		502	
503		504	
505		506	
507		508	
509		510	
511		512	
513		514	

(continuación)

515		516	
517		518	
519		520	
521		522	
523		524	
525		526	
527		528	
529		530	

(continuación)

531		532	
533		534	
535		536	
537			
568			
569		570	
571		572	
573		574	

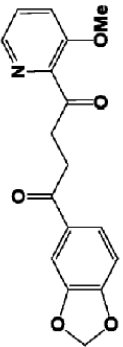
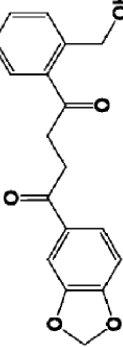
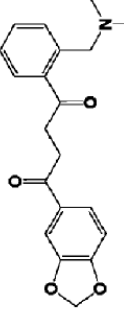
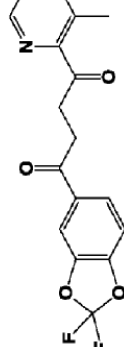
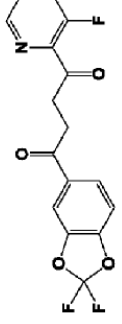
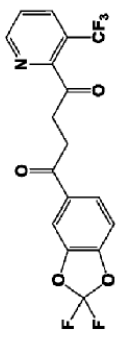
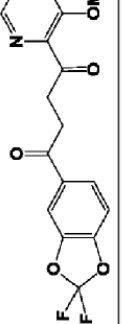
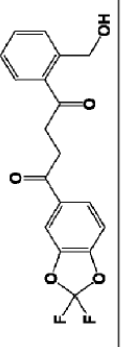
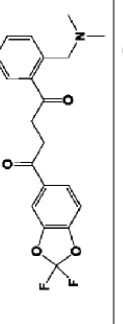
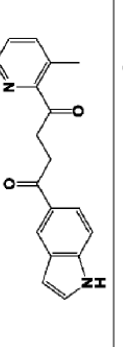
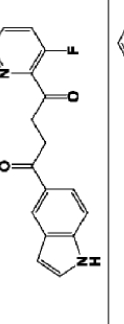
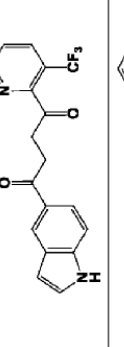
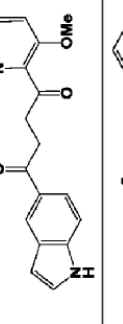
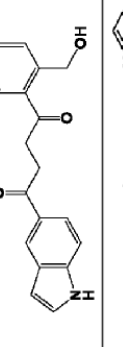
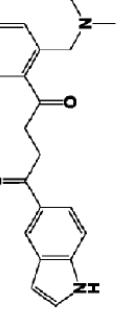
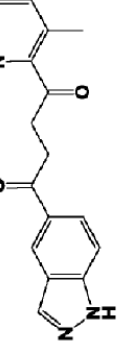
(continuación)

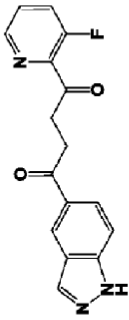
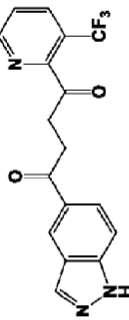
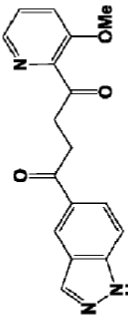
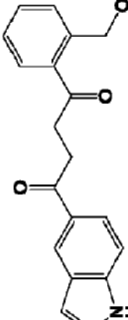
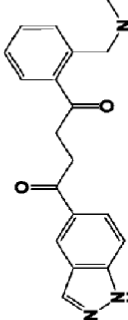
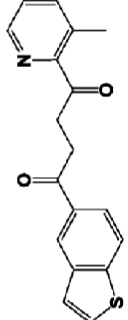
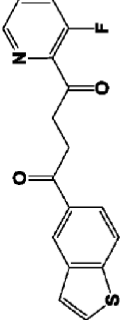
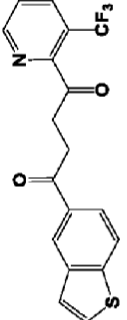
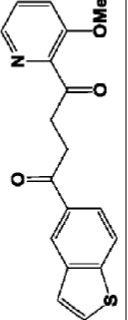
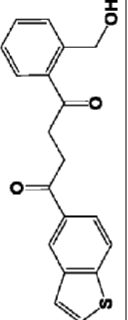
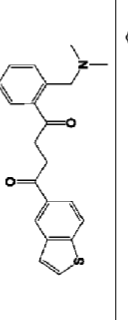
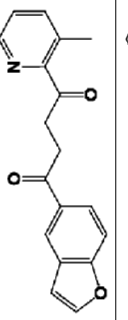
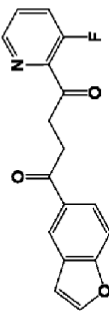
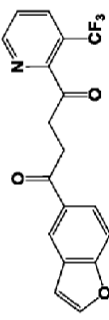
575		576	
577		578	
579		580	
581		582	
583		584	
585		586	
587		588	
589		590	

(continuación)

591		592	
593		594	
595		596	
597		598	
599		600	
601		602	
603		604	
605		606	

(continuación)

607		608	
609		610	
611		612	
613		614	
615		616	
617		618	
619		620	
621		622	

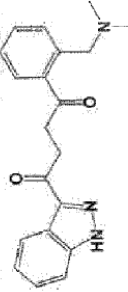
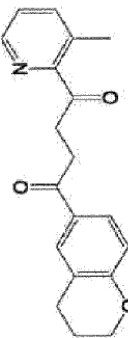
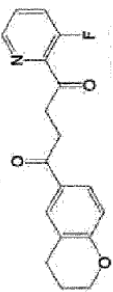
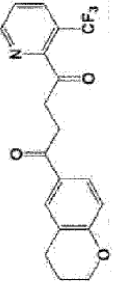
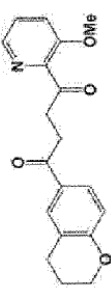
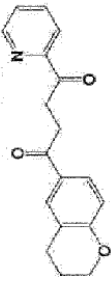
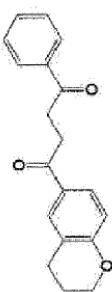

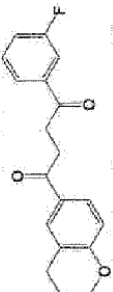
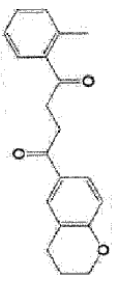
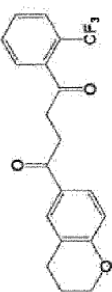
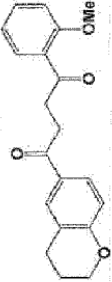
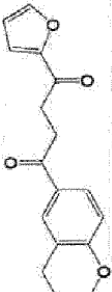
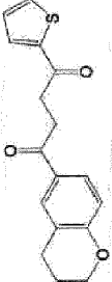
623		624	
625		626	
627		628	
629		630	
631		632	
633		634	
635		636	

(continuación)

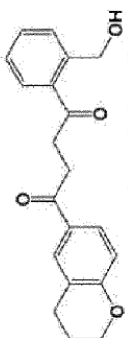

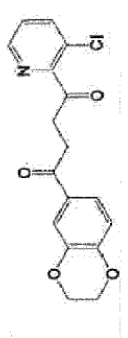
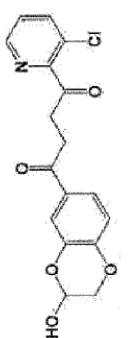
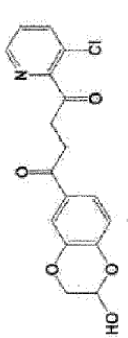
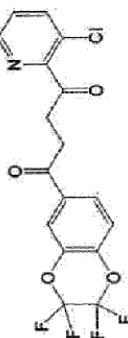
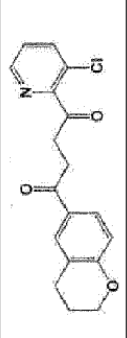
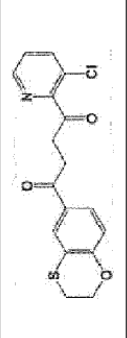
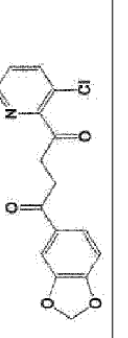
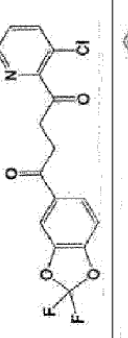
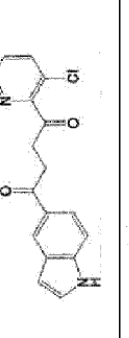
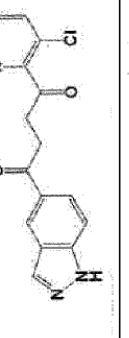
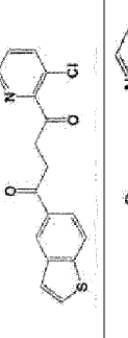
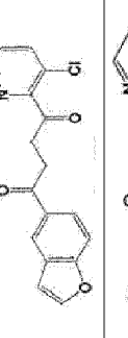


(continuación)

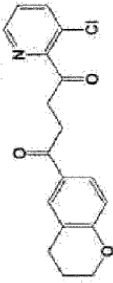
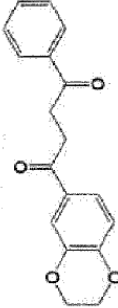
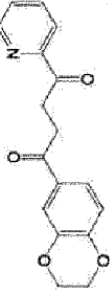
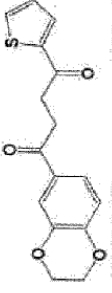
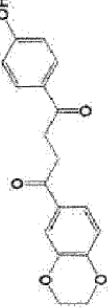
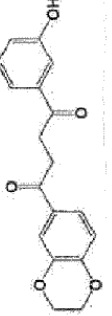
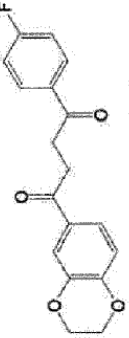
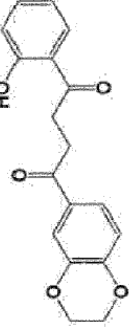
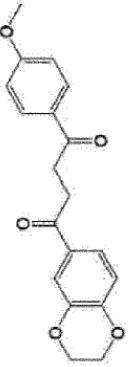
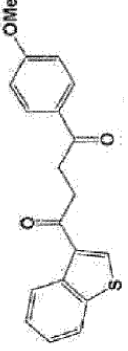
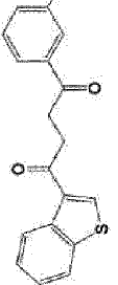
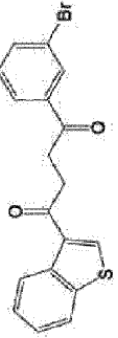
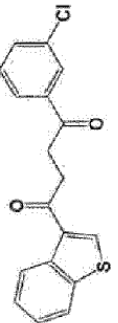
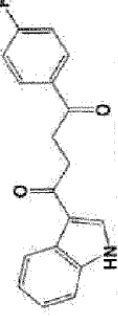
637		638	
639		640	
641		642	
643		644	
645		646	
647		648	
649		650	

(continuación)

651			
		720	
721		722	
723		724	
725		726	
727		728	
729		730	
731		732	

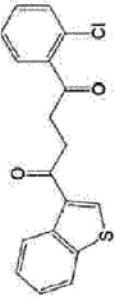
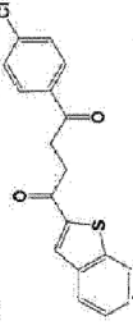
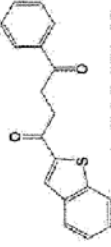
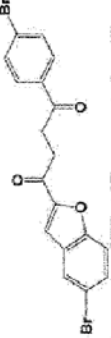
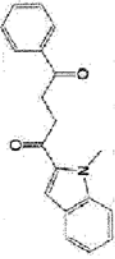
(continuación)

747		748	
767		768	
769		770	
771		772	
773		774	
775		776	
777		778	
779		780	

792			
794			
795		796	
797		798	
799		800	
801		802	
803		804	
805		806	

(continuación)

(continuación)

807		808	
809		810	
811			

Los compuestos proporcionados en este documento pueden prepararse usando métodos conocidos y entendidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, se pueden utilizar métodos sintéticos tales como los descritos en los documentos PCT/US2011/048086 y PCT/US2014/017794.

5 El experto en la materia reconocerá que algunas estructuras descritas en este documento pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden estar representados de manera justa por otras estructuras químicas, incluso cuando cinéticamente, el experto reconoce que dichas estructuras son únicamente una parte muy
10 pequeña de una muestra de dicho compuesto o compuestos. Dichos compuestos se contemplan claramente dentro del alcance de esta divulgación, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros no estén representados en este documento.

Los compuestos proporcionados en este documento pueden comprender varias formas estereoquímicas. Los compuestos también abarcan diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereoisómeros individuales, que surgen como
15 consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se consigue mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique otra cosa, cuando un compuesto desvelado se nombra o representa por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa a todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

20 Como se usa en este documento, "alquilo" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada que contiene solo carbono e hidrógeno, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, sec-pentilo y neo-pentilo. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Los grupos alquilo pueden estar saturados o insaturados (por ejemplo, contener subunidades -C=C- o
25 -C≡C-), en una o varias posiciones. Típicamente, los grupos alquilo comprenderán 1 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, 1 a 6 átomos de carbono, 1 a 4 átomos de carbono, o 1 a 2 átomos de carbono).

30 Como se usa en este documento, "carbociclilo" significa un sistema anular cíclico que contiene solo átomos de carbono en el esqueleto del sistema anular, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los carbociclicos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los carbociclicos pueden tener cualquier grado de saturación, con la condición de que al menos un anillo en el sistema anular no sea aromático. Los grupos carbociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Típicamente, los grupos carbociclilo comprenderán 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, 3 a 6 átomos de carbono.

35 Como se usa en este documento, "alquilo inferior" significa un subconjunto de alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, que es lineal o ramificado. Ejemplos de alquilos inferiores incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Análogamente, los radicales que usan la terminología "inferior" se refieren a radicales que tienen 1 a aproximadamente 3 carbonos en la porción alquilo del radical.

40 Como se usa en este documento, "arilo" significa un sistema anular aromático que contiene un anillo simple (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) con solo átomos de carbono presentes en la cadena principal del anillo. Los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, el arilo es fenilo.

45 Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" significa un grupo mono-, bi-, tri- o policíclico que tiene 5 a 14 átomos en el anillo, alternativamente 5, 6, 9, o 10 átomos en el anillo; que tiene 6, 10, o 14 electrones pi compartidos en una matriz cíclica; en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, y al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, y S. Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen
50 tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, cinolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridina, pirazolo[4,3-b]piridinilo, tetrazolilo, cromano,
55 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina, benzo[d][1,3]dioxol, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxatiina y otros.

60 Como se usa en este documento, "alcoxi" significa un grupo alquil-O- en donde el grupo alquilo es como se describe en este documento. Grupos alcoxi ejemplares incluyen difluorometoxi, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi, *t*-propoxi, n-butoxi, *s*-butoxi, *t*-butoxi, pentoxi, hexoxi y heptoxi, y también los isómeros posicionales lineales o ramificados de los mismos.

65 Como se usa en este documento, los términos "halo", "haluro" o "halógeno" se usan indistintamente y significan un radical átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. En algunas realizaciones, un halo es un cloro, bromo o fluoro. Por ejemplo, un halo puede ser fluoro.

Como se usa en este documento, "haloalquilo" significa un sustituyente hidrocarburo, que es un alquilo, alquenoilo o

alquino lineal o ramificado o cíclico, sustituido con uno o más átomo(s) de cloro, bromo, flúor o yodo. En algunas realizaciones, un haloalquilo es un fluoroalquilo, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por flúor. En algunas realizaciones, los haloalquilos son de 1 a aproximadamente 3 carbonos de longitud (por ejemplo, 1 a aproximadamente 2 carbonos de longitud o 1 carbono de longitud). El término "haloalquilo" significa una variante dirradical de haloalquilo, y tales dirradicales pueden actuar como espaciadores entre radicales, otros átomos, o entre un anillo y otro grupo funcional.

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más átomos de la molécula que no son de hidrógeno. Se entenderá que el término "sustitución" o la expresión "sustituido con" incluyen la condición implícita de que cada sustitución está conforme con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y de que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no se transforma espontáneamente, tal como por redistribución, ciclación, eliminación, etc. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, -(alquilo C₁₋₉) opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃) y -N(alquilo C₁₋₃)₂; -(haloalquilo C₁₋₉); un haluro; un hidroxilo; un carbonilo [tal como -C(O)OR y -C(O)R]; un tiocarbonilo [tal como -C(S)OR, -C(O)SR y -C(S)R]; -(alcoxilo C₁₋₉) opcionalmente sustituido con uno o más de haluro, hidroxilo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃) y -N(alquilo C₁₋₃)₂; -OPO(OH)₂; un fosfonato [como -PO(OH)₂ y -PO(OR')₂]; -OPO(OR')R"; -NRR'; -C(O)NRR'; -C(NR)NR'R"; -C(NR')R"; un ciano; un nitro; un azido; -SH; -S-R; -OSO₂(OR); un sulfonato [tal como -SO₂(OH) y -SO₂(OR)]; -SO₂NR'R"; y -SO₂R; en donde cada aparición de R, R' y R" se seleccionan independientemente de H; -(alquilo C₁₋₉); arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1-3 R"; heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S y opcionalmente sustituido con 1-3 R"; carbociclilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con 1-3 R"; y heterociclilo de 3-8 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S y opcionalmente sustituido con 1-3 R"; en donde cada R" se selecciona independientemente de -(alquilo C₁₋₆), -(haloalquilo C₁₋₆), un haluro (por ejemplo, F), un hidroxilo, -C(O)OR, -C(O)R, -(alcoxilo C₁₋₆), -NRR', -C(O)NRR', y un ciano, en donde cada aparición de R y R' se selecciona independientemente de H y -(alquilo C₁₋₆). En algunas realizaciones, el sustituyente se selecciona de -(alquilo C₁₋₆), -(haloalquilo C₁₋₆), un haluro (por ejemplo, F), un hidroxilo, -C(O)OR, -C(O)R, -(alcoxilo C₁₋₆), -NRR', -C(O)NRR', y un ciano, en donde cada aparición de R y R' se selecciona independientemente de H y -(alquilo C₁₋₆).

Como se usa en este documento, cuando se indica que dos grupos están "vinculados" o "unidos" para formar un "anillo", debe entenderse que se forma un enlace entre los dos grupos y puede implicar el reemplazo de un átomo de hidrógeno en uno o ambos grupos con el enlace, formando así un carbociclilo, heterociclilo, arilo o anillo de heteroarilo. El experto en la materia reconocerá que tales anillos pueden formarse y se forman fácilmente mediante reacciones químicas de rutina. En algunas realizaciones, tales anillos tienen de 3-7 miembros, por ejemplo, 5 o 6 miembros.

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un compuesto como se proporciona en este documento o una sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéutica o dermatológicamente aceptables incluyendo hidratos.

Métodos de uso

Los compuestos y composiciones proporcionados en este documento pueden usarse en métodos cosméticos que mejoran la apariencia estética de la piel. Por ejemplo, los compuestos y composiciones proporcionados en este documento pueden usarse en métodos cosméticos para alterar la apariencia estética de piel asociada o afectada por, líneas finas y/o arrugas de la piel causadas por, por ejemplo, senescencia celular, daño ambiental o dermatoheliosis. La divulgación también se refiere a métodos cosméticos para estimular la renovación celular de la piel, aumentar la regeneración celular o tisular, promover la proliferación de fibroblastos y sintetizar elastina, colágeno, proteoglicanos y/o nuevo tejido conectivo, reduciendo o mejorando así la aparición de arrugas. Dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y/o Ii o una sal dermatológicamente aceptable del mismo.

Los compuestos y composiciones proporcionados en este documento pueden ser útiles para mejorar el aspecto estético de la piel. Tales mejoras pueden incluir, pero sin limitación, todas las manifestaciones externas visibles y táctiles perceptibles así como cualquier otro efecto macro o micro debido al envejecimiento y daño de la piel. Tales manifestaciones y efectos pueden ser inducidos o causados por factores intrínsecos y/o factores extrínsecos, por ejemplo, envejecimiento cronológico, daño ambiental, clima, exposición solar (UV), fumar, drogas, consumo de alcohol, descompensación horaria, trabajo nocturno, cambios en el ritmo circadiano, embarazo, menopausia, factores genéticos, factores nutricionales y/o deficiencias, deshidratación, estrés, alergias (por ejemplo, a plantas, animales, medicamentos, y otras sustancias), exposición a productos químicos industriales y/o domésticos, calefacción y refrigeración interior, diversos trastornos y enfermedades tales como arteriosclerosis, diabetes, cardiopatía, enfermedad hepática, y obesidad, adelgazamiento de la capa externa de la piel, disminuciones en el número de células que contienen pigmento, aumentos en el tamaño de las células que contienen pigmento, cambios en el tejido conectivo y reducción en la fuerza y elasticidad de la piel.

La apariencia estética de la piel se puede mejorar, por ejemplo, al mejorar la apariencia de la piel asociada o afectada por una o más arrugas, piel seca, piel sensible; arrugas y flacidez; acné; vitiligo (afección de la piel en la que hay una pérdida de color marrón (pigmento) en áreas de la piel); líneas finas, piel marchita, adelgazamiento de la dermis,

- degradación de fibras de colágeno, piel flácida, piel adelgazada y piel expuesta a radiación ultravioleta. En algunas realizaciones, un compuesto o composición puede mejorar la apariencia estética de la piel al disminuir la aparición de líneas finas en la piel; crear una apariencia más juvenil de la piel; disminuir bolsas y/o anillos alrededor de los ojos; aumentar o restaurar la elasticidad, resistencia y/o flexibilidad de la piel; aumentar el espesor aparente, elasticidad, flexibilidad, resplandor, brillo, y gordura de la piel; mejorar la finura de la textura de la piel; mejorar la apariencia de arrugas, piel estriada, seca, escamosa, envejecida y/o fotodañada; tratar o prevenir piel fotodañada; reducir los signos de envejecimiento de la piel; reducir la aparición de hiperpigmentación; tratar o prevenir hiperpigmentación; tratar o prevenir deposición de pigmento en la piel (por ejemplo, causada por exposición a rayos UV); reducir la aparición de decoloraciones de la piel; y blanquear, aclarar, y/o blanquear la piel.
- Además, un compuesto o composición puede mejorar la apariencia estética de la piel al promover la proliferación y/o movilidad de los queratinocitos de la piel y/o los fibroblastos de la dermis; mejorar la actividad de reparación de células epidérmicas; aumentar la proliferación de fibroblastos, proliferación de queratinocitos y/o expresión de colágeno; reducir la actividad de colagenasa; tratar o prevenir un trastorno de curación de heridas; aumentar el grosor de la epidermis; e inhibir la producción de melanina.
- En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por el envejecimiento de la piel, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y/o li.
- En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por daño ambiental a la piel, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y/o li.
- En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por una o más arrugas, piel seca, piel sensible y síntomas dermatológicos causados por regulación homeostática ineficaz de piel sana, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y/o li.
- En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por, o tratar o prevenir, una afección/trastorno de la piel (por ejemplo, una afección/trastorno de la piel acompañado de pérdida de elasticidad de la piel), comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y/o li.
- En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por arrugas, flacidez y/o pérdida de elasticidad de la piel, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y/o li.
- En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por, o tratar o prevenir, acné, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y/o li. En algunas realizaciones, el acné puede seleccionarse de uno o más de acné simple, acné comedónico, acné papulopustular, acné papulocomedónico, acné noduloquístico, acné conglobata, acné queloide de la nuca, acné miliar recurrente, acné necrótico, acné neonatal, acné ocupacional, acné rosácea, acné senil, acné solar o acné relacionado con medicamentos.
- En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por deterioro de la viscoelasticidad de la piel, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y/o li.
- En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para disminuir la aparición de líneas finas y/o arrugas en la piel, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y/o li.
- En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para crear una apariencia más juvenil de la piel, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y/o li.
- En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para disminuir la apariencia de bolsas y/o anillos alrededor de los ojos, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y/o li.
- En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para reducir la aparición de hiperpigmentación, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, le, lf, lg, lh, y/o li.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para aumentar o restaurar la elasticidad, resistencia y/o flexibilidad de la piel, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

5 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para mejorar o aumentar uno o más del grosor, elasticidad, flexibilidad, resplandor, brillo, y gordura de la piel, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

10 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para mejorar la finura de la textura de la piel, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

15 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para mejorar la apariencia de piel arrugada, estriada, seca, escamosa, envejecida o fotodañada, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

20 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por decoloraciones de la piel, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para blanquear, aclarar y/o blanquear la piel, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

25 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por, o tratar o prevenir, hiperpigmentación, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

30 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por, o tratar o prevenir, piel fotodañada, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

35 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para tratar o prevenir la deposición de pigmento en la piel causada por la exposición a los rayos UV, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

40 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para tratar o prevenir el vitíligo (afección de la piel en la que hay una pérdida de color marrón (pigmento) de áreas de la piel), comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

45 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para tratar o prevenir un trastorno de curación de heridas en un mamífero, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

50 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para promover la proliferación y/o movilidad de queratinocitos de la piel y/o fibroblastos de dermis (por ejemplo, para aumentar la regeneración de la piel), comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para mejorar la actividad de reparación de células epidérmicas, por ejemplo, en un humano, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

55 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para aumentar la proliferación de fibroblastos, proliferación de queratinocitos, y/o expresión de colágeno, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

60 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para reducir la actividad de colagenasa, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

65 En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para aumentar o mejorar el grosor de la epidermis, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

En una realización, la presente divulgación proporciona un método cosmético para inhibir la producción de melanina, comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, y/o Ii.

- 5 Los diversos efectos sobre la piel (por ejemplo, afecciones/trastornos de la piel) descritos anteriormente pueden ser causados o estar asociados con diversas influencias internas y externas.
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con envejecimiento.
- 10 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con factores ambientales.
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con factores genéticos.
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con factores nutricionales y/o deficiencias.
- 15 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con enfermedades de los vasos sanguíneos tales como arteriosclerosis.
- 20 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con deshidratación.
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con diabetes.
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con una enfermedad cardíaca.
- 25 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con una enfermedad hepática.
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con obesidad.
- 30 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con estrés.
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con alergias a plantas y otras sustancias.
- 35 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con el clima.
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada por la ropa.
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada por la exposición a productos químicos industriales y domésticos.
- 40 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con calentamiento/enfriamiento de interiores.
- 45 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada o asociada con luz solar (exposición a los rayos UV).
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está causada por una reacción a un medicamento (por ejemplo, una reacción adversa).
- 50 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está relacionada con el adelgazamiento de la capa externa de la piel (epidermis).
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está relacionada con una disminución en el número de células que contienen pigmento (melanocitos).
- 55 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está relacionada con un aumento en el tamaño de las células que contienen pigmento (melanocitos).
- 60 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está relacionada con manchas pigmentadas agrandadas (llamadas manchas de la edad, manchas hepáticas, o lentigos).
- En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está relacionada con un cambio en el tejido conectivo.
- 65 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está relacionada con una reducción de la fuerza y elasticidad de la piel (elastosis).

En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está relacionada con vasos sanguíneos de la dermis que se vuelven más frágiles.

5 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está relacionada con una reducción en la producción de aceite (por ejemplo, una reducción en la producción de aceite de las glándulas sebáceas).

En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está relacionada con un adelgazamiento de la capa de grasa subcutánea.

10 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está relacionada con una reducción en la producción de sudor por las glándulas sudoríparas.

15 En algunas realizaciones, la afección/trastorno de la piel está relacionada con un crecimiento tal como marcas cutáneas y/o verrugas.

20 El término "sujeto", como se usa en este documento, se refiere a un ser humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, cardo, una cabra, un primate no humano, o un pájaro, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado. En algunas realizaciones, un sujeto es un ser humano.

25 El término "mamífero" se usa en su sentido biológico habitual. Por tanto, incluye específicamente seres humanos, vacas, caballos, monos, perros, gatos, ratón, rata, una vaca, ovejas, cerdo, cabra, y primates no humanos, pero también incluye muchas otras especies.

30 La expresión una "cantidad eficaz" se usa para indicar una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad cosméticamente eficaz" dependiendo del uso pretendido del compuesto o composición al que se refiere. Una cantidad eficaz como se usa en este documento significa una cantidad de un compuesto o composición suficiente para lograr un resultado deseable en respuesta a una o más afecciones/trastornos de la piel, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves. La cantidad eficaz del compuesto o composición variará con la afección particular a tratar, la edad y condición física del usuario final, la gravedad de la afección que se trata/previene, la duración del tratamiento, la naturaleza de otros tratamientos, el compuesto específico o producto/composición empleado, el vehículo particular utilizado, y factores similares. "Cantidad eficaz" también pretende incluir uno o más de los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y/o Ii o una sal dermatológicamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes que tienen un efecto cosmético o dermofarmacéutico previsto. La combinación de compuestos puede ser una combinación sinérgica. Sinergia, tal como se ha descrito, por ejemplo, por Chou y Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), 22, 27-55, ocurre cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como agente único. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos.

40 "Tratar", "tratamiento" o "tratando", como se usa en este documento significa revertir, aliviar (por ejemplo, reducir o eliminar) uno o más síntomas de, inhibir el progreso de y/o retrasar, parcial o completamente, una enfermedad o trastorno de la piel incluyendo, por ejemplo, las afecciones/trastornos de la piel descritos en este documento.

45 La expresión "afección/trastorno de la piel" incluye, aunque no de forma limitativa, uno o más de envejecimiento de piel, piel expuesta a la luz solar excesiva (por ejemplo piel dañada o fotoenvejecida), manchas de la edad, arrugas no deseadas, líneas finas, grietas, golpes, poros grandes (por ejemplo, asociados con estructuras anexas tales como conductos de glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, o folículos pilosos), irregularidad o aspereza de la piel, pérdida de elasticidad de la piel (por ejemplo, pérdida de activación de elastina funcional de la piel), flacidez (incluyendo hinchazón en el área de los ojos y las papadas), pérdida de firmeza de la piel, pérdida de tirantez de la piel, pérdida de retroceso de la piel por deformación, decoloración (incluyendo (negro) debajo de los círculos oculares), manchado, palidez, hiperpigmentación tal como manchas de edad y pecas, manchas, piel estresada, piel áspera, piel seca, celulitis, piel irritada, cicatrices, labios caídos, acné, queratosis, diferenciación anormal, hiperqueratinización, elastosis, descomposición de colágeno, y otros cambios histológicos en el estrato córneo, dermis, epidermis, el sistema vascular de la piel (por ejemplo, telangiectasias o vasos de araña) y los tejidos subyacentes, especialmente aquellos próximos a la piel.

50 El término "herida", como se usa en este documento, se refiere en general a lesiones en la piel y el tejido subcutáneo iniciadas en cualquiera de una variedad de formas (por ejemplo, úlceras por presión por reposo prolongado en cama, heridas inducidas por trauma, heridas recibidas durante o después de un procedimiento quirúrgico y similares) y con características variables. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, contusiones, raspaduras, heridas por quemadura, heridas por quemaduras solares, heridas incisionales, heridas escisionales, heridas quirúrgicas, fascitis necrotizante, úlceras, úlceras por estasis venosa, úlceras diabéticas, úlceras de decúbito, úlceras aftosas, úlceras por presión, cicatrices, alopecia areata, dermatitis, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis atópica, dermatitis de berloque, dermatitis del pañal, dermatitis dishidrótica, psoriasis, eczema, eritema, verrugas, verrugas anales, angioma,

angioma de cereza, pie de atleta, lunares atípicos, carcinoma de células basales, púrpura de Bateman, pénfigo ampolloso, cándida, condrodermatitis helicis, nevo de Clark, herpes labial, condilomas, quistes, enfermedad de Darier, dermatofibroma, lupus eritematoso discoide, eccema numular, eczema atópico, eczema dishidrótico, eczema de manos, eritema nodular multiforme, afección de Fordyce, Foliculitis Keloidalis Nuchae, foliculitis, granuloma anular, enfermedad de Grover, sarpullido, herpes simple, herpes zoster (culebrilla), hidradenitis supurativa, urticaria, hiperhidrosis, ictiosis, impétigo, Keratosis Pilaris, queloides, queratoacantoma, liquen plano, liquen plano de tipo queratosis, liquen simple crónico, liquen escleroso, papulosis linfomatoide, lupus de la piel, enfermedad de Lyme, liquen estriado, quistes mixoides, Micosis fungoides, molusco contagioso, lunares, hongo de uñas, Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum, dermatitis numular, onicosquiza, onicomiosis, pitiriasis liquenoidea, pitiriasis rosada, pitiriasis Rubra Pilaris, verrugas plantares, hiedra venenosa, roble venenoso, pomfólix, Pseudofolliculitis Barbae, Prurito Ani y Pitiriasis Alba.

Evaluación de actividad biológica

La actividad biológica de los compuestos y composiciones descritos en este documento se puede probar usando cualquier prueba *in vivo* o *in vitro*. Por ejemplo, los compuestos y composiciones pueden evaluarse usando ensayos *in vitro* o *en vivo*, evaluaciones subjetivas de pacientes y ensayos mecánicos utilizados para medir y evaluar parámetros físicos de la piel. Se pueden usar varios factores para determinar la eficacia de un compuesto o composición proporcionada en este documento. Tales factores incluyen cambios en la profundidad de las arrugas, cambios en la frecuencia de arrugas, cambios en la frecuencia del acné, elasticidad y firmeza de la piel, y cumplimiento y satisfacción del sujeto.

Las propiedades mecánicas de la piel cambian no solo con el envejecimiento sino también con la exposición a diversos factores ambientales tales como radiación UV y la contaminación del aire. Esta exposición puede conducir a disminuciones en la síntesis de colágeno, así como a daños debido a procesos como la glicación o el estrés oxidativo. Los fibroblastos son los principales tipos de células presentes en la dermis, que son capaces de producir fibras de colágeno, el componente principal de la matriz extracelular (ECM) del tejido conectivo dérmico. También se cree que los fibroblastos están conectados con la red de colágeno y proporcionan soporte dérmico para la epidermis y dan lugar a propiedades elásticas de un tejido.

Se puede determinar un cambio en las propiedades elásticas de las células utilizando microscopía de fuerza atómica para calcular el módulo de Young relativo (un parámetro que describe las propiedades elásticas de las células). Este método se describe en, por ejemplo, International Journal of Peptide Research and Therapeutics (2014), 20(1), 77-85. Otro método ejemplar utiliza la termografía infrarroja en combinación con un sistema de deformación mecánica para medir la elasticidad y firmeza de la piel (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2013/0079643). La elasticidad de la piel también se puede medir con un Cutometer® (Courage + Khazaka electronic GmbH, Alemania) presionando ligeramente una sonda de prueba en la piel, lo que produce un vacío temporal. La piel se levanta, estira y luego libera. Estas desviaciones pueden registrarse y evaluarse ópticamente como se demuestra en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0054578 (véase, por ejemplo, el Ejemplo 13). Los métodos para determinar los efectos hidratantes de la piel se muestran en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2013/0171274 (véase, por ejemplo, el Ejemplo 5).

Los efectos del fotoenvejecimiento en la piel se pueden determinar evaluando la fotodimerización inducida por luz ultravioleta (UV) de timina, la expresión de la citocina proinflamatoria interleucina (IL)1- α , las propiedades de eliminación de radicales libres de la piel mediante la cuantificación del biomarcador del estrés oxidativo malondialdehído (MDA), así como la actividad antiglicación (la glicación reduce la capacidad de regeneración de la fibra de colágeno, que conduce a las arrugas de la piel). Se muestran ejemplos de ensayos relacionadas en, por ejemplo, Clinical, cosmetic and investigational dermatology (2013), 7, 1-9. La expresión de las metaloproteinasas de la matriz proinflamatoria (MMP), la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la señalización de NF- κ B (todos los indicadores de fotoenvejecimiento inducido por UVB) pueden determinarse mediante los métodos descritos en, por ejemplo, PLoS One (2013), 8(9), e73877. Se pueden encontrar otros ejemplos no limitantes de tales ensayos en American Journal of Chinese Medicine (2010), Journal of Dermatological Science, Suplemento (2006), 2(1), S65-S74, documento WO 2008/156345, y la Patente de Estados Unidos N° 8.741.357.

La prevención de arrugas se puede evaluar utilizando ratones sin pelo expuestos a irradiación ultravioleta (UV) de simulación solar crónica como se demostró en European journal of pharmacology (2001), 411(1-2), 169-174, International journal of dermatology (2006), 45(4), 460-8, Informes BMB (2013), 46(9), 465-70, Patente de Estados Unidos n.º 8.088.369 (por ejemplo, Ejemplos 1 y 2), y documento WO 2008/001921.

Los métodos mecánicos y ópticos también se pueden utilizar para medir las arrugas. Ejemplos no limitativos de tales instrumentos y métodos incluyen PRIMOS de alta resolución (GFMeasstechnik, Alemania) que puede cuantificar las arrugas periorbitales (patas de gallo), arrugas periorales (alrededor de la boca y los labios), arrugas nasiolabiales (mejilla, arrugas de la frente y/o arrugas fruncidas) y arrugas de glabella (entre las cejas) por medición óptica 3D de la piel; y Antera 3D® (Miravex Limited, Irlanda) que permite una visión de la piel en 2 y 3 dimensiones así como un análisis multiespectral de la epidermis y la dermis. El escaneo puede proporcionar información sobre lo áspera que es la piel, lo profundas que son las arrugas y el grado de daño solar y enrojecimiento. FOITS (Topometría óptica rápida

in vivo de piel humana) (Schrader Institute, Alemania) es un método sin contacto para el análisis de arrugas en 3D. Esta metodología de método de arrugas en 3D permite la cuantificación de la topografía de la superficie de la piel y excluye el tono del color de la piel y los artefactos de reflexión de la superficie. El escáner *in vivo*-3D Breuckmann (AICON, Michigan, EE. UU.) utiliza un principio de metrología de imágenes basado en proyección de luz estructurada y una combinación de tecnología GrayCode y Phaseshift. Visioscan® (Courage + Khazaka electronic GmbH, Alemania) utiliza una cámara de video con luz UVA de alta resolución para estudiar directamente la superficie de la piel. Las imágenes muestran la estructura de la piel y el nivel de sequedad de la piel. El software analiza la distribución del nivel de gris y permite el cálculo de cuatro parámetros clínicos para describir cuantitativa y cualitativamente la superficie de la piel como un índice: suavidad de la piel, aspereza de la piel, descamación y arrugas.

Otros ejemplos no limitantes de dispositivos incluyen el Corneometer®, que puede usarse para determinar el nivel de hidratación de la superficie de la piel (Stratum corneum); Mexameter®, que se puede usar para medir los dos componentes principales responsables del color de la piel: melanina y hemoglobina (eritema) por reflectancia; Tewameter®, que evalúa la función de barrera de agua de la piel; CutiScan®, que mide las propiedades mecánicas de la piel (viscoelasticidad y anisotropía); y Visiopor®, que utiliza luz UV específica para visualizar lesiones fluorescentes del acné.

Administración y composiciones cosméticas y dermatofarmacéuticas

También se describen en este documento composiciones cosméticas que comprenden: (a) una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en este documento, o su correspondiente enantiómero, diastereoisómero o tautómero, o una sal dermatológicamente aceptable del mismo; y (b) un vehículo dermatológicamente aceptable.

Los compuestos proporcionados en este documento también pueden ser útiles en combinación (administrados juntos) con otros ingredientes conocidos.

Según el uso previsto, las composiciones pueden ser productos para cuidado, tratamiento, limpieza y/o protección para piel facial o corporal; composiciones antiarrugas o antienvjecimiento; composiciones reafirmantes de la piel; composiciones para aclarar la piel; composiciones para piel irritada; composiciones de protector solar, composiciones de bronceado artificial (autobronceado) o composiciones para el cuidado después del sol; composiciones para el cuidado del cuero cabelludo; composiciones de preparación para el afeitado; composiciones depilatorias; o productos de maquillaje para la piel de la cara o el cuerpo.

Las composiciones cosméticas de la presente divulgación pueden prepararse y usarse en forma de un aerosol, crema, emulsión, sólido, líquido, dispersión, espuma, aceite, gel, loción, espuma, pomada, polvo, parche, pomada, solución, pulverización de bomba, barra, toallita, jabón u otras formas comúnmente empleadas en la técnica de administración tópica y/o formulación cosmética y para el cuidado de la piel. Las composiciones pueden estar en forma de emulsión. Además, los compuestos proporcionados en este documento utilizados en las composiciones proporcionadas en este documento pueden usarse en composiciones cosméticas de color tales como maquillajes de base, colorete, sombras de ojos, mascararas, correctores, delineadores de ojos, colores de labios, colores de uñas, y etc. Otras composiciones cosméticas pueden incluir perfumes, lápices labiales, esmalte para uñas y pies, maquillaje facial y de ojos, toallitas, desodorantes, desinfectante de manos, productos para bebés, aceites de baño, baños de burbujas, y mantequillas. Las composiciones cosméticas y dermofarmacéuticas de la presente divulgación pueden ser formulaciones para inyección subcutánea.

Si se desea, las formulaciones de la divulgación pueden incorporarse en una formulación de gel (por ejemplo, las patentes de Estados Unidos con números 4.474.752 y 6.911.211).

Los compuestos proporcionados en este documento están destinados a uso cosmético y pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Las composiciones cosméticas que se proporcionan en este documento pueden incluir sólido, semisólido, líquido, soluciones, coloidal, liposomas, emulsiones, suspensiones, complejos, coacervados y aerosoles. Formas de dosificación, tales como, por ejemplo, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles, liberación controlada o similar, se proporcionan en este documento. Las formas de dosificación se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos, nanopartículas lipídicas, o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, molienda, molienda, procesamiento de fluidos supercríticos, coacervación, coacervación compleja, encapsulación, emulsificación, complejación, liofilización, secado por pulverización, o secado por evaporación. También puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

Las composiciones cosméticas líquidas pueden, por ejemplo, prepararse disolviendo, dispersando, etc. un compuesto como se proporciona en este documento y adyuvantes cosmeceúticos/cosméticos/dermatológicos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similar) para formar una solución, coloide, un liposoma, emulsión, complejos (incluidos complejos de inclusión), coacervado, o suspensión. Si se desea, la composición cosmética y/o dermatológica también puede contener sustancias auxiliares tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, codisolventes, agentes solubilizantes, agentes tamponadores de pH, y similares (por ejemplo, acetato sódico, citrato sódico, ciclodextrinas y derivados, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, hidroxietilpiperazina y similares).

En algunas realizaciones, la composición cosmética comprende una combinación de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y/o Ii y uno o más ingredientes adicionales, vehículos, excipientes o diluyentes incluyendo, pero sin limitación, absorbentes, antiirritantes, antibacterianos, agentes antiacné, antioxidantes, agentes colorantes/pigmentos, emolientes (humectantes), emulsionantes, agentes de formación/retención de película, fragancias, exfoliantes sin enjuague, medicamentos con receta, conservantes, agentes de limpieza, siliconas, agentes idénticos/reparadores de piel, agentes antideslizantes, protectores solares activos, agentes limpiadores tensioactivos/detergentes, potenciadores de penetración, y espesantes.

Las listas de ingredientes, que se conocen bien en la técnica, se divulgan, por ejemplo, en "Cosmetics: Science and Technology", editado por MS Balsam y E. Sagarin, 2ª edición, 1972, Wiley Pub. Co.; "The Chemistry and Manufacture of Cosmetics" de M. G. DeNavasse; y "Harry's Cosmeticology", J.B. Wilkinson et al., 7ª Edición, 1982, Chem. Pub. Co.

En algunas realizaciones, los diluyentes, vehículos y excipientes pueden incluir, pero sin limitación, polietilenglicoles (tales como PEG200, PEG300, PEG400, PEG540, PEG600, PEG1450 o mezclas de los mismos) y aceites de coco (tales como dicaprato de propilenglicol, coco-caprilato/caprato, dicaprato/dicaprato de propilenglicol, triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/láurico, triglicérido caprílico/cáprico/linoleico, tricaprina, tricaprilina, trioleato de glicerilo, dicaprato/dicaprato de neopentilglicol, triglicérido caprílico/cáprico/palmitico/esteárico, o mezclas de los mismos).

Los absorbentes son sustancias que se agregan a los productos cosméticos/dermatológicos para absorber agua y sustancias solubles en aceite disueltas o finamente dispersas. Los absorbentes químicos cosméticos/dermatológicos también se pueden usar como espesantes cosméticos/dermatológicos en una amplia variedad de formulaciones incluidas cremas faciales, lápices labiales, champús y lociones de calamina.

En algunas realizaciones, los absorbentes pueden incluir, pero sin limitación, alcohol (alcohol etílico, metanol, alcohol isopropílico, Alcohol SD [especialmente alcohol desnaturalizado] y alcohol bencílico), alúmina (óxido de aluminio), clorhidrato de aluminio, hidróxido de aluminio, silicato de aluminio y magnesio, silicato de aluminio, octenilsuccinato de aluminio y almidón, sulfato de aluminio, cloruro de amonio, bentonita, oxicluro de bismuto, nitruro de boro, carbonato de calcio, cera de carnauba, carbón vegetal, arcilla china, arcilla, cera de *Copernicia cerifera*, almidón de maíz, tierra de batán, almidón de maíz hidrolizado, polvo de hierro, caolín, silicato de litio magnesio y sodio, magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, montmorillonita, nylon-12, almidón de arroz, sílice, silicato, polvo de seda, limo, carbonato sódico, poliacrilato sódico, y zeolita.

Los antiirritantes son sustancias que se agregan a los productos cosméticos/dermatológicos para reducir ciertos signos de inflamación, tales como hinchazón, sensibilidad, dolor, picor, o enrojecimiento. Muchos ingredientes cumplen la función de antiirritantes o antiinflamatorios. Muchos antioxidantes también funcionan como antiirritantes porque una de las respuestas de la piel al daño de los radicales libres es irritación e inflamación. Estos ingredientes ayudan a la piel a lidiar con la exposición al sol, contaminación, rutinas de cuidado de piel (desinfectantes tópicos, protectores solares y exfoliantes pueden ser irritantes para la piel) y extremos ambientales estacionales [Exogenous Dermatology (2004), 3(4), 154-160; y Toxicology Letters (2003), 146(1), 65-73].

En algunas realizaciones, los antiirritantes pueden incluir, pero sin limitación, acacia senegal, ácido acetilsalicílico, *Achillea millefolium*, la adenosina, trifosfato de adenosina, *Aesculus hippocastanum*, alantoina, *Aloe barbadensis*, extracto de jugo de hoja de *Aloe barbadensis*, extracto de aloe, jugo de aloe, aloe vera, alfa bisabolol, *Althaea rosea*, *Althaea officinalis*, ácido aminobutírico, aceite de andiroba, extracto de flor de *Anthemis nobilis*, extracto de *Arachis hypogaea*, *Arctium lappa*, trifosfato de adenosina, *Avena sativa*, azuleno, bérbero, β -hidroxiácidos (BHA) (tales como ácido salicílico, ácido β -hidroxibutírico, ácido trópico y ácido tretocanico), β -glucano, β -sitosterol, bisabolol, té negro, extracto de raíz de *Boerhavia diffusa*, extracto de semilla de borraja, aceite de semillas de borraja, extracto de *Borago officinalis*, aceite de semilla de *Borago officinalis*, raíz de bardana, extracto de escoba de carniceiro, gluconato de calcio, extracto de caléndula, extracto de flor de *Calluna vulgaris*, aceite de colza, *Centaurea cyanus*, quitosano, extracto de crisantemo, coenzima Q10 (ubiquinona), avena coloidal, extracto de consuelda, flor de cono, flor de maíz, extracto de *Cornus*, extracto de semilla de arándano, curcumina, descarboxi carnosina HCL, glicirrizato de dipotasio, glicirricinato de dipotasio, cornejo, factor de crecimiento epidérmico (EGF), galato de epigalocatequina, extracto de *Epilobium angustifolium*, ergotioneina, aceite de onagra, extracto de *Evodia rutaecarpa*, extracto de matricaria, *Filipendula rubra*, extracto de alga marina, Fu ling, genisteína, extracto de raíz de *Gentiana lutea* (genciana), extracto de jengibre, aceite de jengibre, glabridina, ácido glicirrético, *Glycyrrhiza glabra*, extracto de raíz de *Glycyrrhiza uralensis*, té verde, Gromwell, miel, extracto de miel, extracto de flor de madre selva, extracto de castaño de indias, hidrocortisona, *Ilex paraguariensis*, Ju hua, extracto de fruta de azufaifa, enebro, *Juniperus communis*, extracto de kava-kava, extracto de kawa, extracto de *Kigelia africana*, ácido L-ascórbico, extracto de *Laminaria ochroleuca*, extracto de flor de *Lamium album*, extracto de lappa, extracto de *Leontopodium alpinum*, extracto de regaliz, raíz de regaliz, ácido linoleico, *Lithospermum erythrorhizon*, extracto de flor de *Lonicera caprifolium*, *Lonicera japonica*, extracto de flor de *Lonicera japonica*, extracto de semilla de loto, aceite de semilla o extracto de *Luffa cylindrica*, malva, extracto de *Malva sylvestris*, maravilla, malvavisco, extracto de mate, extracto de flor de matricaria, extracto de reina de los prados, *Morinda citrifolia*, extracto de ortiga, niacinamida, jugo de noni, avena β -glucano, extracto de salvado de avena, avena, aceite de *Oenothera biennis*, ácido oleanólico, semilla de adormidera, *P. elisabethae*, extracto de pensamiento, *Perilla*

ocymoides, vaselina, extracto de fruto de *Phyllanthus emblica*, extracto de *Picea excelsa*, extracto de *Poria cocos*, extracto de *Portulaca oleracea*, propóleo, *Prunella vulgaris*, *Pseudopterogorgia elisabethae*, trébol rojo, resveratrol, *Ruscus aculeatus*, salicina, ácido salicílico, extracto de *Salix alba*, extracto de corteza de *Salix nigra* (sauce), extracto de cáscara de *Sapindus mukurossi*, saponina, extracto de palma enana americana, extracto de *Scutellaria baicalensis*, extracto de látigo de mar, autocuración, extracto de *Serenoa serrulata*, extracto de hoja de té blanco con punta de plata, extracto de casquete, corteza de olmo rojo, extracto de jaboncillo, ascorbilfosfato sódico, Sonojell, extracto de soja, isoflavonas de soja, aceite de soja, proteína de soja, *Spiraea ulmaria*, glicirretinato de estearilo, extracto de *Symphytum officinale*, aceite de tamanu, *Tanacetum parthenium*, Tazorac, *Terminalia sericea*, extracto de *Terminalia sericea*, tetrahidrobisdemetoxicurcumina, tetrahidrodemetoxicurcumina, tetrahidrodemetoxidiferuloilmetano, tetrahidrodiferuloilmetano, tetrahidrodemetoxicurcumina, *Trifolium pretense*, cúrcuma, extracto de corteza de *Ulmus fulva*, extracto de *Uva lactuca*, *Urtica dioica*, extracto de fruto de *Vaccinium macrocarpon*, extracto de *Vanilla planifolia*, extracto de *Viola tricolor*, ortiga blanca, sauce blanco, jengibre salvaje, corteza de sauce, hierba de sauce, hamamelis, Xi xin, extracto de milenrama, extracto de yerba mate, extracto de yuca, cinc, óxido de cinc, *Zingiber officinale roscoe*, *Zingiber zerumbet*, *Zingiberaceae*, y extracto de fruto de *Zizyphus jujuba*.

Los ingredientes antibacterianos son sustancias que se agregan a los productos cosméticos/dermatológicos para destruir o inhibir el crecimiento de bacterias; en el caso de productos para el cuidado de la piel, particularmente bacterias que causan manchas.

Los ingredientes contra el acné son sustancias que se agregan a los productos cosméticos/dermatológicos para ayudar a reducir y controlar el acné y los problemas relacionados con el acné tales como la producción de sebo. Algunos agentes funcionan aumentando la renovación de células de la piel promoviendo la extrusión del material obstruido en el folículo.

En algunas realizaciones, los agentes antibacterianos y/o antiacné pueden incluir, pero sin limitación, *Alchemilla vulgaris*, aceite de semilla de *Aleurites moluccana*, sulfato de aluminio, ácido amígdalico, anís, extracto de flor de *Anthemis nobilis*, hoja de *Arctostaphylos uva ursi*, *Azadirachta indica*, bérbero, cloruro de benzalconio, extracto de benzoína, peróxido de benzoilo, *Berberis aristata*, β -hidroxiácidos (BHA) (tales como ácido salicílico, ácido β -hidroxibutírico, ácido trópico y ácido tretocánico), borato, ácido bórico, extracto de caléndula, *Centella asiatica*, camomila, extracto de flor de *Chamomilla recutita*, extracto de chaparral, aceite de chalmugra, quitosano, clorhexidina, cloroxilenol, *Cinnamomum*, canela, plata coloidal, extracto de *Commiphora myrrha*, *Cymbopogon citrates*, extracto de *Epilobium angustifolium*, extracto de eucalipto, aceite de eucalipto, farnesol, acetato de farnesilo, extracto de raíz de *Gentiana lutea* (genciana), aceite de geranio, *Geranium pretense*, glucosa oxidasa, sello de oro, gotu kola, *hoelen*, lúpulo, extracto de *Humulus lupulus*, *Hydnocarpus anthelmintica*, *Hydrastis canadensis*, extracto de hidrocotilo, hisopo, *Illicium vernum*, extracto de fruta de azufaifa, lactoperoxidasa, extracto de manto de dama, extracto de *Larrea divaricata*, *Larrea tridentata*, limón, extracto de hierba de limón, extracto de *Lentinus edodes*, aceite de *Leptospermum scoparium*, magnesio, gluconato de magnesio, hidróxido de magnesio, aceite de manuka, maravilla, aceite de matricaria, *Melaleuca alternifolia*, *Melia azadirachta*, *Mentha piperita*, mentol, mentona, extracto de *Mitracarpe scaber*, extracto de mirto, extracto de *Myrtus communis*, *Nardostachys jatamansi*, extracto o aceite de neem, extracto de raíz de roble, orégano, extracto de flor de *Origanum vulgare*, *P. elisabethae*, aceite de palmarosa, aceite de *Pelargonium graveolens*, menta, aceite de pino, extracto de piña, extracto de *Pinus sylvestris*, propóleo, *Pseudopterogorgia elisabethae*, clorhidrato de piridoxina (HCL), encina, extracto de *Quercus infectoria*, extracto de quillaja, extracto de *Ranunculus ficaria*, extracto de semilla de frambuesa, aceite de semilla de frambuesa, extracto de frambuesa roja, resorcinol, *Rubus idaeus*, extracto de *Saponaria officinalis*, plata, jabonera, ascorbilfosfato sódico, silicato sódico, nardo, anís estrellado, azufre, *Taraktogenos kurzii*, aceite del árbol del té, extracto de *Terminalia sericea*, tretinoína, triclosán, extracto de *Uva ursi*, aceite o extracto de vetiver, extracto de corteza de roble blanco, hierba de sauce, fenolsulfonato de cinc y extracto de fruta de *Zizyphus jujuba*.

Los ingredientes antioxidantes son sustancias que se agregan a los productos cosméticos/dermatológicos para reducir el daño de los radicales libres y el estrés ambiental en la piel [Clinics in Dermatology (2008), 26(6), 614-626; Skin Therapy Letter (2008), 13(7), 5-9; y Journal of Drugs in Dermatology (2008), 7(2), S7-S12]. Los antioxidantes son útiles de dos maneras: Evitan la degradación de los ingredientes naturales (proteínas, azúcares, lípidos) en el producto cosmético. Los antioxidantes también protegen las células de la piel del daño y ralentizan el proceso de envejecimiento. Se ha demostrado que los antioxidantes aumentan la luminosidad de la piel, minimizan las manchas de la edad, manchas solares, y líneas finas.

En algunas realizaciones, los antioxidantes pueden incluir, pero sin limitación, Acai, acetil carnitina HCL, agar, extracto de hoja de *Agrimonia eupatoria*, extracto de *Ahnfeltia concinna*, extracto de ahnfeltia, alanina, *Alaria esculenta*, extracto de alfalfa, algas, extracto de algas, algina, ácido α -lipoico, α -tocoferol, extracto de *Anacystis nidulans*, aceite de raíz de *Angelica archangelica*, extracto de raíz de *Angelica polymorpha sinensis*, anís, extracto de flor de *Anthemis nobilis*, antocianina, *Arctium lappa*, hoja de *Arctostaphylos uva ursi*, aceite de argán, *Argania spinosa*, arginina, extracto de artemia, *Ascophyllum nodosum*, ácido ascórbico, ascorbil glucosamina, glucósido de ascorbilo, pectinato de ascorbil metilsilanol, palmitato de ascorbilo, asparagina, extracto de *Asparagopsis armata*, ácido aspártico, astaxantina, extracto de astaxantina, *Astragalus membranaceus*, *Astragalus sinicus*, aceite de aguacate, azuleno, extracto de plátano, aceite de laurel, extracto de raíz de remolacha, extracto de *Bertholletia excelsa*, β -hidroxiácidos (BHA) (tales como ácido salicílico, ácido β -hidroxibutírico, ácido trópico y ácido tretocánico), extracto de raíz de β -vulgaris, β -

caroteno, β -glucano, *Betula alba*, hidroxitolueno butilado, bioflavonoides, extracto de corteza de abedul, extracto de hoja de abedul, saúco negro, extracto de langosta negra, frambuesa negra, té negro, mora, extracto de vejiga, extracto de raíz de *Boerhavia diffusa*, aceite de semillas de borraja, extracto de *Borago officinalis*, aceite de semilla de *Borago officinalis*, mora de Boysen, *Brassica campestris*, extracto de nuez de Brasil, extracto de *Buddleja davidii*, raíz de bardana, ácido cafeico, cafeína, ascorbato de calcio, extracto de caléndula, extracto de flor de *Calendula officinalis*, *Camellia japonica*, *Camellia oleifera*, *Camellia sinensis*, carnitina, ácido carnósico, carnosina, ácido carnosol, catalasa, extracto de *Caulerpa taxifolia*, camomila, extracto de flor de *Chamomilla recutita*, extracto de chaparral, clorela, colecalciferol, *Chondrus crispus*, *Cichorium intybus*, *Cinnamomum*, canela, *Citrus unshiu*, extracto de cáscara de *Citrus unshiu*, extracto de cacao, extracto de *Codium tomentosum*, coenzima Q₁₀, aceite de semilla de *Coffea arabica* (café), extracto de *Coffea arabica*, aminoácidos de colágeno, gluconato de cobre, péptidos de cobre, extracto de *Corallina officinalis*, extracto de Cornus, cumarina, extracto de semilla de arándano, aceite de semilla de arándano, extracto de pepino, extracto de fruto de *Cucumis melo* (melón), extracto de *Cucumis sativus*, extracto de semilla de *Cucurbita pepo*, *Cucurbita peponis*, curcumina, *Cymbopogon martini*, D- α -tocoferol, *Daucus carota*, siringilidenemalonato de dietilhexilo, rutinildisulfato disódico, cornejo, *Angelica polymorpha sinensis*, *Dulce*, duriana, extracto de *Durvillaea antarctica*, *Elaeis guineensis*, saúco, ácido elálgico, extracto de *Enteromorpha compressa*, galato de epigalocatequina, ergocalciferol, ergotioneina, *Eriobotrya japonica*, escina, etil vainillina, *Euterpe oleraca*, faex, extracto de *Fagus sylvatica*, farnesol, acetato de farnesilo, extracto de semilla de hinojo, *Ferula foetida*, ácido ferúlico, *Filipendula glaberrima*, flavonoide, lino, aceite de linaza, extracto de *Foeniculum vulgare*, ácido fólico, Fu ling, extracto de *Fucus vesiculosus*, galactoarabinano, ácido γ -linoléico (GLA), extracto de *Ganoderma lucidum*, extracto de *Gardenia florida*, extracto de *Gellidiera acerosa*, genisteína, extracto de geranio, *Geranium pretense*, extracto de hoja de *Ginkgo biloba*, glutatión, aceite de glicina soja, extracto de semilla de uva, aceite de semilla de uva, té verde, Gromwell, extracto de *Haematococcus pluvialis*, *Hamamelis virginiana*, hamamelitanina, extracto de *Haslea ostrearia*, extracto de espino, hesperidina, hesperidina metil calcona, hexilresorcinol, hibisco, extracto de *Himantalia elongate*, *Hippophae rhamnoides*, histidina, miel, extracto de miel, lúpulo, extracto de *Hordeum vulgare*, extracto de cola de caballo, *Huang qi*, extracto de *Humulus lupulus*, aceite de oliva hidrogenado, glicéridos de palma hidrogenados, seda hidrolizada, hidroquinona, extracto de hipérica, idebenona, *Ilex paraguariensis*, *Illicium vernum*, extracto de musgo irlandés, isoflavona, isoleucina, mantequilla de joboba, extracto de algas marinas, extracto de *Kigelia africana*, extracto de kiwi, ácido kójico, dipalmitato kójico, raíz de kudzu, ácido L-ascórbico, L-carnitina, L-cisteína, extracto de cardo de dama, *Laminaria digitata*, *Laminaria longicuris*, *Sacarina laminaria*, extracto de flor de *Lamium album*, extracto de lappa, extracto de *Larrea divaricata*, *Larrea tridentata*, *Laurus nobilis*, zumo de limón, extracto de *Leontopodium alpinum*, extracto de flor de tilo, ácido linoleico, *Lithospermum erythrorhizon*, extracto de níspero, extracto de semilla de loto, lupina, aceite de lupina, extracto de *Lupinus albus*, luteína, extracto de fruto de *Lycium barbarum*, licopeno, lisina, ascorbilpalmitato de magnesio, ascorbilfosfato de magnesio, extracto de *Malva sylvestris*, gluconato de manganeso, raíz de *Mangifera indica*, maravilla, mora de Marion, *Mastocarpus stellatus*, extracto de mate, extracto de flor de matricaria, aceite de matricaria, *Medicago sativa*, metionina, metilsulfonilsulfato, *Microcystis aeruginosa*, raíz de arveja de leche, *Morinda citrifolia*, N-acetil-L-tirosina, extracto de *Nasturtium officinale*, goma natto, jugo de noni, ácido nordihidroguaiarético, *Nymphaea tetragona*, avena β -glucano, extracto de salvado de avena, aceite de fruto de *Olea europaea*, aceite de *Olea europaea* insaponificable, ácido oleanólico, aceite de oliva/aceite de fruto de oliva, orizanol, oxidorreductasa, extracto de *Padina pavonica*, extracto de *Paeonia suffruticosa*, aceite de palma, extracto de *Palmaria palmata*, extracto de raíz de *Panax ginseng*, extracto de pensamiento, aceite de semilla de *Passiflora edulis*, extracto de raíz de peonía, *Perilla ocymoides*, aceite de *Persea gratissima*, *Persicaria hydropiper*, fenilalanina, feniletil resorcinol, floretilina, extracto de fruto de *Phyllanthus emblica*, ácido fítico, extracto de piña, extracto de *Pinus sylvestris*, *Pisum sativum*, extracto de ciruela, extracto de raíz de *Polygonum cuspidatum*, polisacárido, extracto de granada, extracto de *Poria cocos*, ascorbiltocoferilfosfato de potasio, prolina, *Prunella vulgaris*, *Prunus Americana*, extracto de semilla de *Prunus domestica*, *Pueraria lobata*, pululano, calabaza, extracto de semilla de calabaza, pextracto de *Punica granatum*, *Pycnogenol*, clorhidrato de piridoxina (HCL), quercetina, aceite de colza, extracto de semilla de frambuesa, aceite de semilla de frambuesa, alga roja, trébol rojo, extracto de frambuesa roja, resveratrol, retinol, palmitato de retinilo, extracto de *Robinia pseudacacia*, *Rosa canina*, Rosa centifolia, flor de *Rosa centifolia*, *Rosa eglanteria*, *Rosa mosqueta*, extracto de *Rosa roxburghii*, *Rosa rubiginosa*, escaramujo, aceite de rosa de la cadera, extracto de romero, extracto de romero, extracto de *Rosmarinus officinalis*, *Rubus idaeus*, *Rubus occidentalis*, *Rubus ursinus*, *Rubus ursinus x idaeus*, *Rubus villosus*, rutina, fermento de cobre de *Saccharomyces*, fermento de hierro de *Saccharomyces*, lisado de *Saccharomyces*, fermento de magnesio de *Saccharomyces*, fermento de manganeso de *Saccharomyces*, fermento de potasio de *Saccharomyces*, fermento de selenio de *Saccharomyces*, fermento de silicio de *Saccharomyces*, aceite de cártamo, *Sambucus Canadensis*, *Sambucus cerulean*, *Sambucus nigra*, extracto de cáscara de *Sapindus mukurossi*, saponina, extracto de *Sargassum filipendula*, extracto de *Scutellaria baicalensis*, espino cerval, Seamolient, algas marinas, selenio, autocuración, sericina, serina, Shao-yao, seda, proteína de seda, extracto de hoja de té blanco con punta de plata, extracto de casquete, extracto de jaboncillo, ascorbato sódico, ascorbilfosfato sódico, citrato sódico, metabisulfito sódico, extracto de *Solanum lycopersicum*, extracto de soja, isoflavonas de soja, aceite de soja, proteína de soja, espirulina, escualano, escualeno, hierba de San Juan, anís estrellado, superóxido dismutasa, extracto de semilla de *Tamarindus indica*, ácido tánico, *Terminalia catappa*, pentaeritritil hidroxihidrocinnamato de tetradibutilo, ascorbato de tetrahexildecilo, tetrahidrobisdemetoxicurcumina, tetrahidrobisdemetoxidiferuloilmetano, tetrahidrodemetoxicurcumina, tetrahidrodemetoxidiferuloilmetano, tetrahidrodiferuloilmetano, tetrahidrometoxicurcumina, ácido tióctico, ácido tiodipropiónico, tiotaurina, treonina, extracto de tomillo, aceite esencial de tomillo, extracto de *Thymus serpyllum*, *Thymus vulgaris*, aceite de *Thymus vulgaris*, *Tilia cordata*, tocoferol, acetato de tocoferol, acetato de tocoferilo, lineolato de tocoferilo, tocotrienoles, extracto de tomate, *Trifolium pretense*, triptófano, cúrcuma, extracto de *Ulva lactuca*, *Undaria pinnatifida*, extracto de fruto de *Vaccinium macrocarpon*, valina,

extracto de *Vanilla planifolia*, extracto de *Viola tricolor*, vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina F, *Vitis vinifera*, extracto de nuez, extracto de berros, suero de leche, extracto de hoja de té blanco, hamamelis, levadura, extracto de yerba mate, extracto de yuca, cinc, y óxido de cinc.

5 Los agentes colorantes/pigmentos son cualquier tinte, pigmento o sustancia que imparte color cuando se agrega o aplica a un alimento, fármaco, producto cosmético/dermatológico, o al cuerpo humano y que se consideran seguros y aprobados por la FDA para su uso en alimentos, fármacos, y cosméticos. La mayoría de los colorantes orgánicos son sintéticos y están disponibles como agentes solubles en agua, solubles en aceite o insolubles (= Lacas) en todo tipo de tonos. Los colorantes inorgánicos están compuestos de compuestos metálicos insolubles que derivan de fuentes naturales (por ejemplo, arcilla china, depósitos de carbono) o se sintetizan.

15 En algunas realizaciones, los agentes colorantes/pigmentos pueden incluir, pero sin limitación, polvo de aluminio, sulfato de bario, extracto de raíz de remolacha, extracto de raíz de β -vulgaris, azul 1, laca azul 1, polvo de bronce, caramelo, carmín, verde hidróxido de cromo, verde óxido de cromo, colores D&C (fármacos y cosméticos), colores Ext. D&C (fármacos y cosméticos externos), colores FD&C (alimentos, fármacos y cosméticos), ferrocianuro amónico férrico, ferrocianuro férrico, óxidos de hierro, violeta de manganeso, mica, laca rojo 27, rojo 33, laca rojo 6, dióxido de titanio, ultramarino, amarillo 5, laca amarillo 6, óxido de cinc, y estearato de cinc.

20 Los emolientes son sustancias espesantes flexibles, de tipo cera que se agregan a los productos cosméticos/dermatológicos para evitar la pérdida de agua y tienen un efecto suavizante y calmante sobre la piel.

25 En algunas realizaciones, los emolientes pueden incluir, pero sin limitación, ácido 10-hidroxidecanoico, ricinoleato de acetilglicerilo, aceite de ricino acetilado, glicérido de semilla de algodón hidrogenada acetilada, lanolina acetilada, alcohol de lanolina acetilado, glicéridos acetilados de almendra de palma, agar, extracto de *Ahnfeltia concinna*, extracto de *Ahnfeltia*, *Alaria esculenta*, extracto de algas, algina, aceite de almendras, oligosacárido α -glucano, amodimeticona, extracto de *Anacystis nidulans*, aceite de hueso de albaricoque, ácido araquídico, ácido araquidónico, alcohol araquidílico, propionato de araquidilo, extracto de *Arachis hypogaea*, aceite de argán, extracto de artemia, *Ascophyllum nodosum*, extracto de *Asparagopsis armata*, mantequilla de semilla de *Astrocaryum murumuru*, aceite de aguacate, aceite de babasú, alcohol batílico, cera de abeja, cloruro de behenitrmonio, *bis*-poliaciladipato de diglicerilo, *bis*-PEG-18 metil éter dimetil silano, aceite de semillas de borraja, extracto de *Borago officinalis*, aceite de semilla de *Borago officinalis*, *Brassica campestris*, fruto de *Butyrospermum*, *Butyrospermum parkii*, *Buxus chinensis*, ésteres de colesterol C₁₀₋₃₀/lanosterol, benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, triglicérido de ácidos C₁₂₋₁₈, triglicérido de ácidos C₁₈₋₃₆, cera de candelilla, aceite de *Cannabis sativa* L., triglicérido caprílico/cáprico, caprílico meticono, aceite de zanahoria, aceite de *Carthamus tinctorius*, aceite de *Carya illinoensis*, isoestearato succinato de ricino, aceite de ricino, extracto de *Caulerpa taxifolia*, cefalina, cera microcristalina, alcohol cetearílico, etilhexanoato de cetearilo, octanoato de cetearilo, acetato de cetilo, alcohol cetílico, cetil dimeticona copoliol, ésteres de cetilo, cetil hidroxietilcelulosa, palmitato de cetilo, clorela, colesterol, *Chondrus crispus*, manteca de cacao, cocoglicéridos, aceite de coco, *Cocus nucifera*, extracto de *Codium tomentosum*, extracto de *Corallina officinalis*, aceite de maíz, *Corylus Americana*, *Corylus avellana*, ciclohexasiloxano, ciclometicona, ciclopentasiloxano, ciclotetrasiloxano, oleato de decilo, carbonato de dicaprililo, carbonato de dietilhexilo, malato de dietilhexilo, adipato de diisopropilo, dilinoleato de diisopropilo dimérico, trimetilolpropano siloxi silicato de diisoestearoilo, dilinoleato dímero de diisoestearilo, malato de diisoestearilo, dilinoleato dimérico de dilinoleilo dimérico, dimeticona, dimeticona copoliol, crosopolímero de dimeticona, crosopolímero de dimeticona/PEG-10/15, dimeticonol, hexacaprilato/hexacaprato de dipentaeritritilo, digliceril fosfato disódico, gliceril fosfato disódico, ácido docosaheptaenoico, aceite de Dromiceius, *Dulse*, extracto de *Durvillea antarctica*, yema de huevo, ácido eicosapentaenoico, *Elaeis guineensis*, aceite de emu, extracto de *Enteromorpha compressa*, macadamiato de etilo, palmitato de etilhexilo, estearato de etilhexilo, cera de *Euphorbia cerifera*, aceite de onagra, ácido γ -linolénico (GLA), extracto de *Gellidiera acerosa*, glicereth-26, glicereth-26 fosfato, glicereth-6 laurato, monoestearato de glicerol, triacetato de glicerol, trioleato de glicerol, behenato de glicerilo, cocoato de glicerilo, dibehanato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo, diestearato de glicerilo, éster de glicerilo, isopalmitato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, miristato de glicerilo, oleato de glicerilo, palmitato de glicerilo, estearato de glicerilo, estearato de glicerilo SE, aceite de glicina soja, extracto de semilla de *Glycine soja*, esteroides de *Glycine soja*, glicolestearato, glicolípido, aceite de semilla de uva, extracto de *Haslea ostrearia*, aceite de avellana, aceite de semilla de *Helianthus annuus*, aceite de *Helianthus*, aceite de semilla de cáñamo, laurato de hexilo, hexildecanol, extracto de *Himantalia elongate*, coco-glicérido hidrogenado, lecitina hidrogenada, aceite de oliva hidrogenado, glicéridos de palma hidrogenados, polideceno hidrogenado, poliisobuteno hidrogenado, citrato de glicéridos vegetales hidrogenados, ésteres de jobo hidrolizados, proteína de jobo hidrolizada, lecitina hidroxilada, extracto de musgo irlandés, isononanoato de isononilo, isosterato de isopropilo, lanolato de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, cera japonesa, mantequilla de jobo, ésteres de jobo, aceite de jobo, cera de jobo, extracto de algas marinas, aceite de nuez de kukui, *Laminaria longicuris*, *Sacarina laminaria*, lanolina, alcohol de lanolina, lactato de laurilo, lecitina, ácido linoleico, lupina, aceite de lupina, extracto de *Lupinus albus*, aceite de nuez de macadamia, mantequilla de semilla de *Mangifera indica* (mango), *Mastocarpus stellatus*, aceite de semilla de espuma de prado, meticono, sesquiestearato de metil glucosa, metil trimeticona, manuronato de metilsilanol, PEG-7 gliceril cocoato de metilsilanol, *Microcystis aeruginosa*, aceite mineral, mantequilla de semilla de murumuru, miristato de miristilo, dicaprilato/dicaprato de neopentilglicol, palmitato de octilo, estearato de octilo, octildodecanol, miristato de octildodecilo, neopentanoato de octildodecilo, aceite de *Oenothera biennis*, aceite de fruto de *Olea europaea*, aceite de *Olea europaea* insaponificable, aceite de oliva/aceite de fruto de oliva, *Orbignya martiana*, *Orbignya oleifera*, aceite de *Oryza*

5 *sativa*, extracto de *Padina pavonica*, ácido de almendra de palma, aceite de palma, extracto de *Palmaria palmata*, ácido palmítico, parafina líquida, aceite de cacahuete, aceite de pacana, pectina, PEG 90M, PEG-10 dimeticona, crosopolímero de PEG-10 dimeticona/vinil dimeticona, PEG-10 esteroles de colza, PEG-100 estearato, PEG-12 dimeticona, PEG-20 sesquiestearato de metil glucosa, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 glicéridos de almendras, PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, PEG-7 cocoato de glicerilo, PEG-8, copolímero de PEG/PPG-17/6, PEG/PPG-18/18 dimeticona, PEG/PPG-20/15 dimeticona, tetraoctanoato de pentaeritritilo, aceite de *Persea gratissima*, vaselina, fenil trimeticona, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fitosterol, aceite de semilla de pistacho, aceite de semilla de *Pistacia vera*, polietileno, monoestearato de poliglicerol, triisoestearato de poliglicerilo 2, diestearato de poligliceril-3-metilglucosa, isoestearato de poliglicerilo-4, isoestearato de poliglicerilo-6, polimetilsilsesquioxano, miristato de PPG-3 bencil éter, isoestearato de propilenglicol, laurato de propilenglicol, *Prunus amygdalus dulcis*, *Prunus dulcis*, extracto de semilla de calabaza, aceite de quinoa, aceite de colza, alga roja, aceite de salvado de arroz, aceite de arroz, *Ricinus communis*, *Rosa canina*, *Rosa centifolia*, flor de *Rosa centifolia*, *Rosa eglanteria*, *Rosa mosqueta*, *Rosa rubiginosa*, escaramujo, aceite de rosa de la cadera, rutina, isomerato de sacárido, aceite de cártamo, extracto de *Sargassum filipendula*, Seamolient, aceite de sésamo, *Sesamum indicum*, sesquioleato, manteca de karité, silicona, siloxano, *Simmondsia chinensis*, carboxilato sódico PEG-7 aceite de oliva, poliácido sódico, Sonojell, aceite de soja, esteroles de soja, espirulina, escualano, escualeno, estearatos, ácido esteárico, alcohol estearílico, estearil meticona, aceite de semillas de girasol, almendra dulce, aceite de almendras dulces, cera de abejas sintética, manteca de semilla de *Theobroma cacao*, tribehenina, ésteres de tribehenina PEG-20, tricaprillina, estearato de tridecilo, trietoxicaprililsilano, trietoxisililetil polidimetilsiloxietil hexil dimeticona, triglicérido, trihidroxiestearina, citrato de trisocetilo, trilaurina, trimetilsiloxisilicato, trioctanoína, citrato de triocildodecilo, aceite de *Triticum vulgare*, *Undaria pinnatifida*, vitamina F, *Vitis vinifera*, aceite de nuez, glicéridos de germen de trigo, aceite de germen de trigo, y aceite de *Ximenia americana*.

25 Los agentes de deformación/retención de película son sustancias que se agregan a productos cosméticos/dermatológicos para ayudar a dejar un producto flexible, cohesivo y continuo cubriendo sobre la piel. Esta película tiene propiedades de retención de agua y deja una sensación suave en la piel.

30 En algunas realizaciones, los agentes de formación/retención de película pueden incluir, pero sin limitación, acrilato, copolímero de acrilatos, crosopolímero de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀, copolímero de acrilatos/dimeticona, ácido adípico/neopentilglicol/copolímero de anhídrido trimelítico, crosopolímero de metilacrilatos de alilo, cera de carnauba, goma de celulosa, cera de *Copernicia cerifera*, dextrina, adipato de diisopropilo, polimetacrilato de glicerilo, proteína de trigo hidrolizada, hidroxietilcelulosa, algarrobo, diheptanoato de neopentilglicol, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, poliácridamida, poliácridato-17, ácido poliglucurónico, metacrilato de poliglicerilo, poliisobuteno, polimetacrilato de metilo, policuaturnio-10, policuaturnios, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carbonato de propileno, crosopolímero de PVM/MA (polivinil metil éter/ácido maleico) decadieno, copolímero de PVP [poli(vinilpirrolidona)], PVP/metacrilato de dimetilaminoetil, carbómero sódico, poliácridato sódico, copolímero de estireno/acrilatos, crosopolímero de trietoxicaprililsilano, VA (acetato de vinilo)/crotonatos, copolímero de VA/crotonatos, copolímero de VP (vinilpirrolidona)/eicoseno, y copolímero de VP/hexadeceno.

40 Los ingredientes de fragancia son uno solo o una mezcla de aceites vegetales volátiles y/o fragantes (o aceites derivados sintéticamente) que imparten aroma y olor a productos cosméticos/dermatológicos. El nivel de fragancia a usar varía según el tipo de producto. En algunas realizaciones, una crema facial puede contener aproximadamente 0,01 % de fragancia en peso.

45 En algunas realizaciones, Las fragancias (por ejemplo, extractos de plantas sintéticas y fragantes) pueden incluir, pero sin limitación, extracto de *Acacia farnesiana*, *Aerocarpus santalinus*, cinamato de amilo, salicilato de amilo, aceite de amyris, *Anethum graveolens*, aceite de raíz de *Angelica archangelica*, anisaldehído, anís, extracto de menta bálsamo, bálsamo peru, aceite de laurel, aceite de bergamota, flor de naranja amarga, aceite de rosa de bois, aceite de bois, *Boswellia carterii*, butilfenil metilpropional, extracto de cananga, *Cananga odorata*, cardamomo, madera de cedro, extracto de cereza, *Citrus aurantifolia*, *Citrus aurantium*, extracto de *Citrus aurantium*, *Citrus medica limonium*, aceite de clary, extracto de *Commiphora myrrha*, cilantro, *Cucurbita peponis*, ciclamen aldehído, extracto de eneldo, etil vainillina, eugenol, farnesol, acetato de farnesilo, *Ferula galbaniflua*, aceite de aguja de abeto, floralozono, extracto de *Foeniculum vulgare*, extracto de incienso, gálbano, extracto de *Gardenia florida*, aceite de pomelo, madera de guayaco, *Guaiacum officinale*, hediona, hexil cinamal, hisopo, *Illicium vernum*, extracto de *Iris florentina*, aceite de jazmín, *Jasminium grandiflorum*, extracto de junquillo, *Laurus nobilis*, lactato de laurilo, aceite de lavandina, *Lavandula angustifolia*, *Lavandula officinalis*, extracto de lavanda y aceite, limón, bálsamo de limón, aceite de hierba de limón, extracto de raíz de *Levisticum officinale*, aceite y extracto de lima, limoneno, linalool, *Litsea cubeba*, aceite o extracto de mandarina, mejorana, *Melissa officinalis*, *Mentha piperita*, *Mentha spicata*, *Mentha viridis*, mentol, mentona, mentoxipropanodiol, lactato de mentilo, metildihidrojasmonato, aceite o extracto de mimosa, menta, cera de *Narciso poeticus*, neroli, aceite de neroli, extracto de olibano, flor de naranja, orquídea, *Origanum majorana*, raíz de lirio, pachulí, pentadecalactona, mandarina Petitgrain, *Pogostemon Cablin*, aceite de *Rosa damascena*, extracto de flor de *Rosa gallica*, flor de rosa, aceite de flor de rosa, aceite de rosa, extracto de romero, aceite de romero, aceite de palo de rosa, aceite de sándalo, extracto de semilla de *Santalum album*, aceite de sauserrea, esclareolida, aceite de menta verde, anís estrellado, aceite de mandarina, aceite de *Thymus vulgaris*, extracto de *Vanilla planifolia*, extracto de verbena, 65 aceite o extracto de vetiver, e ylang ylang.

La exfoliación implica la eliminación de las células muertas más antiguas de la superficie externa de la piel y se puede lograr por medios mecánicos o químicos. La exfoliación mecánica implica el uso de agentes exfoliantes o pulidores corporales que son materiales sólidos de origen natural (polvo fino de semillas o cáscaras de diferentes vegetales), o que se obtienen por síntesis química (pequeñas cuentas de estireno o polietileno). Se usan productos cosméticos/dermatológicos que contienen agentes exfoliantes para eliminar el estrato córneo superficial de la piel (capa córnea) por abrasión mecánica, dejando una superficie de piel fresca y suave. Los agentes exfoliantes se seleccionan en función de la parte del cuerpo a tratar. Los exfoliantes químicos a menudo se denominan exfoliantes sin enjuague. Los ingredientes exfoliantes sin enjuague son sustancias que se agregan a productos cosméticos/dermatológicos para dar a un sujeto una baja concentración de ácido diariamente. Habitualmente se aplican después de la limpieza y son para aceites, piel dañada por el sol y propensa al acné. También pueden ayudar a aclarar las áreas de decoloración y cicatrices.

En algunas realizaciones, los exfoliantes sin enjuague pueden incluir, pero sin limitación, α -hidroxiácidos (AHA) (tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido hidroxiprílico, ácido hidroxicaprílico y ácido tartárico), glicolato amónico, ácido amigdalico, extracto de fruto de *Ananas sativus*, β -hidroxiácidos (BHA) (tales como ácido salicílico, ácido β -hidroxibutírico, ácido trópico y ácido tretocanico), bromelina, ácido mandélico, papaína, extracto de papaya, extracto de piña, polihidroxiácidos (PHA) tales como gluconolactona y ácido lactobiónico y urea.

En algunas realizaciones, los fármacos recetados pueden incluir, pero sin limitación, adapaleno (Differin®, Teva, Pimpal®, Gallet, Adacene, Adapen™, Adeferin™), ácido todo-*trans* retinoico (tretinoína, Aberela®, Aiol®, A-Ree™, Atralin®, Avita®, Retacnyl^{MR}, Refissa®, Renova®, Retin-A®, Retino-A*, ReTrieve®, o Stieva-A™), aminofilina (aminofilo, Procellix, Phyllocontin®, Celluthin, Cellulean®), ácido azelaico (AzClear Action, Azelex®, SynCare, Finacea®, Finevin®, Skinoren®, Melazepam, Azelex®, Azaclear®, Aziderm®), bimatoprost (Lumigan®, Latisse®), hidroquinona (Lustra-AF®, Unblemish, Lustra®, Sunvanish™, Pigmento PCA Gel®, Sledgehammer™), isotretinoína (Accutane®, Roaccutane®, Amnesteem®, Claravis™, Absorica™, Isotroin, Epuris™, Sotret®) y Tazaroteno (Tazorac®, Avage®, Zorac®, y Fabior™).

Los conservantes son sustancias que previenen la contaminación bacteriana, microbiana o fúngica de los productos cosméticos/dermatológicos aumentando así la vida útil del producto y la seguridad del consumidor. Algunos de estos agentes también tienen efectos estabilizadores capaces de preservar la función de varios ingredientes activos, incluidos los antioxidantes (vitaminas), emulsionantes y tensioactivos.

En algunas realizaciones, los conservantes pueden incluir, pero sin limitación, 1,2-hexanodiol, ácido benzoico, cloruro de benzotoniol, bórax, bronopol, butilparabeno, caprililglicol, clorofeno, cloroxilenol, clorfenesina, ácido deshidroacético, diazolidinilurea, DMDM hidantoina, etilhexilglicerina, etilparabeno, conservante liberador de formaldehído, Germaben II, *hoelen*, imidazolidinilurea, butilcarbamato de yodopropinilo, isobutilparabeno, metilcloroisotiazolinona, metildibromoglutaronitrilo, metilisotiazolinona, metilparabeno, α -cimen-5-ol, fenoxietanol, fenoxiisopropanol, fitosfingosina, poliaminopropilbiguanida, sorbato de potasio, propilparabeno, cuaternio-15, benzoato sódico, citrato sódico, deshidroacetato sódico, hexametáfosfato sódico, hidroximetilglicinato sódico, lactobionato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico, ácido sórbico, y stirax benzoína.

En algunas realizaciones, los agentes de limpieza pueden incluir, pero sin limitación, alúmina, silicato de aluminio, de almendras de albaricoque, frijoles azuki, tierra de diatomeas, polietileno, polietilenglicol (PEG), sal marina, cloruro sódico, y polvo de cáscara de nuez.

Los ingredientes de silicona son sustancias que se agregan a los productos cosméticos/dermatológicos para crear una sensación sedosa en la piel, impartir emoliencia, y ser un agente aglutinante de agua que aguanta bien, incluso cuando la piel se moja. Las siliconas también actúan como protector de la piel, acondicionador, perlizador, formador de película, hidratante, espesante, y emulsionante. Como las siliconas son muy suaves, a menudo se usan para reducir la irritación de los tensioactivos agresivos. Algunas composiciones cosméticas/dermatológicas pueden usarse para curar heridas y para mejorar la apariencia de cicatrices [Journal of Wound Care (2000), 9(7), 319-324].

En algunas realizaciones, las siliconas pueden incluir, pero sin limitación, copolímero de acrilatos/dimeticona, amodimeticona, *bis*-PEG-18 metil éter dimetil silano, *bis*-fenilpropil dimeticona, caprilil meticona, cetil dimeticona, cetil dimeticona copoliol, cetil PEG/PPG-10/1-dimeticona, trimetilolpropano siloxi silicato de diisosteatoilo, dimeticona, dimeticona copoliol, crosopolímero de dimeticona, crosopolímero de dimeticona/PEG-10/15, crosopolímero de dimeticona/vinil dimeticona, dimeticonol, crosopolímero de triisosteato de isopropil titanio/trietoxicaprililsilano, meticona, metil trimeticona, manuronato de metilsilanol, PEG-7 gliceril cocoato de metilsilanol, PEG-10 dimeticona, crosopolímero de PEG-10 dimeticona/vinil dimeticona, PEG-12 dimeticona, PEG/PPG-18/18 dimeticona, PEG/PPG-20/15 dimeticona, fenil trimeticona, polimetilsilsesquioxano, polisilicona-11, sililato de sílice dimetilo, silicona, siloxano, simeticona, estearil dimeticona, estearil meticona, trietoxicaprililsilano, crosopolímero de trietoxicaprililsilano, trimetilsiloxisilicato, y crosopolímero de vinil dimeticona/meticona silsesquioxano.

La expresión "agentes idénticos a la piel" o "agentes reparadores de piel" se refiere a las sustancias entre las células de la piel (técnicamente denominadas matriz intercelular) que mantienen las células de la piel conectadas y ayudan a

mantener la estructura externa fundamental de la piel. Se pueden agregar a las composiciones proporcionadas en este documento para ayudar a mantener la piel húmeda e hidratada sin causar inflamación o irritación innecesarias.

5 En algunas realizaciones, los agentes reparadores/idénticos a la piel pueden incluir, pero sin limitación, acetil hexapéptido-3, acetil octapéptido-3, adenina, acuaporinas, ácido aspártico, β -sitosterol, *Butyrospermum parkii*, *Buxus chinensis*, aceite de colza, aceite de zanahoria, ceramida 1, ceramida 2, ceramida 3, ceramida 6-II, octanoato de cetearilo, colesterol, sulfato de condroitina, creatina, cisteína, cisteína, decilenglicol, dextrano, dimetilaminoetanol (DMAE), elastina, fibronectina, fructosa, glucosa, glutamina, glicerina, glicerina, glicerol, glicina, glucógeno, glicolípido, glicosaminoglucanos, glicosfingolípido, ácido hialurónico, glicéridos de palma hidrogenados, glicosaminoglicanos hidrolizados, hidroxiprolina, inositol, isoleucina, aceite de jojoba, cera de jojoba, lactobionato, lanolina, alcohol de lanolina, lecitina, leucina, lisina, mantequilla de semilla de *Mangifera indica* (mango), melibiosa, metionina, proteína de leche, mucopolisacárido, N-acetil-L-tirosina, factor hidratante natural (NMF), aceite de fruto de *Olea europaea*, aceite de *Olea europaea* insaponificable, aceite de oliva/aceite de fruto de oliva, aceite de palma, ácido palmítico, palmitoil oligopéptido, fenilalanina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfolípido, fitosfingosina, polisacárido, prolina, extracto de semilla de calabaza, ARN, isomero de sacárido, sacáridos, *Saccharomyces cerevisiae*, serina, *Simmondsia chinensis*, condroitin sulfato sódico, dilauramidoglutamida lisina sódica, hialuronato sódico, ácido pirrolidonacarboxílico sódico (PCA), esfingolípidos, escualano, escualeno, estearatos, ácido esteárico, sacarosa, tiotaurina, treonina, tribehénina, trihidroxiestearina, triptófano, urea, valina, y proteína de trigo.

20 El término "agente de deslizamiento" se usa para describir una variedad de ingredientes que pueden ayudar a otros ingredientes a extenderse sobre la piel y penetrar en la piel. Los agentes de deslizamiento también pueden tener propiedades humectantes (higroscópicas).

25 En algunas realizaciones, los agentes de deslizamiento pueden incluir, pero sin limitación, amodimeticona, bis-PEG-18 metil éter dimetil silano, bis-fenilpropil dimeticona, butilenglicol, cetil dimeticona, cetil dimeticona copoliol, cetil PEG/PPG-10/1-dimeticona, ciclohexasiloxano, ciclometicona, ciclopentasiloxano, ciclotetrasiloxano, decilenglicol, trimetilolpropano siloxi silicato de diisosteatoilo, dimeticona, dimeticona copoliol, crosopolímero de dimeticona, dimeticonol, dipropilén glicol, hexilenglicol, seda hidrolizada, isododecano, meticona, metil trimeticona, manuronato de metilsilanol, PEG-7 gliceril cocoato de metilsilanol, Bueno, PEG-10 dimeticona, crosopolímero de PEG-10 dimeticona/vinil dimeticona, PEG-12 dimeticona, PEG/PPG-18/18 dimeticona, PEG/PPG-20/15 dimeticona, pentilenglicol, fenil trimeticona, polimetilsilsesquioxano, miristato de PPG-3 bencil éter, silicato de sílice dimetilo, polvo de seda, siloxano, simeticona, sorbitol, estearil dimeticona, estearil meticona, trietoxicaprililsilano, trimetilsiloxisilicato, xilitol, y estearato de cinc.

35 Los activos de protección solar son sustancias que se agregan a los productos cosméticos/dermatológicos para proteger la piel contra los rayos UV. Pueden ser moléculas orgánicas que absorben rayos ultravioleta de alta energía y liberan la energía como rayos de baja energía, evitando así que los rayos ultravioleta que dañan la piel lleguen a la piel. Pueden ser partículas inorgánicas que reflejan, dispersan y absorben luz ultravioleta. También pueden ser partículas orgánicas que absorben principalmente luz como compuestos químicos orgánicos, pero contienen múltiples cromóforos, pueden reflejar y dispersar una fracción de luz como partículas inorgánicas, y comportarse de manera diferente en formulaciones que los compuestos químicos orgánicos.

45 En algunas realizaciones, los activos de protección solar pueden incluir, pero sin limitación, avobenzona, benzofenona-3, benzofenonas, bumetizol, butilmetoxidibenzoilmetano, ecamsul, ensulizol, metoxicinamato de etilhexilo, homosalato, antranilato de mentilo, meradmiato, Mexoril SX, octinoxato, octisalato, octocrileno, metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo, oxibenzona, Padimato O, ácido paraaminobenzoico (PABA), Parsol 1789, ácido tereftalilidinadialcanforsulfónico, Tinosorb M, Tinosorb S, y dióxido de titanio.

50 Los emulsionantes son sustancias que se agregan a los productos cosméticos/dermatológicos para ayudar a evitar que los ingredientes diferentes (tales como aceite y agua) se separen en una emulsión. Hay 2 tipos de emulsionantes. Los emulsionantes de aceite en agua (o/w) mantienen las gotas de aceite empaquetadas en agua, mientras que los emulsionantes de agua en aceite (w/o) mantienen las gotas de agua empaquetadas en aceite. Los emulsionantes W/O se utilizan para una sensación grasa (por ejemplo, cremas de protección solar y de noche). Los emulsionantes O/W se usan más en productos hidratantes (por ejemplo, lociones corporales, cremas de día).

55 Los tensioactivos son sustancias que se agregan a productos cosméticos/dermatológicos para desengrasar y emulsionar aceites y grasas y suspender la suciedad, permitiendo que se laven, como lo hacen los productos de lavandería. A veces se les conoce como "agentes de limpieza de detergente". En función de su poder de limpieza, los tensioactivos se clasifican en primarios y secundarios o cotensioactivos. De acuerdo con la estructura química hay agentes aniónicos, anfóteros, no iónicos y cuaternarios. Los tensioactivos forman la base de todos los productos de limpieza personal y también pueden tener efectos humectantes, acondicionadores, desengrasantes, emulgentes, y espesantes.

65 En algunas realizaciones, emulsionantes, los tensioactivos y detergentes pueden incluir, pero sin limitación, laureth sulfato amónico, laurilsulfato amónico, araquidil glucósido, ácido behénico, bis-PEG-18 metil éter dimetil silano, pareth C₂₀₋₄₀-40, cocoamidopropil betaína, cocamidopropil dimetilamina, cocamidopropil hidroxisulfatína, coco-glucósido,

aceite de coco, decil glucósido, fosfato de dicetilo, dihidrocoeth-30, cocoanfodiacetato disódico, cocoilglutamato disódico, lauraminopropionato disódico, behenato de glicerilo, citrato de glicéridos vegetales hidrogenados, isohexadecano, isostearamida DEA, lauranfocarboxiglicinato, laureth-23, laureth-4, laureth-7, lauril PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona, alcohol laurílico, glucósido de laurilo, laureth sulfato de magnesio, oleosulfato de magnesio, ácido mirístico, nonoxinoles, ácido oleico, oleth 10, ácido de almendra de palma, ácido palmítico, PEG-60 glicéridos de almendras, PEG-75 glicéridos de manteca de karité, PEG 90M, PEG-10 dimeticona, crosplímero de PEG-10 dimeticona/vinil dimeticona, PEG-10 esteroles de colza, PEG-100 estearato, PEG-12 dimeticona, PEG-120 glucosa dioleato de metilo, PEG-20 sesquiestearato de metil glucosa, PEG-40 estearato, PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, PEG-7 cocoato de glicerilo, PEG-8, PEG-80 laurato de sorbitán, copolímero de PEG/PPG-17/6 (copolímero de polietilenglicol/polipropilenglicol-17/6), PEG/PPG-18/18 dimeticona, PEG/PPG-20/15 dimeticona, poloxámero 184, poloxámero 407, poloxámeros, poligliceril-3 cera de abeja, isoestearato de poliglicerilo-4, isoestearato de poliglicerilo-6, polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, cetil fosfato potásico, hidróxido potásico, miristato potásico, PPG-12 buteth-16, PPG-26-Buteth-26, *Salvia officinalis*, extracto de *Saponaria officinalis*, jabonera, olefina C₁₄₋₁₆ sulfonato sódico, cetearil sulfato sódico, cocoanfocetato sódico, cocoato sódico, cocoil glutamato sódico, cocoil isetionato sódico, dilauramidoglutamida lósica, hexametafosfato sódico, hidróxido sódico, laureth sulfato sódico, laureth-13 carboxilato sódico, lauroanfoacetato sódico, lauroil lactilato sódico, lauroil sarcosinato sódico, lauril glucosa carboxilato sódico, lauril sulfato sódico, metil cocoil taurato sódico, metil taurato sódico, mireth sulfato sódico, kernelato de palma sódico, palmato sódico, carboxilato sódico PEG-7 aceite de oliva, trideceth sulfato sódico, esteareth-20, TEA-lauril sulfato (trietanolamina-lauril sulfato) y ésteres de tribehenina PEG-20.

Los espesantes son sustancias que se agregan a los productos cosméticos/dermatológicos para mejorar la consistencia, volumen y viscosidad de los productos cosméticos, proporcionando así más estabilidad y mejor rendimiento. Mientras que algunos espesantes también tienen propiedades emulsionantes o gelificantes, la mayoría de los espesantes tienen la capacidad de retener agua sobre la piel y, por tanto, actúan como humectantes. Los espesantes pueden ser completamente naturales como las ceras, pero también sintéticos o semisintéticos.

En algunas realizaciones, los espesantes pueden incluir, pero sin limitación, acacia senegal, ricinoleato de acetilglicerilo, aceite de ricino acetilado, glicérido de semilla de algodón hidrogenada acetilada, glicéridos acetilados de almendra de palma, copolímero de acrilatos/metacrilato de esteareth-20, agar, extracto de *Ahnfeltia concinna*, extracto de *Ahnfeltia*, *Alaria esculenta*, algas, extracto de algas, algina, alquilamidas, *Althaea rosea*, *Althea officinalis*, alúmina, hidróxido de aluminio, estearato de aluminio, copolímero de acriloidimetiltaurato amónico/VP, extracto de *Anacystis nidulans*, ácido araquídico, ácido araquidónico, alcohol araquidílico, propionato de araquidilo, arrurruz, extracto de artemia, *Ascophyllum nodosum*, pectinato de ascorbil metilsilanol, extracto de *Asparagopsis armata*, cera de abeja, ácido behénico, cloruro de behentrimonio, alcohol behenílico, *bis*-poliaciladipato de diglicerilo, oxiclóruo de bismuto, benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, triglicérido de ácidos C₁₂₋₁₈, isoparafina C₁₃₋₁₄, triglicérido de ácidos C₁₈₋₃₆, cera de candelilla, triglicérido caprílico/cáprico, carbómero, carboxilato, cera de carnauba, carragenano, extracto de *Caulerpa taxifolia*, celulosa, goma de celulosa, cefalina, Cera alba, cerasina, cetareth-20, alcohol cetearílico, etilhexanoato de cetearilo, cetearil glucósido, octanoato de cetearilo, alcohol cetílico, cetil dimeticona copoliol, cetil hidroxietilcelulosa, palmitato de cetilo, cetil PEG/PPG-10/1-dimeticona, clorela, *Chondrus crispus*, cocamida DEA y MEA, cocoglicéridos, extracto de *Codium tomentosum*, cera de *Copernicia cerifera*, extracto de *Corallina officinalis*, *Cyamopsis tetragonoloba*, DEA oleth-10 fosfato, dietanolamina (DEA), adipato de di-PPG-3 miristil éter, crosplímero de dimeticona, crosplímero de dimeticona/vinil dimeticona, dilinoleato dimérico de dilinoleilo dimérico, hexacaprilato/hexacaprato de dipentaeritritilo, digliceril fosfato disódico, gliceril fosfato disódico, ácido docosahexaenoico, *Dulse*, extracto de *Durvillaea antarctica*, ácido eicosapentaenoico, extracto de *Enteromorpha compressa*, eritropoyetina (Epo), macadamiato de etilo, estearato de etilhexilo, cera de *Euphorbia cerifera*, tierra de batán, gelatina, extracto de *Gellidiella acerosa*, glicereth-26, glicereth-26 fosfato, glicereth-6 laurato, monoestearato de glicerol, triacetato de glicerol, trioleato de glicerol, behenato de glicerilo, cocoato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo, diestearato de glicerilo, isopalmitato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, miristato de glicerilo, oleato de glicerilo, palmitato de glicerilo, polimetacrilato de glicerilo, estearato de glicerilo, estearato de glicerilo SE, glicolestearato, glicolípido, goma guar, cloruro de guar hidroxipropiltrimonio, gomas, extracto de *Haslea ostrearia*, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), extracto de *Himantalia elongata*, coco-glicérido hidrogenado, dideceno hidrogenado, copolímero de acrilato de hidroxietilo/acriloidimetiltaurato sódico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilguar, hidroxipropil almidón fosfato, interleuquina (IL), extracto de musgo irlandés, isohexadecano, isoparafina, lanolato de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, crosplímero de triisoestearato de isopropil titanio/trietoxicaprililsilano, isostearamida DEA, ácido isoesteárico, cera japonesa, extracto de algas marinas, *Laminaria digitata*, *Laminaria longicruris*, *Sacarina laminaria*, laureth-23, laureth-4, laureth-7, lauril PEG-9 polidimetilsiloxietil dimeticona, silicato de litio magnesio y sodio, algarrobo, silicato de aluminio y magnesio, estearato de magnesio, sulfato de magnesio, malva, malvavisco, *Mastocarpus stellatus*, monoetanolamina (MEA), cera microcristalina, *Microcystis aeruginosa*, cera montana, miristato de miristilo, dicaprilo/dicaprato de neopentilglicol, diheptanoato de neopentilglicol, nylon-12, palmitato de octilo, estearato de octilo, octildodecanol, miristato de octildodecilo, ácido oleico, oleth 10, ozokerita, extracto de *Padina pavonica*, extracto de *Palmaria palmata*, palmitoil hexapéptido-12, palmitoil oligopéptido, palmitoil pentapéptido-3, palmitoil tetrapéptido-7, palmitoil tripéptido-5, parafina, pectina, PEG-100 estearato, PEG-150 diestearato, PEG-32, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, tetraisoestearato de pentaeritritilo, tetraoctanoato de pentaeritritilo, polibuteno, polietileno, polietilenglicol, monoestearato de poliglicerol, triisoestearato de poliglicerol 2, poligliceril-3 cera de abeja, diestearato de poligliceril-3-metilglucosa, polisobuteno, polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, polisorbatos, PPG-12 buteth-16, PPG-2 miristil éter propionato, isoestearato de propilenglicol, estearato

de propilenglicol, pululano, extracto de semilla de calabaza, crospolímero dePVM/MA decadieno, *Pyrus cydonia*, *Pyrus malus*, hectorita cuaternio-18, semilla de membrillo, alga roja, ricinoleato, *Salvia officinalis*, extracto de *Sargassum filipendula*, goma de esclerocio, Seamolient, algas marinas, sesquioleato, regulador de información silencioso dos proteínas (sirtuinas), sílice, silicato, copolímero de acrilato/acrilodimetiltaurato sódico, carboximetil β-glucano sódico, hexametafosfato sódico, lauroil lactilato sódico, lauril sulfato sódico, poliacrilato sódico, extracto de *Solanum tuberosum*, oleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitano, estearato de sorbitán, sorbitol, espirulina, ácido esteárico, alcohol estearílico, subtilisina, cera de abejas sintética, TEA-lauril sulfato, dióxido de titanio, tragacanto, factor de crecimiento transformante (TGF), tribehenina, estearato de tridecilo, trimelitato de tridecilo, triglicérido, extracto de semilla de trigonella foenum-graecum, trihidroxiestearina, trilaurina, tripéptido-32, trioctanoína, *Undaria pinnatifida*, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), crospolímero de vinil dimeticona/meticona silsesquioxano, glicéridos de germen de trigo, goma de xantano, xilitol, óxido de cinc, y estearato de cinc.

En algunas realizaciones, Los potenciadores de penetración pueden usarse para ayudar a los compuestos o composiciones proporcionados en este documento a pasar a través de la salida posterior (epidermis) de la piel y hacia la dermis y/o hipodermis de la piel. Los potenciadores de penetración pueden seleccionarse de una de las siguientes clases de compuestos:

1. Alcoholes grasos, ácidos grasos y compuestos relacionados.
2. Productos biológicos tales como lecitinas, fosfolípidos.
3. Aminas y amidas.
4. Agentes complejantes tales como ciclodextrinas.
5. Tensioactivos incluyendo Brij, tweens, spans, y pluronics.
6. N-metilpirrolidona y compuestos relacionados.
7. Compuestos iónicos tales como ascorbato y hialuronato sódico.
8. Dimetilsulfóxido y compuestos relacionados.
9. Disolventes tales como etanol, acetona, glicoles, gliceroles, escualeno, tween 20, etc.
10. Azona y compuestos relacionados.

Las composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas proporcionadas en este documento pueden incluir limpiadores, mascarillas faciales, tónicos, hidratantes, protector solar, aceites y lociones de bronceado, aclaradores de la piel, sueros, y exfoliantes.

Además, se pueden incluir diversos adyuvantes tales como los que se usan comúnmente en la técnica. Estos y otros de dichos compuestos se describen en la bibliografía, por ejemplo, Rowe, R. C.; Sheskey, P. J. & Quinn, M. E. (Eds.). (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Londres Chicago: Pharmaceutical Press; Hoepfner E., et al. (2002). Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas, Aulendorf, Alemania: Cantor; Kemper, F. H., et al. (2000). Blue List Cosmetic Ingredients, Aulendorf, Alemania: Cantor; y Smolinske, S. C. (1992). Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipients, Boca Raton, FL: CRC Press.

Los ingredientes, aditivos, productos o materiales, y adyuvantes, que pueden emplearse en las composiciones discutidas en este documento se mencionan por sus nombres químicos comúnmente usados o por la nomenclatura internacional, (reconocida por la Unión Europea), comúnmente conocida como nombre INCI dado en cualquier edición del International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, (en adelante, Diccionario INCI), o en cualquier edición de la International Buyers' Guide, todo publicado por Personal Care Products Council (PCPC), Washington DC. Numerosos proveedores comerciales de materiales listados por nombre INCI, nombre comercial, o ambos, se puede encontrar en cualquier edición del Diccionario INCI y en numerosas publicaciones comerciales.

Las composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas proporcionadas en este documento pueden administrarse a cualquier tipo de piel, incluida piel normal, piel seca, piel grasa, piel mixta (una combinación de piel grasa y seca o normal, por ejemplo, ciertas áreas de la cara son grasas y otras secas), piel sensible, y piel propensa al acné.

El término "administración" o "administrar" se refiere a un método para proporcionar una dosis de un compuesto o composición cosmética o dermofarmacéutica a un sujeto, donde el método es epicutáneo (tópico) o subcutáneo. Los modos de administración, programaciones de dosificación de los compuestos y composiciones desvelados se pueden determinar según los criterios considerados generalmente en el establecimiento de un tratamiento cosmético y/o dermatológico adaptado a, por ejemplo, el tipo de piel de un paciente. Las composiciones pueden administrarse de modo que cubran toda el área a tratar.

Como se usa en este documento, "uso tópico" y "aplicación tópica" significa aplicar o extender directamente sobre la piel, cabello, o uñas, por ejemplo, mediante el uso de las manos o un aplicador tal como una toallita.

La expresión "composición tópica" como se usa en este documento se refiere a cualquier composición adecuada para la aplicación tópica al tejido queratinoso de mamíferos, tal como en particular a la piel humana. En particular, las composiciones tópicas según la presente divulgación son composiciones cosméticas que pueden aplicarse tópicamente al tejido queratinoso de mamíferos, particularmente a la piel humana.

La expresión "dermatológicamente aceptable" se usa para referirse a compuestos y composiciones que retienen la eficacia biológica y que son adecuados para usar en contacto con la piel o el cabello de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, y similares.

5 La expresión "portador dermatológicamente aceptable", "diluyente dermatológicamente aceptable" o "excipiente dermatológicamente aceptable" se conoce bien en la técnica y se selecciona en función de la aplicación de uso final y se refiere a un producto no tóxico, componente de composición inerte y/o fisiológicamente compatible. Excepto que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones cosméticas y demofarmacéuticas.

10 La expresión "sal dermatológicamente aceptable" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos proporcionados en este documento y, que son adecuados para su uso en contacto con la piel o el cabello de humanos y animales inferiores sin toxicidad excesiva, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, y similares. Los ejemplos no limitantes incluyen, pero sin limitación, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro.

15 Las sales básicas/catiónicas cosméticamente aceptables incluyen, entre otras, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, meglumina, potasio, procaína, sodio y cinc. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos según la presente divulgación o de sus sales dermatológicamente aceptables. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, pero sin limitación, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, ácido sacarínico, y trifluoroacético.

20

25

La administración de los compuestos desvelados en este documento o las sales dermatológicamente aceptables de los mismos puede realizarse a través de cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven a utilidades similares, incluyendo, pero sin limitación, tópica, intravaginal, rectal, intranasal, intralesional, auricular, conjuntiva, por riego, y orofaríngea.

30

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh y/o li para suministro tópico es de aproximadamente 1,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

35 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh y/o li para suministro tópico es de aproximadamente 1,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente 95 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh y/o li para suministro tópico es de aproximadamente 2,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente 85 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

40

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh y/o li para suministro tópico es de aproximadamente 2,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente 75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

45 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh y/o li para suministro tópico es de aproximadamente 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de compuestos de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh y/o li para suministro tópico es de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a aproximadamente 25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

50 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración individual.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración dos veces al día.

55

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración tres veces al día.

60 La presente divulgación también se refiere a una composición que comprende hasta 75 % en peso de un compuesto de Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh y/o li, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, una composición puede comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % del compuesto en solución.

65 En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % del compuesto en solución.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 % del compuesto en solución.

5 En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 % del compuesto en solución.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 % del compuesto en solución.

10 En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,15 % del compuesto en solución.

15 En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,45 % del compuesto en solución.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,25 % del compuesto en solución.

20 En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2 % del compuesto en solución.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,40 % del compuesto en solución.

25 En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,25 % del compuesto en solución.

30 En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,20 % del compuesto en solución.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,35 % del compuesto en solución.

35 En algunas realizaciones, la composición comprenderá aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,3 % del compuesto en solución.

Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar dependiendo del compuesto específico y la gravedad de la afección a aliviar. Además, hay que entender que, para cualquier sujeto concreto, los regímenes de dosificación específicos se pueden ajustar con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en este documento son solo ejemplares y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

40 En este documento se proporcionan composiciones que comprenden uno o más compuestos según la fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, y/o Ii, que pueden usarse para mejorar la apariencia estética de la piel.

En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, y/o Ii, puede usarse en un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por envejecimiento de la piel.

50 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, y/o Ii, puede usarse en un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por daño ambiental a la piel.

55 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, y/o Ii puede usarse en un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por una o más arrugas, piel seca, piel sensible o síntomas dermatológicos causados por una regulación homeostática ineficaz de una piel sana.

60 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, y/o Ii puede usarse en un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada, o para tratar o prevenir, una afección/trastorno de la piel (por ejemplo, una afección/trastorno de la piel acompañado de pérdida de elasticidad de la piel).

65 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig,

lh, y/o li, puede usarse en un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por arrugas, flacidez y/o pérdida de elasticidad de la piel.

5 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li, puede usarse en un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada, o para tratar o prevenir, acné. Por ejemplo, el acné puede seleccionarse de uno o más de acné simple, acné comedónico, acné papulopustular, acné papulocomedónico, acné nodulocístico, acné conglobata, acné queiloide de la nuca, acné miliar recurrente, acné necrótico, acné neonatal, acné ocupacional, acné rosácea, acné senil, acné solar o acné relacionado con medicación.

10 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li, puede usarse en un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por deterioro de viscoelasticidad de la piel.

15 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li puede usarse en un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por una o más arrugas y/o líneas finas, piel marchita, falta de elasticidad y/o tono de la piel, adelgazamiento de la dermis, degradación de fibras de colágeno, piel flácida, piel adelgazada y degradación interna de la piel después de exposición a radiación ultravioleta.

20 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li puede usarse en un método cosmético para disminuir la aparición de líneas finas y/o arrugas en la piel.

25 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li, puede usarse en un método cosmético para crear una apariencia más juvenil de la piel.

30 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li, puede usarse en un método cosmético para disminuir la apariencia de bolsas y/o anillos alrededor de los ojos.

En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li, puede usarse en un método cosmético para reducir la aparición de hiperpigmentación.

35 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li puede usarse en un método cosmético para aumentar o restaurar la elasticidad, resistencia y/o flexibilidad de la piel.

40 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li puede usarse en un método cosmético para mejorar o aumentar uno o más del grosor, elasticidad, flexibilidad, resplandor, brillo, y gordura de la piel. Comprendiendo el método cosmético administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li.

45 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li puede usarse en un método cosmético para mejorar la finura de la textura de la piel.

En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li puede usarse en un método cosmético para mejorar la apariencia de piel arrugada, estriada, seca, escamosa, envejecida o fotodañada.

50 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li puede usarse en un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por decoloraciones de la piel.

55 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li puede usarse en un método cosmético para blanquear, aclarar y/o blanquear la piel.

En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li puede usarse en un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por, o tratar o prevenir, hiperpigmentación.

60 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li puede usarse en un método cosmético para alterar la apariencia estética de la piel asociada o afectada por, o tratar o prevenir, piel fotodañada.

65 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, lb, lc, ld, le, lf, lg, lh, y/o li puede usarse en un método cosmético para tratar o prevenir la deposición de pigmento en la piel causada

por la exposición a rayos UV.

5 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y/o li puede usarse en un método cosmético para tratar o prevenir vitiligo (afección de la piel en la que hay una pérdida de color marrón (pigmento) en áreas de la piel).

10 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y/o li puede usarse en un método cosmético para tratar o prevenir un trastorno de curación de heridas en un mamífero.

15 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y/o li puede usarse en un método cosmético para promover la proliferación y/o movilidad de queratinocitos de la piel y/o fibroblastos de la dermis (por ejemplo, para aumentar la regeneración de la piel).

20 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y/o li puede usarse en un método cosmético para mejorar la actividad de reparación de células epidérmicas, por ejemplo, en un ser humano.

25 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y/o li puede usarse en un método cosmético para aumentar la proliferación de fibroblastos, proliferación de queratinocitos y/o expresión de colágeno.

30 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y/o li puede usarse en un método cosmético para reducir la actividad de colagenasa.

35 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y/o li puede usarse en un método cosmético para mejorar el grosor de la epidermis.

40 En una realización, una composición que comprende uno o más compuestos según la Fórmula I, la, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, y/o li puede usarse para inhibir la producción de melanina.

En algunas realizaciones, las composiciones son composiciones cosméticas.

45 También se proporcionan en este documento kits. Típicamente, un kit incluye uno o más compuestos o composiciones como se describe en este documento. En determinadas realizaciones, un kit puede incluir uno o más sistemas de suministro, por ejemplo, para suministrar o administrar un compuesto como se proporciona en este documento, e instrucciones para el uso del kit (por ejemplo, instrucciones para tratar a un paciente).

40 Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende de forma habitual una persona normalmente experta en la materia a la que pertenece esta divulgación. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan por referencia en su totalidad.

45 El término "comprender" como se usa en este documento es sinónimo de "incluir" "contener", o "caracterizado por", y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas adicionales, elementos o etapas de métodos adicionales que se hayan mencionado.

50 **Ejemplos**

Ejemplo 1.

55 Este ejemplo demuestra los beneficios antienvjecimiento de los compuestos de la divulgación actual en sujetos femeninos humanos.

60 Se reclutaron tres grupos de mujeres para evaluar y comparar la eficacia de tres productos de prueba antienvjecimiento (dirigidos al área del ojo periorbital) destinados a reducir la aparición de líneas finas, arrugas en el canto externo de los ojos (área de patas de gallo) durante un período de 12 semanas. La evaluación de arrugas se realizó instrumentalmente utilizando un sistema de análisis de imagen Visioscan. La eficacia del producto de prueba se evaluó mediante la autoevaluación del panelista a través de respuestas a un cuestionario que consta de 3-4 preguntas (Q1, Q2, Q3 y Q4). Cada etapa en la progresión de los tratamientos se documentó fotográficamente utilizando una técnica de Fotografía Emparejada Científicamente de Alta Resolución. El análisis de imagen se utilizó para cuantificar los cambios en las líneas finas y la condición de patas de gallo observadas en las Fotografías Emparejadas Científicamente.

Selección del sujeto:

Número: Seis sujetos (dos por grupo) para completar el estudio.

Sexo: Mujeres

5 Raza: Caucásica/asiática/hispana

Intervalo de edad: 40 a 60 años de edad

Muestras de prueba:

10 Tópica 0,15 % del Compuesto n.º 222 en Aceite (mezcla 50/50 de Dicaprilato/Dicaprato de Propilenglicol y Triglicérido Caprílico/Caprico) (Cohorte 1)
Tópica 0,15 % del Compuesto n.º 222 en PEG400 (Cohorte 2)
Tópica 0,05 % del Compuesto n.º 222 en PEG400 (Cohorte 3)

15 Antes de tomar medidas de referencia, las áreas de participación se marcaron en la superficie facial utilizando una plantilla estándar, para garantizar que los instrumentos se reposicionaran en el mismo lugar en cada visita. Las mediciones biofísicas (Evaluación de la superficie de la piel viva a través de Visioscan) fueron realizadas por un técnico capacitado. se tomaron Fotografías emparejadas científicamente de alta resolución de pretratamiento.

20 Todos los sujetos recibieron instrucciones para usar el material de prueba una vez al día, como parte de su rutina diaria de cuidado de la piel. Inmediatamente después de las evaluaciones de referencia, los sujetos recibieron el producto con las siguientes instrucciones:

25 GRUPO 1 - Compuesto n.º 222 tópico 0,15 % en aceite (Cohorte 1): Se instruyó a los sujetos para que sostuvieran la botella en un ángulo tal que la bola giratoria estuviera en la parte inferior y aplicara la bola giratoria al área periorbital, incluyendo el área de patas de gallo, 2-3 veces, comenzando desde el área debajo del ojo (y por encima del pómulo) y avanzando hacia la punta externa de la ceja. Después de 2-3 rodillos, pudieron ver humedad en el área tratada. Este procedimiento se repitió para el otro ojo.

30 GRUPOS 2 y 3 - Compuesto n.º 222 tópico 0,15 % en PEG (cohorte 2) y compuesto n.º 222 tópico 0,05 % en PEG (cohorte 3): Se instruyó a los sujetos para que mantuvieran el dispensador en posición vertical con una mano y con la punta del dedo índice sobre la bomba (similar a sostener un contenedor de pulverización), vertieran una pequeña cantidad del producto en la palma de su otra mano bombeando una o dos veces. El producto luego se aplicó sobre el área periorbital, incluyendo el área de patas de gallo, de ambos ojos con su dedo índice.

35 Después de 2, 4, 8 y 12 semanas de uso diario de los productos de prueba, los sujetos de prueba regresaron al sitio de estudio con el producto de prueba aplicado. Después de aclimatarse a las condiciones ambientales, se tomaron fotografías emparejadas científicamente de alta resolución y se repitieron las mediciones biofísicas (evaluación de la superficie de la piel viva a través de Visioscan) utilizando la plantilla estándar para identificar los sitios de prueba en la cara. Además (durante el período de aclimatación) se pidió a todos los participantes que completaran un cuestionario de autoevaluación.

45 Evaluación de la superficie de la piel viva - Visioscan: El Visioscan (Courage y Khazaka) tomó una imagen directa de la piel viva utilizando un cabezal de medición que contiene una cámara CCD y dos lámparas halógenas de metal colocadas una frente a la otra para garantizar una iluminación uniforme del campo de medición en la piel (Skin Pharmacol Appl Skin Physiol (1999), 12(1-2), 1-11 y Cosmetic & Toiletries magazine (2009), 124(6), 51-54). La distribución del nivel de gris de los píxeles en la imagen corresponde a diferentes fenómenos (los píxeles blancos representan la descamación en la piel, los píxeles oscuros representan líneas y arrugas). El software con Visioscan calcula automáticamente la suavidad de la piel, aspereza de la piel, parámetros de formación de escamas y arrugas. Las imágenes de Visioscan se tomaron en los siguientes puntos temporales: Línea base Día 0 (comienzo del estudio),
50 Semana 2, Semana 4, Semana 8 y Semana 12 (final de la prueba).

55 Fotografía emparejada científicamente de alta resolución con análisis de imagen PhotoGrammetrix™: Exclusivamente detallada, alta resolución antes y después de tomar fotografías digitales, con fondo fijo de cámara, ángulos, ajustes, iluminación, situación de panelista, barras de color, balance de blancos, estandarizado y certificado digitalmente sin retocar. Cada etapa en el progreso del tratamiento del producto fue documentada fotográficamente. Este conjunto de fotografías proporcionó un registro visual de la eficacia de los productos. Se tomaron fotografías de la cara completa, frontal, vista izquierda 45 ° y derecha 45 ° en los siguientes puntos temporales: Línea base Día 0 (comienzo del estudio),
Semana 2, Semana 4, Semana 8 y Semana 12 (final de la prueba).

60 Los datos de origen fueron lecturas de Visioscan y PhotoGrammetrix Image Analysis junto con evaluaciones subjetivas, que se sumaron e informaron como calificaciones promedio. Se colocaron fotografías una al lado de la otra para comparar las fotografías antes y después de la aplicación del producto de prueba en el área de los ojos. Los datos fuente del análisis de reducción de arrugas consistieron en la cuantificación del área de patas de gallo en unidades relativas (px), recogidos al inicio y, la semana 2, 4, 8 y 12 de evaluaciones. Los datos obtenidos a través de Visioscan
65 y de PhotoGrammetrix Image Analysis se citaron como % de diferencia con respecto a la línea base en cada uno de los puntos temporales descritos anteriormente. Se realizó un análisis de ensayo t emparejado con el fin de comparar

los resultados de las mediciones de la aplicación del producto posterior a la prueba con las mediciones de referencia, cuando correspondiera. La significación estadística se estableció si se calculó $p \leq (\alpha = 0,05)$.

Tabla 2. Cuestionario de autoevaluación - Compuesto n.º 222 tópico 0,15 % en aceite (Cohorte 1)

1. Mis arrugas en el área ocular han mejorado desde el comienzo del estudio. Q1					
Respuesta:	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Ni en acuerdo ni en desacuerdo	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 1		5		4	
Sujeto n.º 2		2		2	
Puntuación media:		3,50		3,00	
<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	0 %		0 %	
	2	50 %		50 %	
	3	0 %		0 %	
	4	0 %		50 %	
	5	50 %		0 %	
2. En comparación con el comienzo del estudio, la apariencia de mi piel alrededor de cualquiera de mis ojos es... Q2					
Respuesta:	Mejor	Poco mejor	Igual	Poco peor	Peor
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 1		3		3	
Sujeto n.º 2		2		2	
Puntuación media:		2,50		2,50	
<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	0 %		0 %	
	2	50 %		50 %	
	3	50 %		50 %	
	4	0 %		0 %	
	5	0 %		0 %	
3. En comparación con el comienzo del estudio, ¿Cómo te sientes respecto al área tratada que rodea tus ojos y la aparición de arrugas? Q3					
Respuesta:	Muy Satisfecha	Satisfecha	Ni satisfecha ni insatisfecha	Insatisfecha	Muy insatisfecha
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 1		3		3	
Sujeto n.º 2		2		1	
Puntuación media:		2,50		2,00	
<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	0 %		50 %	
	2	50 %		0 %	
	3	50 %		50 %	
	4	0 %		0 %	
	5	0 %		0 %	
4. En comparación con el comienzo del estudio, ¿has sentido alguna molestia, aparte de un ligero hormigueo, en el área tratada durante el estudio? Q4					
Respuesta:	No	Sí, molestias ocasionales que duran menos de una hora	Sí, molestias ocasionales que duran más de una hora	Sí, todos los días durando menos de una hora	Sí, todos los días durando más de una hora
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 1		1		1	
Sujeto n.º 2		2		2	
Puntuación media:		1,50		1,50	

ES 2 762 559 T3

<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	50 %	50 %
	2	50 %	50 %
	3	0 %	0 %
	4	0 %	0 %
	5	0 %	0 %

Tabla 3. Cuestionario de autoevaluación - Compuesto n.º 222 tópicos 0,15 % en PEG (Cohorte 2)

1. Mis arrugas en el área ocular han mejorado desde el comienzo del estudio. Q1					
Respuesta:	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Ni en acuerdo ni en desacuerdo	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 3		3		2	
Sujeto n.º 4		4		4	
Puntuación media:		3,50		3,00	
<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	0 %		0 %	
	2	0 %		50 %	
	3	50 %		0 %	
	4	50 %		50 %	
	5	0 %		0 %	
2. En comparación con el comienzo del estudio, la apariencia de mi piel alrededor de cualquiera de mis ojos es... Q2					
Respuesta:	Mejor	Poco mejor	Igual	Poco peor	Peor
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 3		2		2	
Sujeto n.º 4		3		3	
Puntuación media:		2,50		2,50	
<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	0 %		0 %	
	2	50 %		50 %	
	3	50 %		50 %	
	4	0 %		0 %	
	5	0 %		0 %	
3. En comparación con el comienzo del estudio, ¿Cómo te sientes respecto al área tratada que rodea tus ojos y la aparición de arrugas? Q3					
Respuesta:	Muy Satisfecha	Satisfecha	Ni satisfecha ni insatisfecha	Insatisfecha	Muy insatisfecha
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 3		2		2	
Sujeto n.º 4		3		4	
Puntuación media:		2,50		3,00	
<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	0 %		0 %	
	2	50 %		50 %	
	3	50 %		0 %	
	4	0 %		50 %	
	5	0 %		0 %	
4. En comparación con el comienzo del estudio, ¿has sentido alguna molestia, aparte de un ligero hormigueo, en el área tratada durante el estudio? Q4					
Respuesta:	No	Sí, molestias ocasionales que duran menos de una hora	Sí, molestias ocasionales que duran más de una hora	Sí, todos los días durando menos de una hora	Sí, todos los días durando más de una hora
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 3		2		4	
Sujeto n.º 4		1		1	
Puntuación media:		1,50		2,50	
<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	50 %		50 %	
	2	50 %		0 %	
	3	0 %		0 %	
	4	0 %		50 %	
	5	0 %		0 %	

Tabla 4. Cuestionario de autoevaluación - Compuesto n.º 222 tópico 0,05 % en PEG (Cohorte 3)

1. Mis arrugas en el área ocular han mejorado desde el comienzo del estudio. Q1					
Respuesta:	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	Ni en acuerdo ni en desacuerdo	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 5		2		1	
Sujeto n.º 6		2		2	
Puntuación media:		2,00		1,50	
<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	0 %		50 %	
	2	100 %		50 %	
	3	0 %		0 %	
	4	0 %		0 %	
	5	0 %		0 %	
2. En comparación con el comienzo del estudio, la apariencia de mi piel alrededor de cualquiera de mis ojos es... Q2					
Respuesta:	Mejor	Poco mejor	Igual	Poco peor	Peor
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 5		1		1	
Sujeto n.º 6		2		2	
Puntuación media:		1,50		1,50	
<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	50 %		50 %	
	2	50 %		50 %	
	3	0 %		0 %	
	4	0 %		0 %	
	5	0 %		0 %	
3. En comparación con el comienzo del estudio, ¿Cómo te sientes respecto al área tratada que rodea tus ojos y la aparición de arrugas? Q3					
Respuesta:	Muy Satisfecha	Satisfecha	Ni satisfecha ni insatisfecha	Insatisfecha	Muy insatisfecha
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 5		1		1	
Sujeto n.º 6		3		2	
Puntuación media:		2,00		1,50	
<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	50 %		50 %	
	2	0 %		50 %	
	3	50 %		0 %	
	4	0 %		0 %	
	5	0 %		0 %	
4. En comparación con el comienzo del estudio, ¿has sentido alguna molestia, aparte de un ligero hormigueo, en el área tratada durante el estudio? Q4					
Respuesta:	No	Sí, molestias ocasionales que duran menos de una hora	Sí, molestias ocasionales que duran más de una hora	Sí, todos los días durando menos de una hora	Sí, todos los días durando más de una hora
Puntuación:	1	2	3	4	5
N.º ID de panelista:		Día 7		Día 14	
Sujeto n.º 5		1		1	
Sujeto n.º 6		1		1	
Puntuación media:		1,00		1,00	
<i>Puntuación vs. % Respondedores:</i>	1	100 %		100 %	
	2	0 %		0 %	

	3	0 %	0 %
	4	0 %	0 %
	5	0 %	0 %

Tabla 5. Reducción de la rugosidad [SEr] a través de Visioscan - Compuesto n.º 222 Tópico 0,15 % en aceite (Cohorte 1)

N.º ID del panelista:	Basal	Día 7	Individuo % Diferencia	Día 14	Individuo % Diferencia
Sujeto n.º 1	2,50	2,46	-1,60 %	2,25	-9,82 %
Sujeto n.º 2	1,90	1,48	-21,90 %	1,29	-31,93 %
Media:	2,20	1,97		1,77	
% Diferencia		-10,36 %		-19,36 %	

5 Tabla 6. Reducción de rugosidad [SEr] a través de Visioscan - Compuesto n.º 222 Tópico 0,15 % en PEG (Cohorte 2)

N.º ID del panelista:	Basal	Día 7	Individuo % Diferencia	Día 14	Individuo % Diferencia
Sujeto n.º 3	2,21	1,95	-11,79 %	1,90	-13,83 %
Sujeto n.º 4	1,51	1,39	-7,84 %	1,35	-10,63 %
Media:	1,86	1,67		1,62	
% Diferencia		-10,19 %		-12,53 %	

Tabla 7. Reducción de rugosidad [SEr] a través de Visioscan - Compuesto n.º 222 Tópico 0,05 % en PEG (Cohorte 3)

N.º ID del panelista:	Basal	Día 7	Individuo % Diferencia	Día 14	Individuo % Diferencia
Sujeto n.º 5	2,58	1,83	-29,07 %	1,77	-31,40 %
Sujeto n.º 6	1,52	1,44	-5,26 %	1,24	-18,42 %
Media:	2,05	1,64		1,51	
% Diferencia		-20,24 %		-26,59 %	

10 Ejemplo 2.

Se reclutaron cuatro grupos de mujeres para evaluar y comparar la eficacia de cuatro productos de prueba antienvjecimiento (dirigidos al área del ojo periorbital) destinados a reducir la aparición de líneas finas, arrugas en el canto externo de los ojos (área de patas de gallo) durante un período de 12 semanas. La evaluación de arrugas se realizó instrumentalmente utilizando un sistema de análisis de imagen Visioscan. La eficacia del producto de prueba se evaluó mediante la autoevaluación del panelista a través de respuestas al cuestionario. Cada etapa en el progreso de los tratamientos se documentó fotográficamente utilizando la técnica de Fotografía Emparejada Científicamente de Alta Resolución. El análisis de imagen se utilizó para cuantificar los cambios en las líneas finas y la condición de patas de gallo observadas en las Fotografías Emparejadas Científicamente.

Selección del sujeto:

Número: Ochenta y tres sujetos (veinte o veintiuno por grupo) para completar el estudio.

Sexo: Mujeres

Raza: Caucásica/asiática/hispana

Intervalo de edad: 40 a 60 años de edad

Muestras de prueba:

Tópica 0,15 % del Compuesto n.º 222 en Aceite (mezcla 50/50 de Dicaprilato/Dicaprato de Propilenglicol y Triglicérido Caprílico/Caprico) (Cohorte 1)

Tópica 0,05 % del Compuesto n.º 222 en Aceite (mezcla 50/50 de Dicaprilato/Dicaprato de Propilenglicol y Triglicérido Caprílico/Caprico) (Cohorte 2)

Tópica 0,15 % del Compuesto n.º 222 en PEG400 (Cohorte 3)

Tópica 0,05 % del Compuesto n.º 222 en PEG400 (Cohorte 4)

El protocolo de prueba y la evaluación fueron los mismos que en el Ejemplo 1.

Las Figuras 1 y 2 muestran el cambio medio en la rugosidad desde la línea base y el porcentaje de reducción de arrugas de la piel de los sujetos de prueba después del tratamiento tópico de las áreas periorbitales por el compuesto

n.º 222 en las 4 cohortes.

La siguiente Tabla 8 muestra más detalles de la Cohorte 1 en la semana 8 y la semana 12 en comparación con la línea de base.

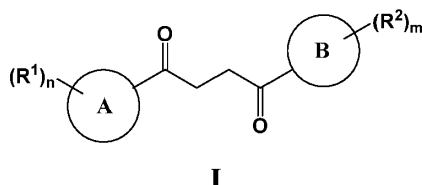
5

Tabla 8. Cambio en la rugosidad y cambio en la profundidad de las arrugas a través de Visioscan - Compuesto n.º 222 Tópico 0,05 % en aceite (Cohorte 2) en la semana 8 y semana 12.

	Semana 8	Semana 12
Número de sujetos de prueba	21	21
Cambio en rugosidad		
Media (DE)	-0,85 (0,59)	-1,01 (0,59)
Mediana [Min, Max]	-0,67 [-2,00, -0,02]	-0,79 [-1,79, -0,21]
% de cambio en rugosidad		
Media (DE)	-32,9 % (15,8)	-39,3 % (14,6)
Mediana [Min, Max]	-33,9 % [-57,7, -0,9]	-40,9 % [-59,8, -10,3]
Cambio en la profundidad de las arrugas (x10 ⁴)		
Media (DE)	-0,89 (0,63)	-0,92 (0,76)
Mediana [Min, Max]	-0,79 [-2,10, 0,05]	-0,85 [-2,47, 0,49]
% de cambio en la profundidad de arrugas		
Media (DE)	-58,0 % (24,2)	-54,1 % (35,5)
Mediana [Min, Max]	-59,3 % [-86,8, 4,1]	-63,5 % [-88,2, 38,9]

REIVINDICACIONES

1. Un método cosmético para mejorar la apariencia estética de la piel de un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal dermatológicamente aceptable del mismo:



en donde:

el anillo A es un heteroarilo de 7-12 miembros, con la condición de que un átomo de carbono en el anillo esté unido al carbono carbonílico;

el anillo B se selecciona del grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de 5-6 miembros, con la condición de que un átomo de carbono en el anillo esté unido al carbono carbonílico;

R¹ es un sustituyente unido al Anillo A y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN;

R² es un sustituyente unido al Anillo B y se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, -CH₂OH, -CH₂N(R^{3b})₂, -haloalquilo C₁₋₃, haluro, -OR³, y CN;

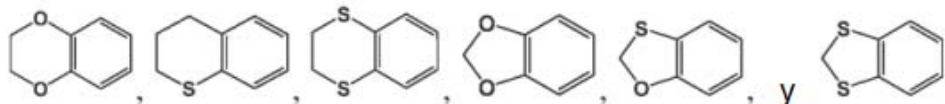
cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y -haloalquilo C₁₋₃;

cada R^{3b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y -alquilo C₁₋₃ sin sustituir;

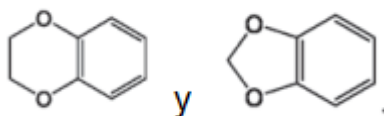
cada n es 0 a 10; y

cada m es 0 a 5.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:

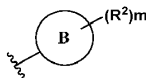


4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde al menos un R¹ es haluro.

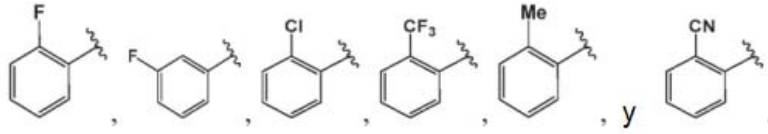
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde n es 0.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el anillo B es fenilo.

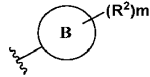
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde



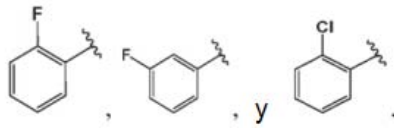
se selecciona del grupo que consiste en



5 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde



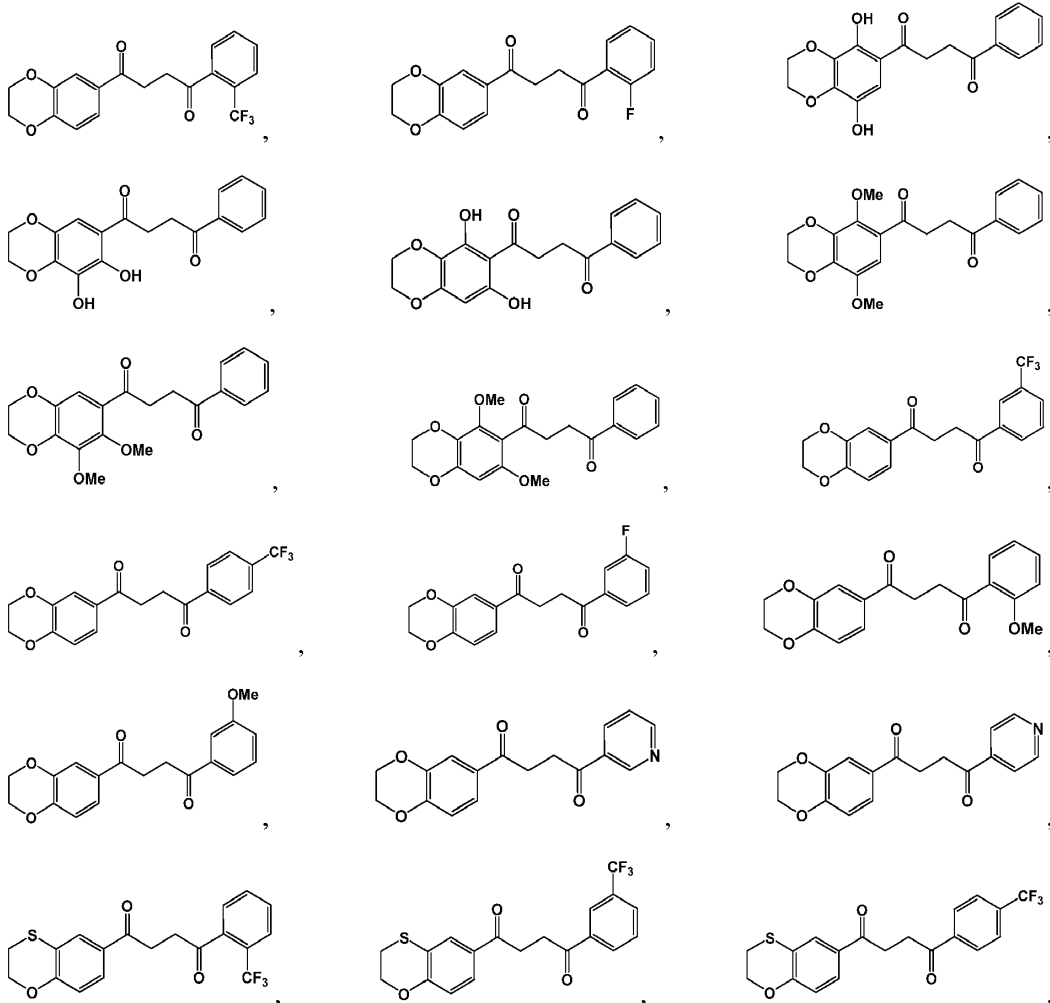
se selecciona del grupo que consiste en



10

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde m es 0.

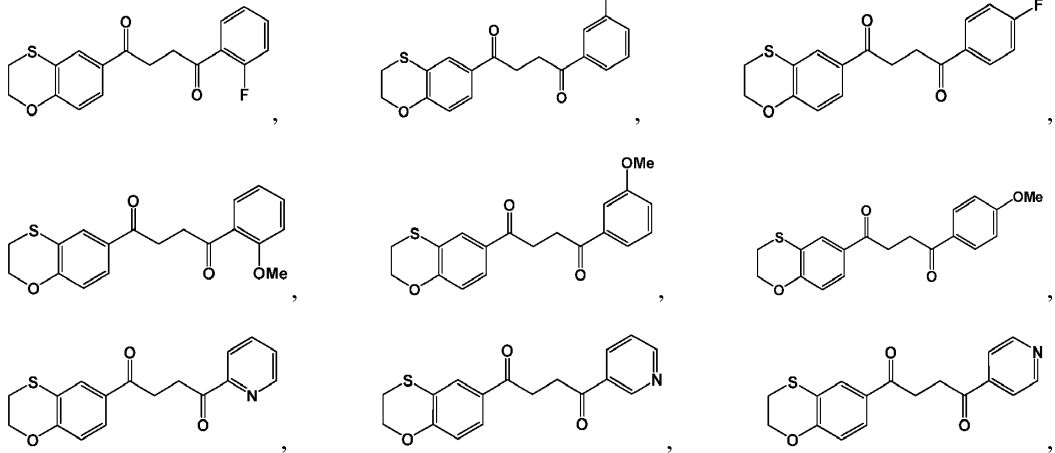
15 10. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:



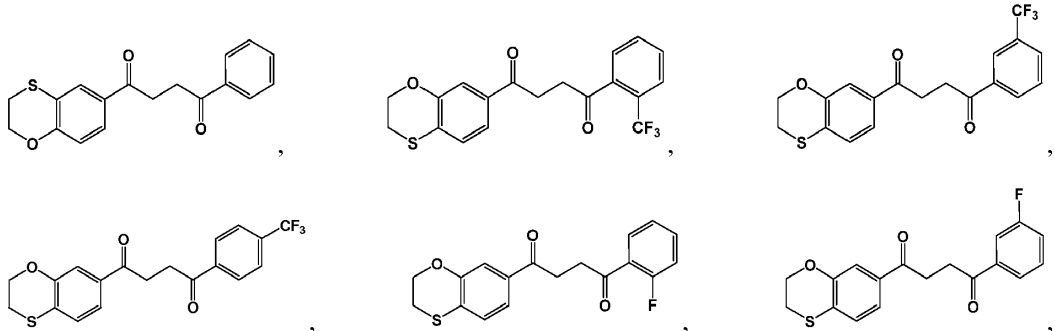
20

25

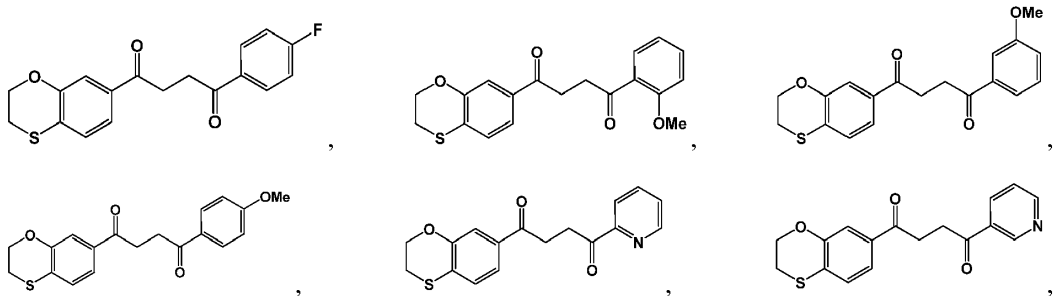
5



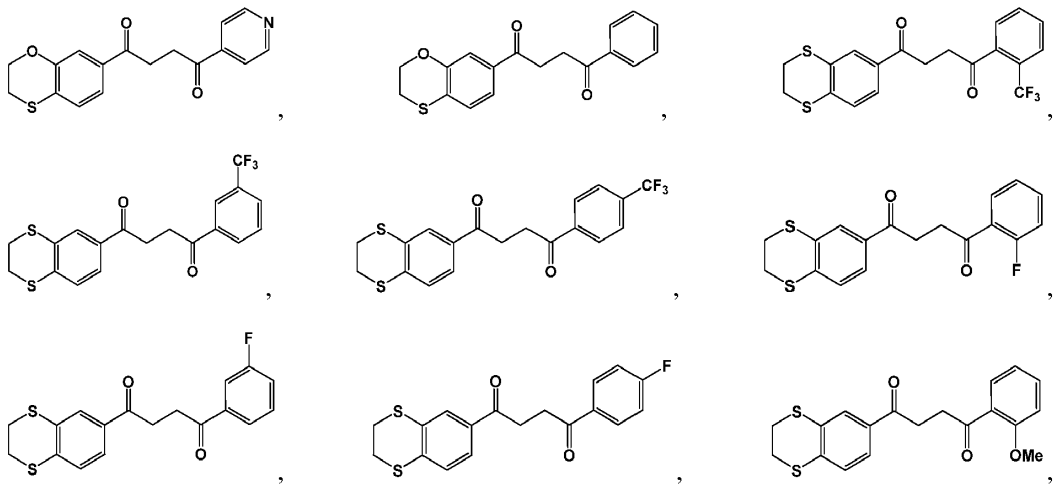
10



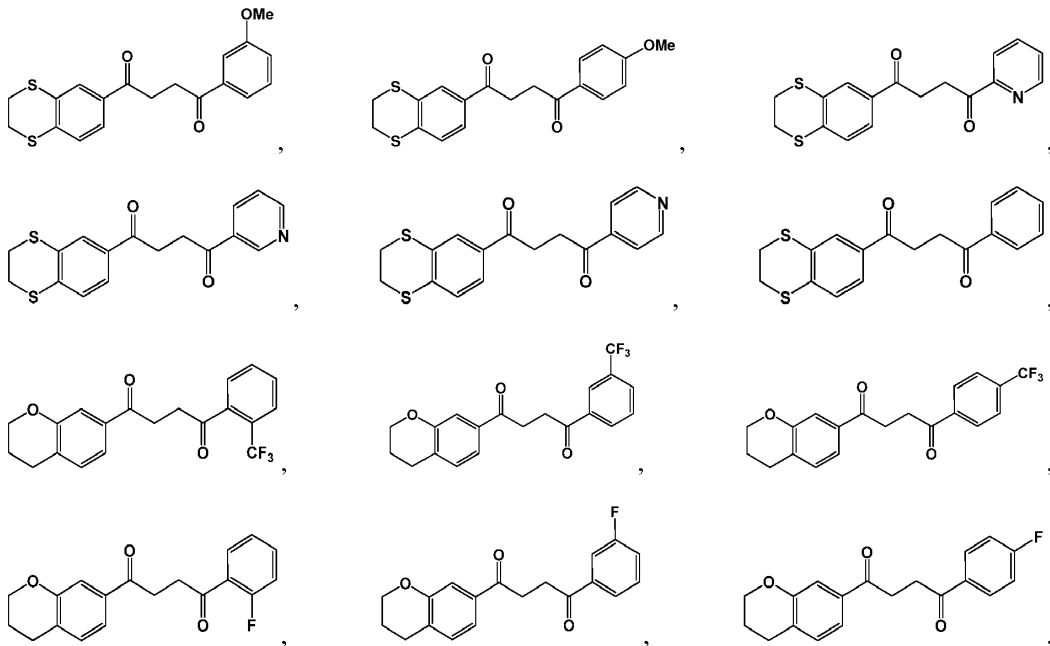
15



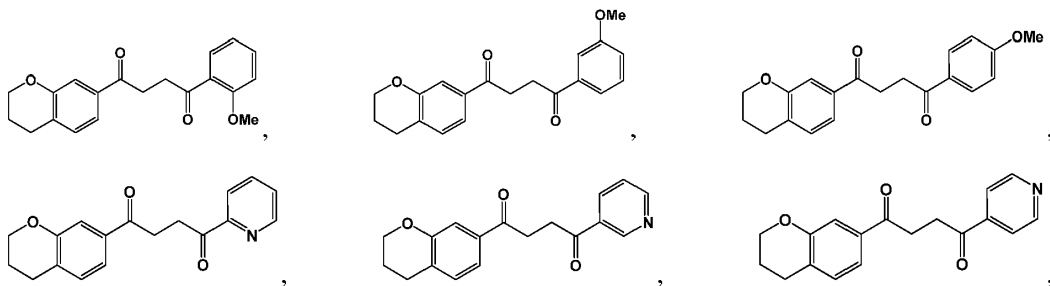
20



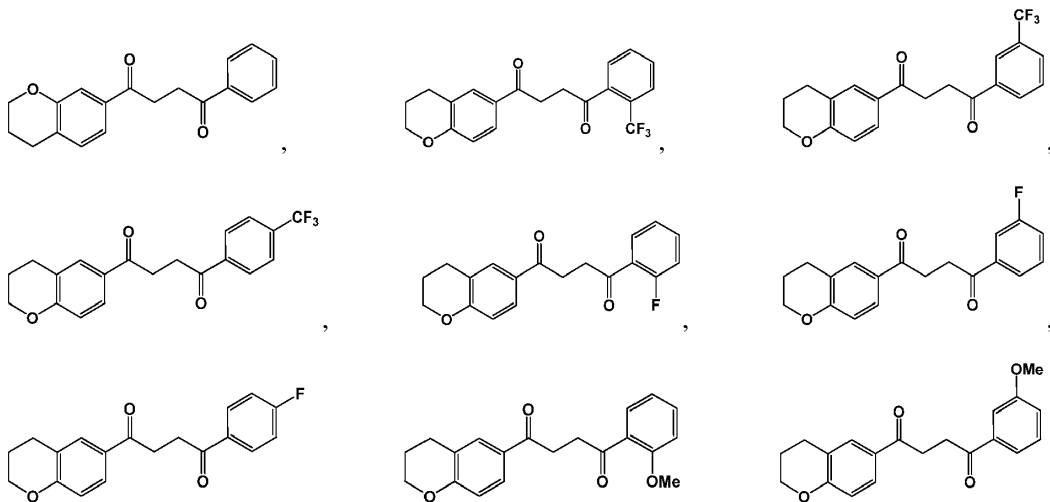
5



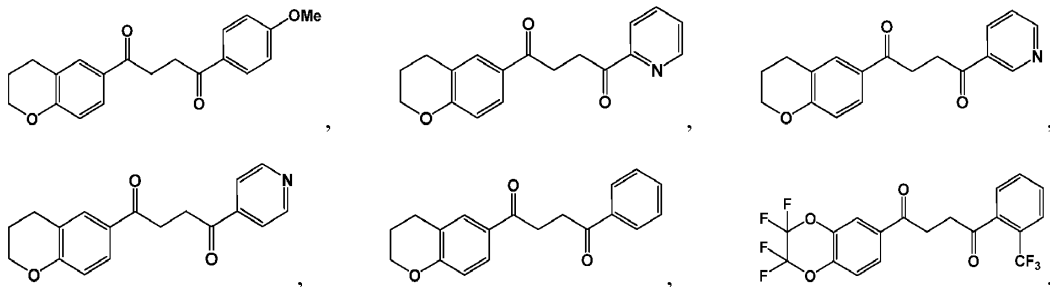
10



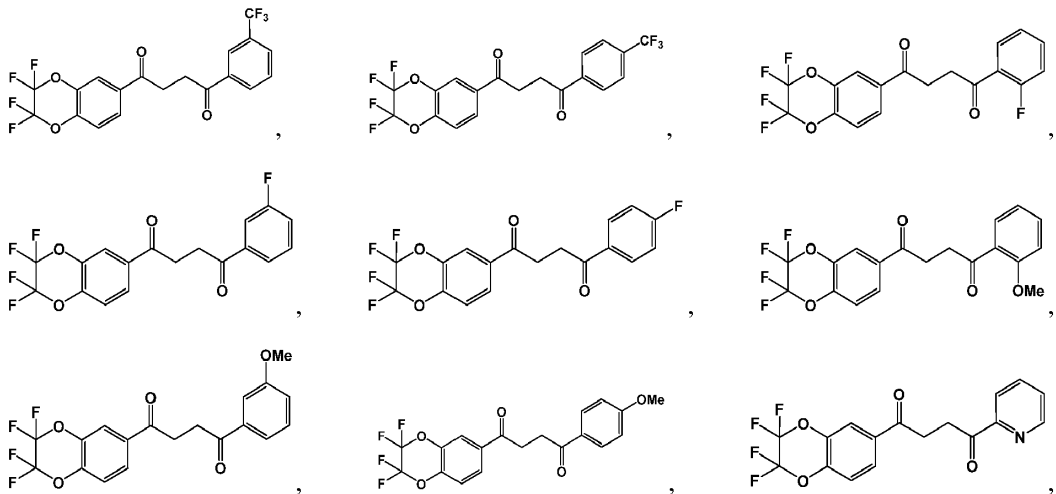
15



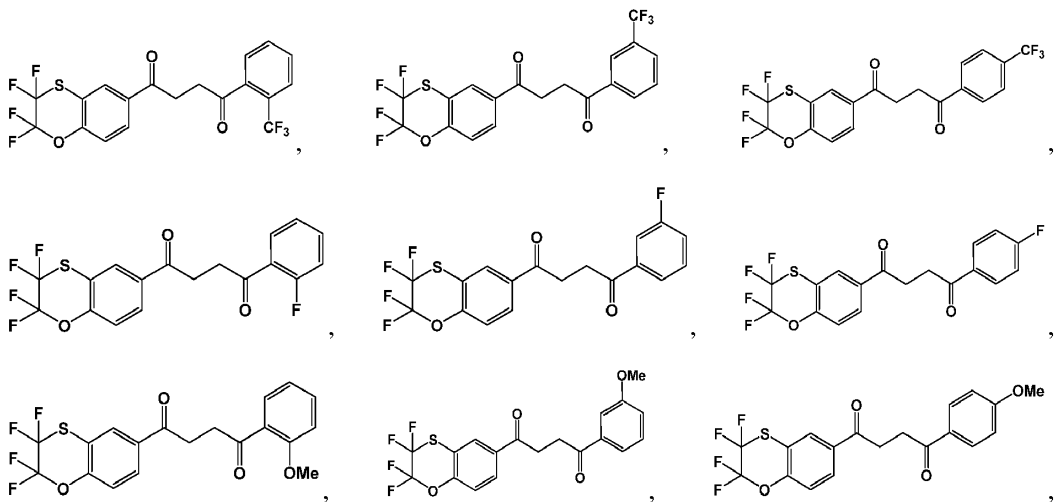
20



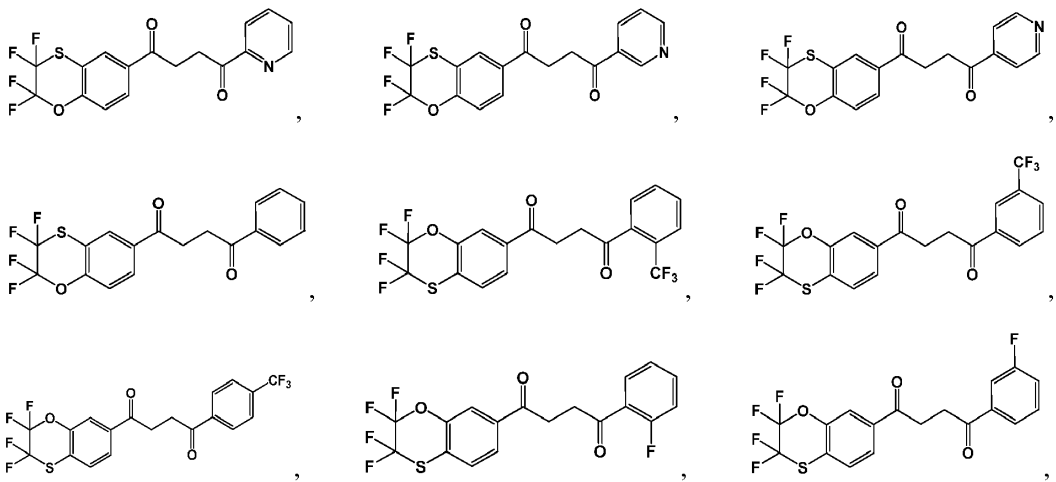
5



10

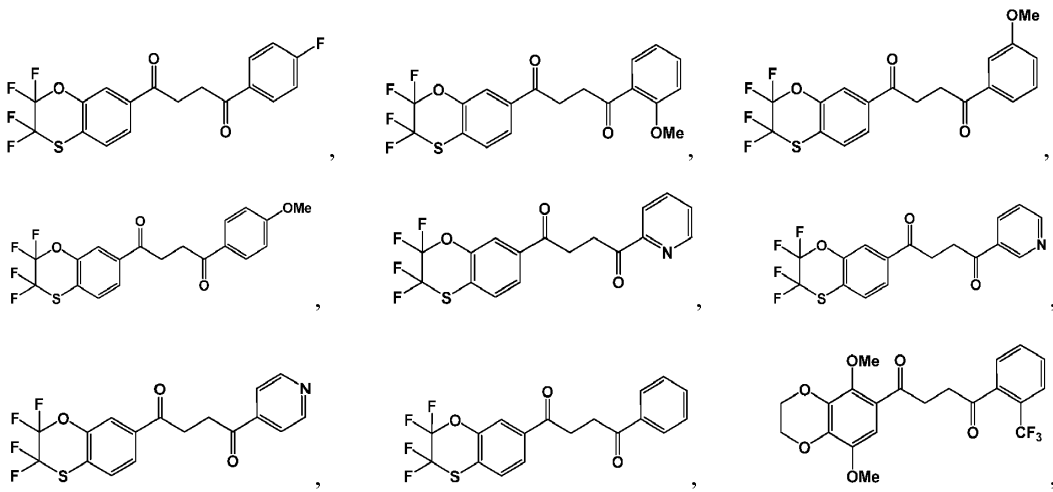


15

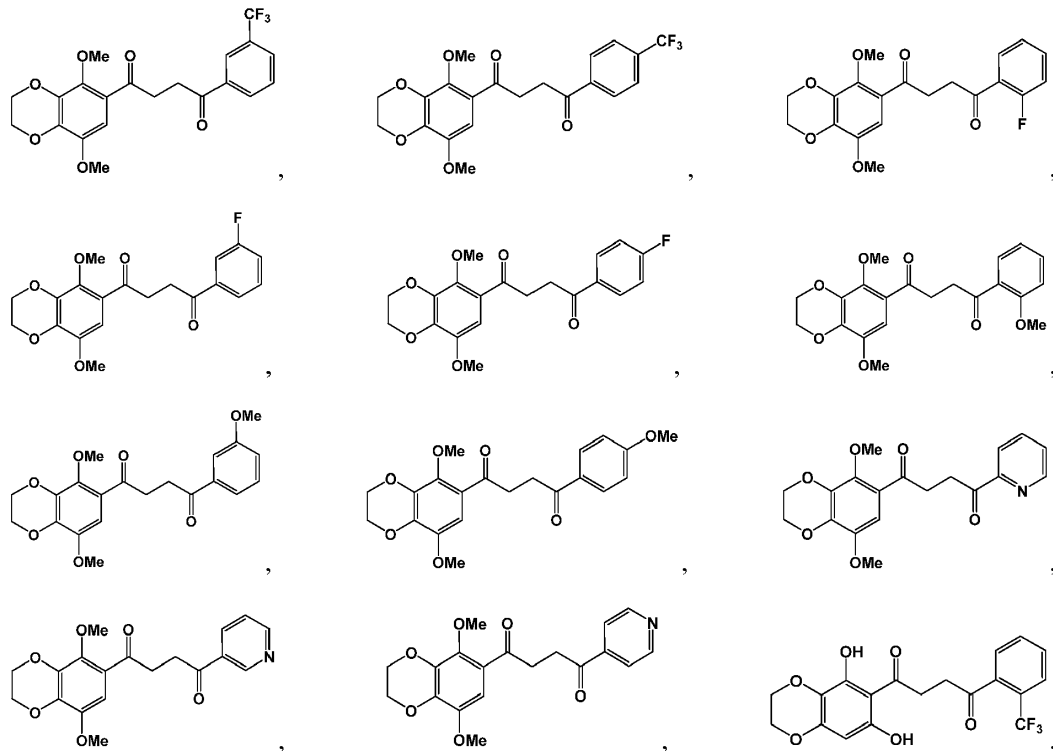


20

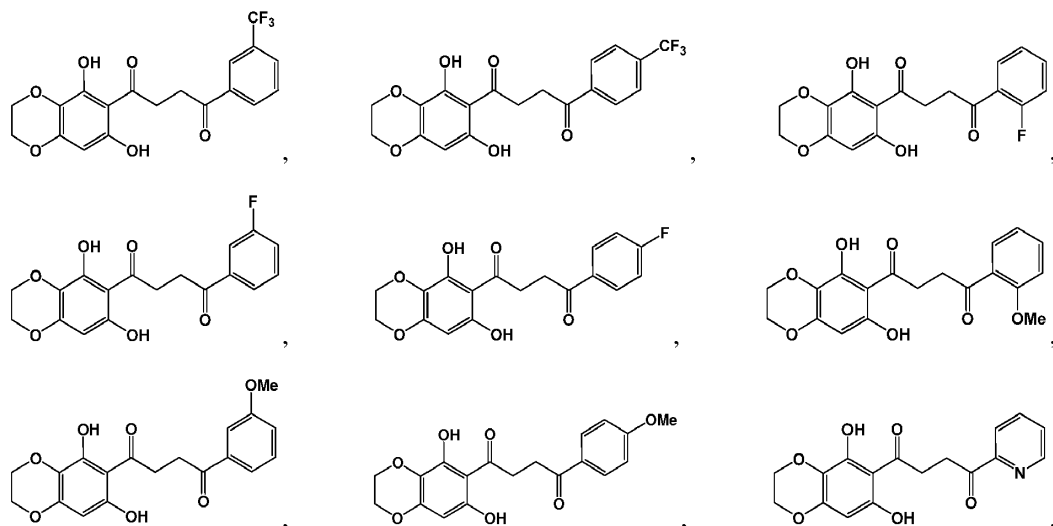
5



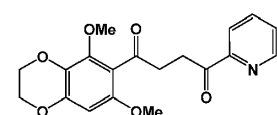
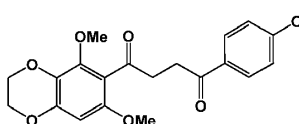
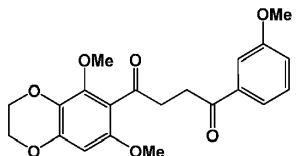
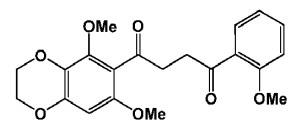
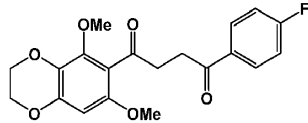
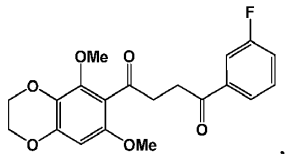
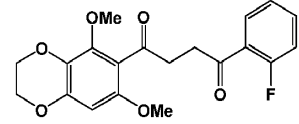
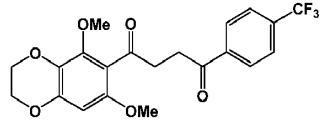
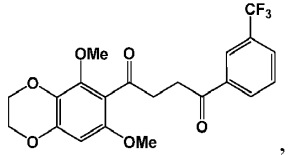
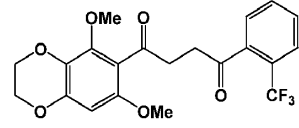
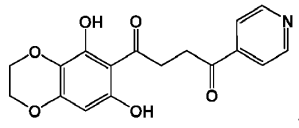
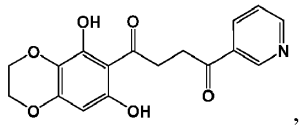
10



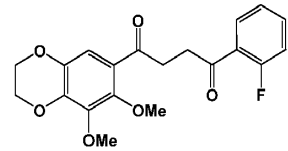
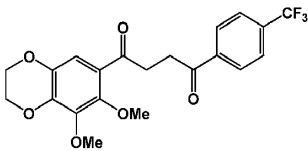
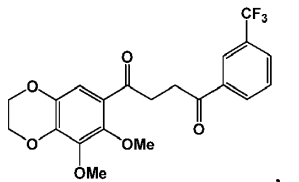
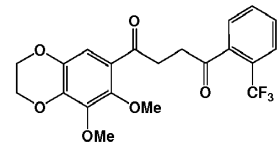
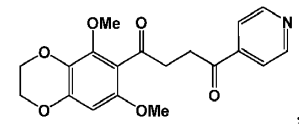
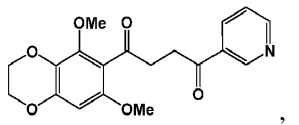
15



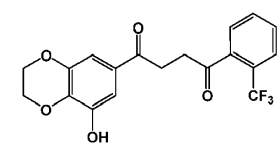
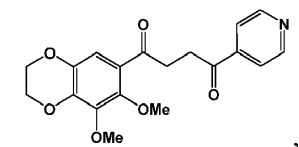
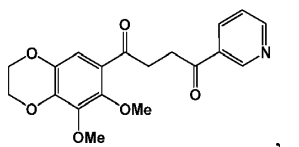
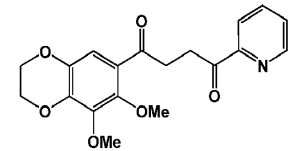
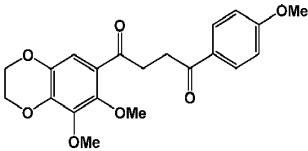
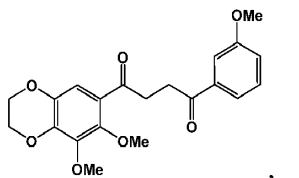
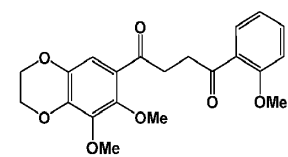
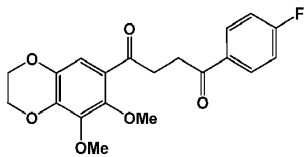
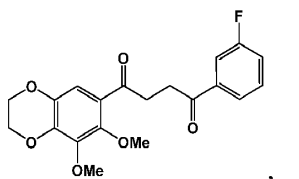
5



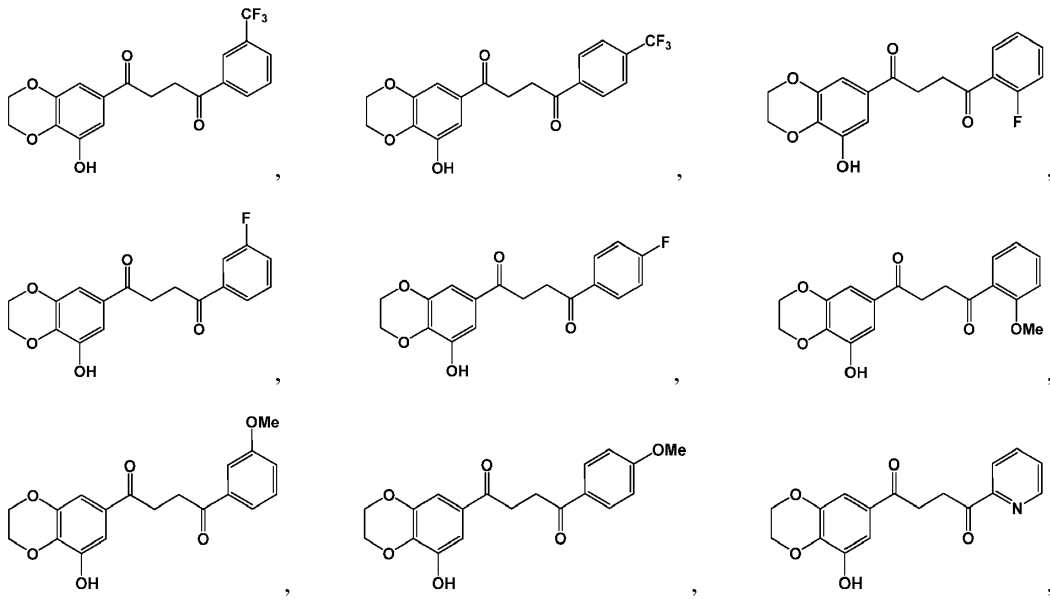
10



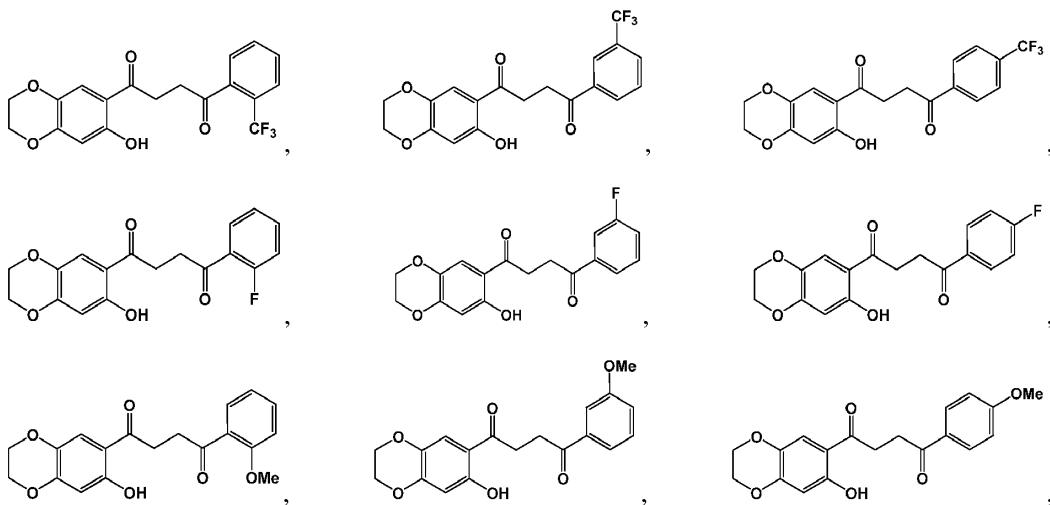
15



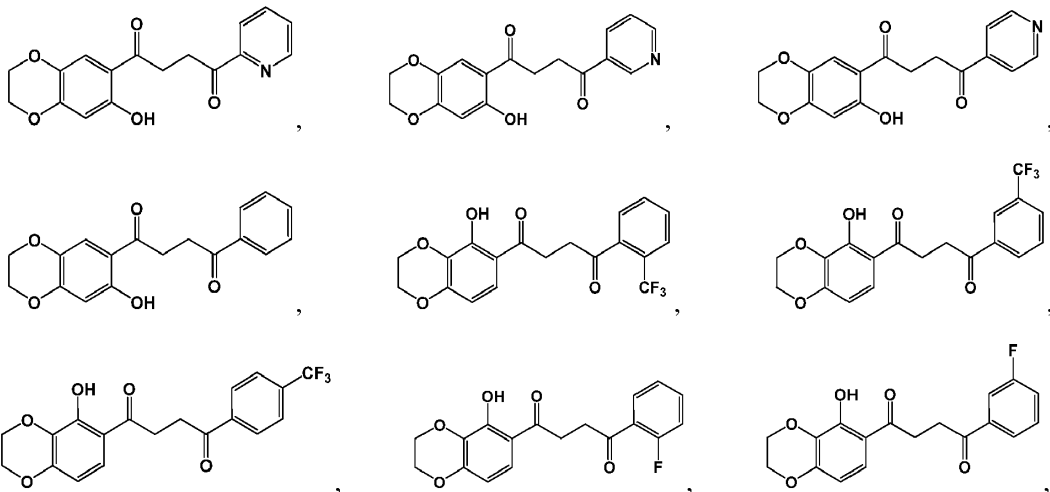
5



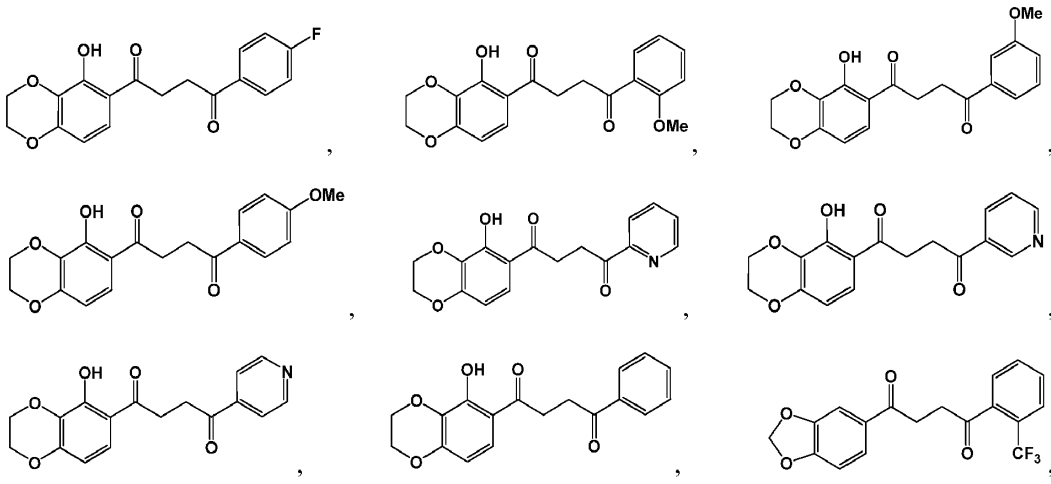
10



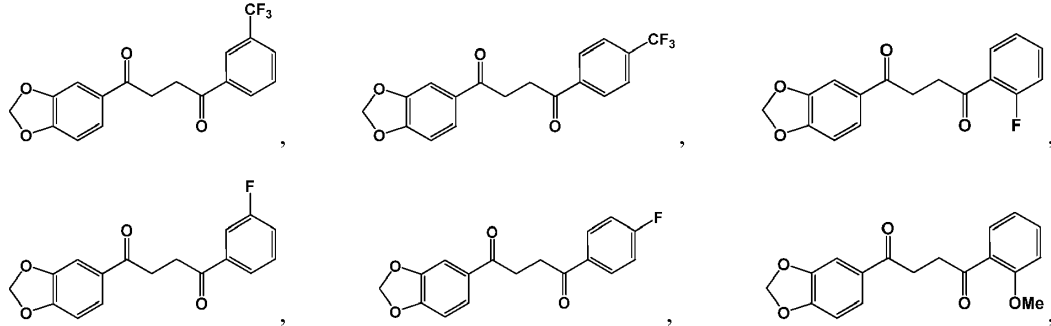
15



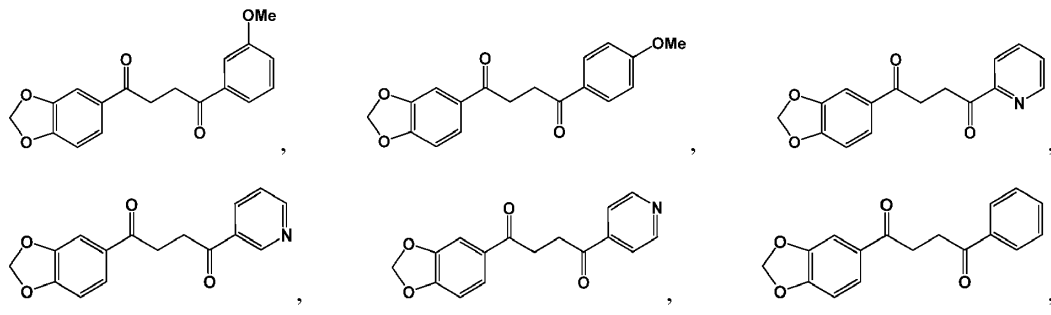
5



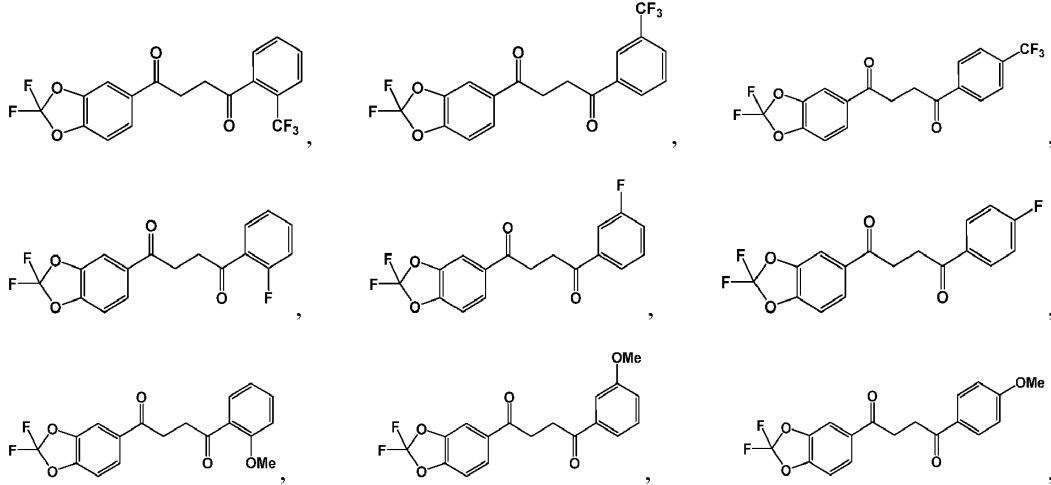
10

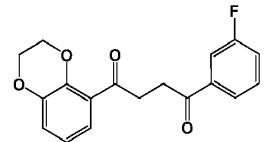
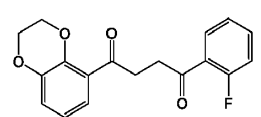
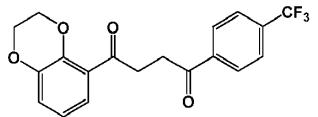
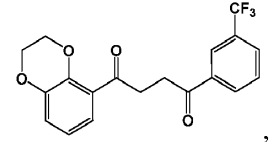
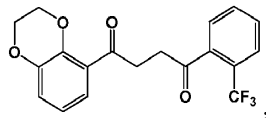
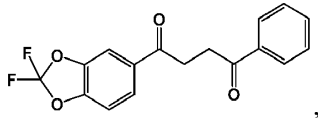
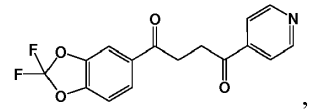
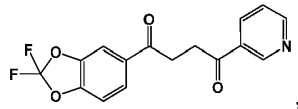
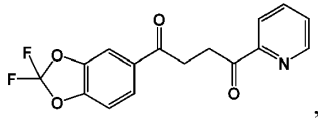


15

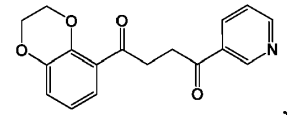
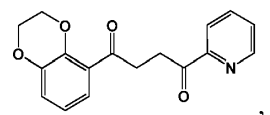
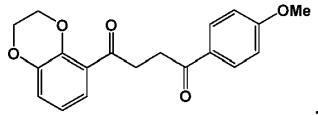
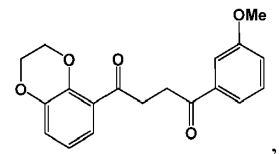
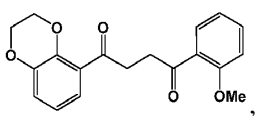
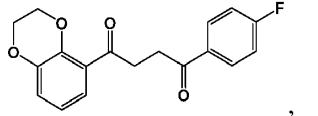


20

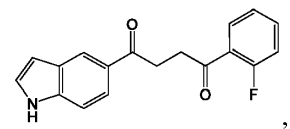
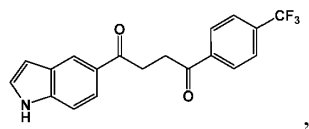
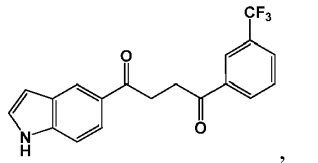
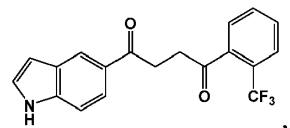
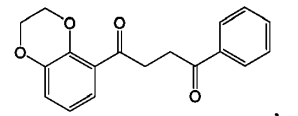
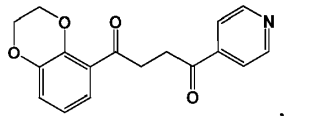




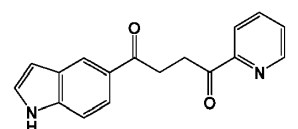
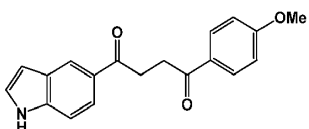
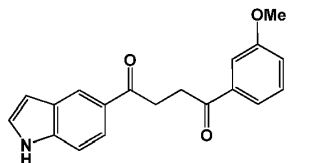
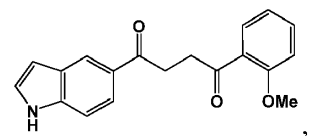
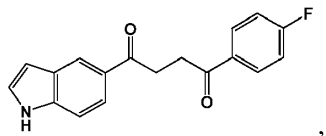
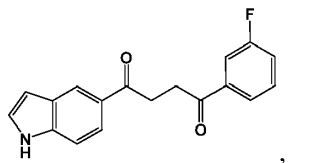
5



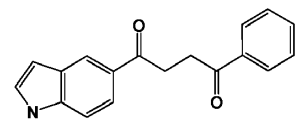
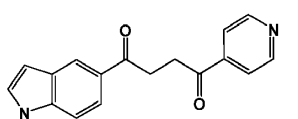
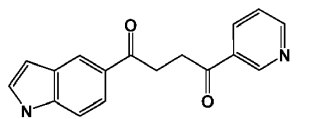
10

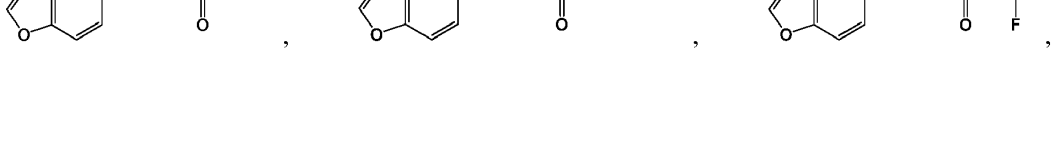
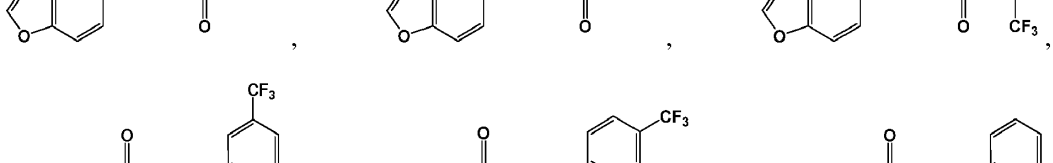
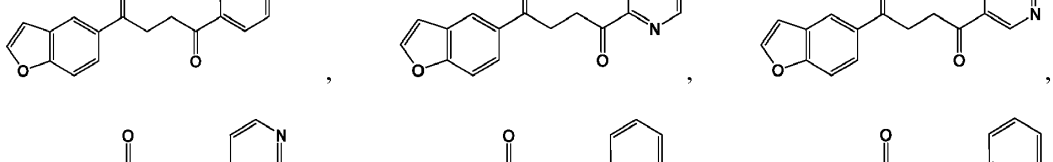
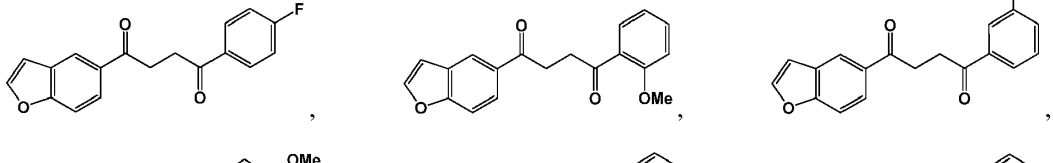
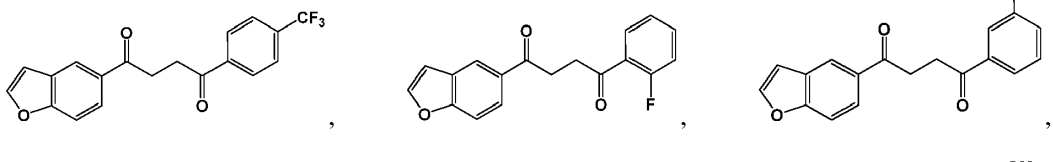
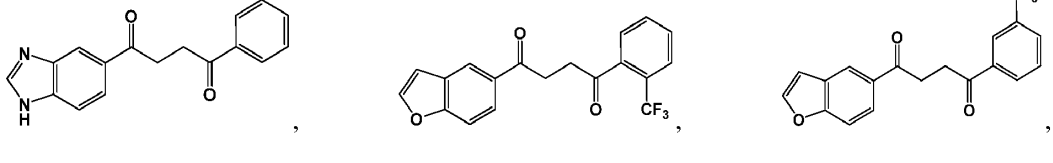
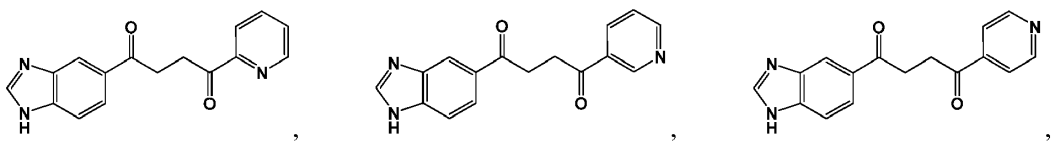
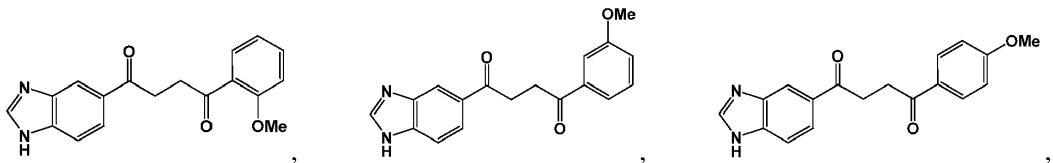
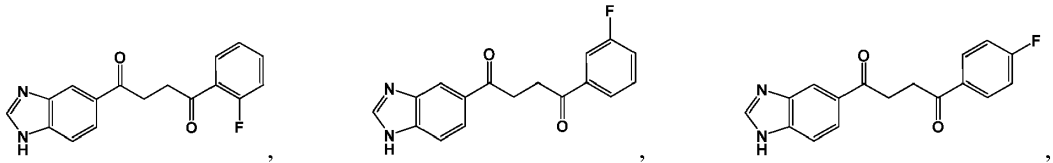
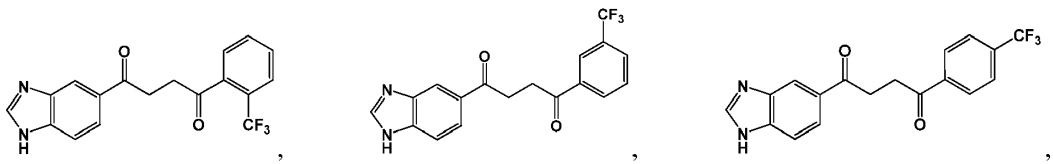


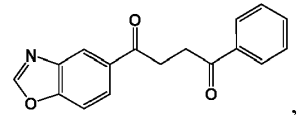
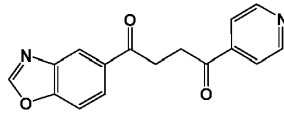
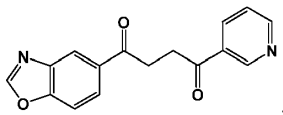
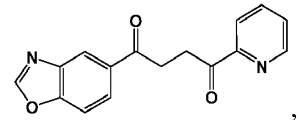
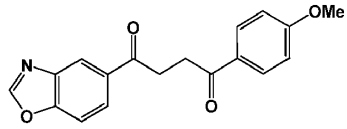
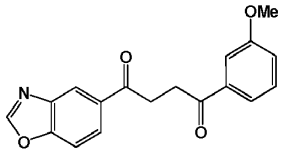
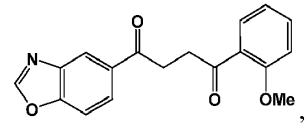
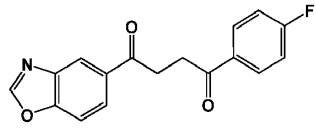
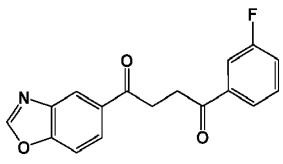
15



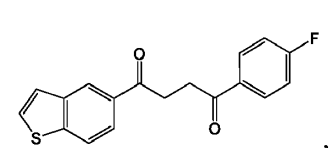
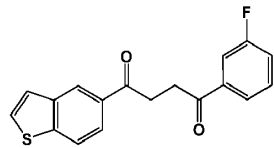
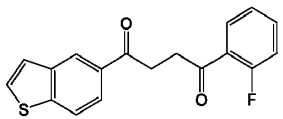
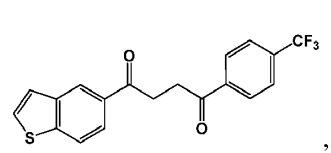
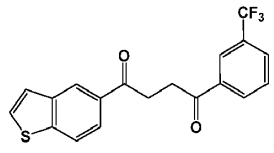
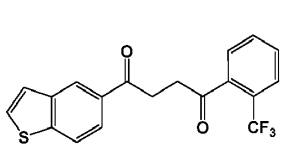
20



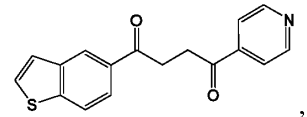
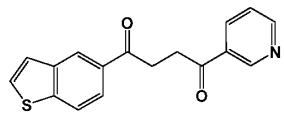
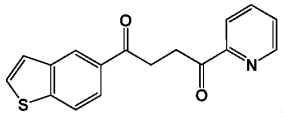
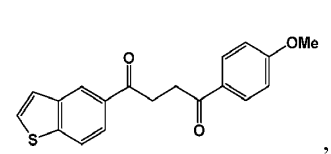
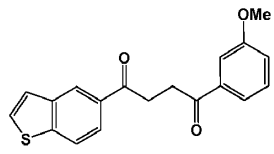
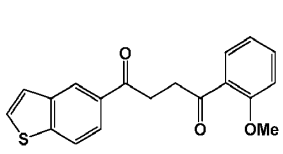




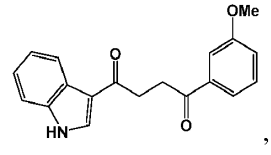
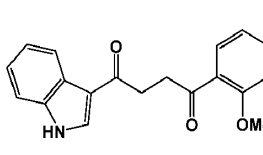
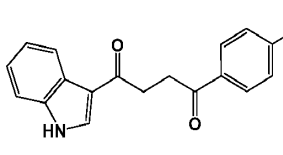
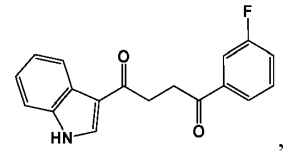
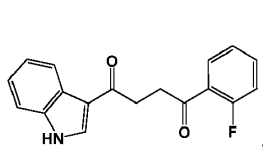
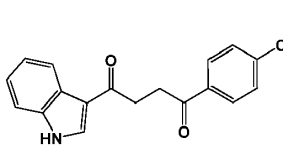
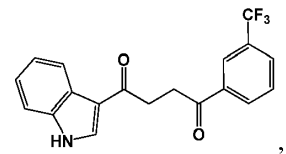
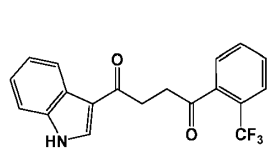
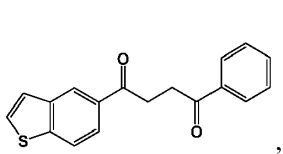
5



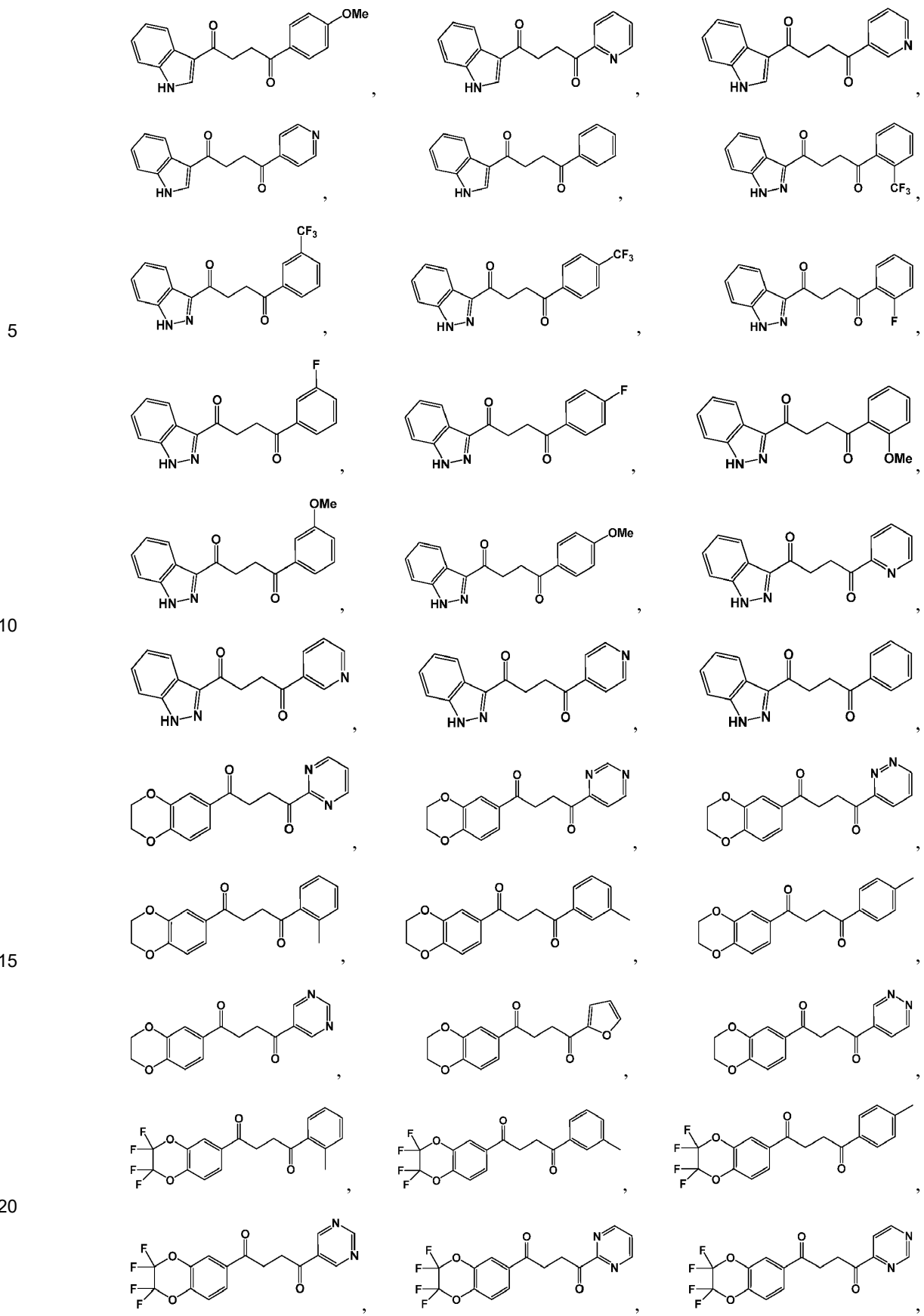
10

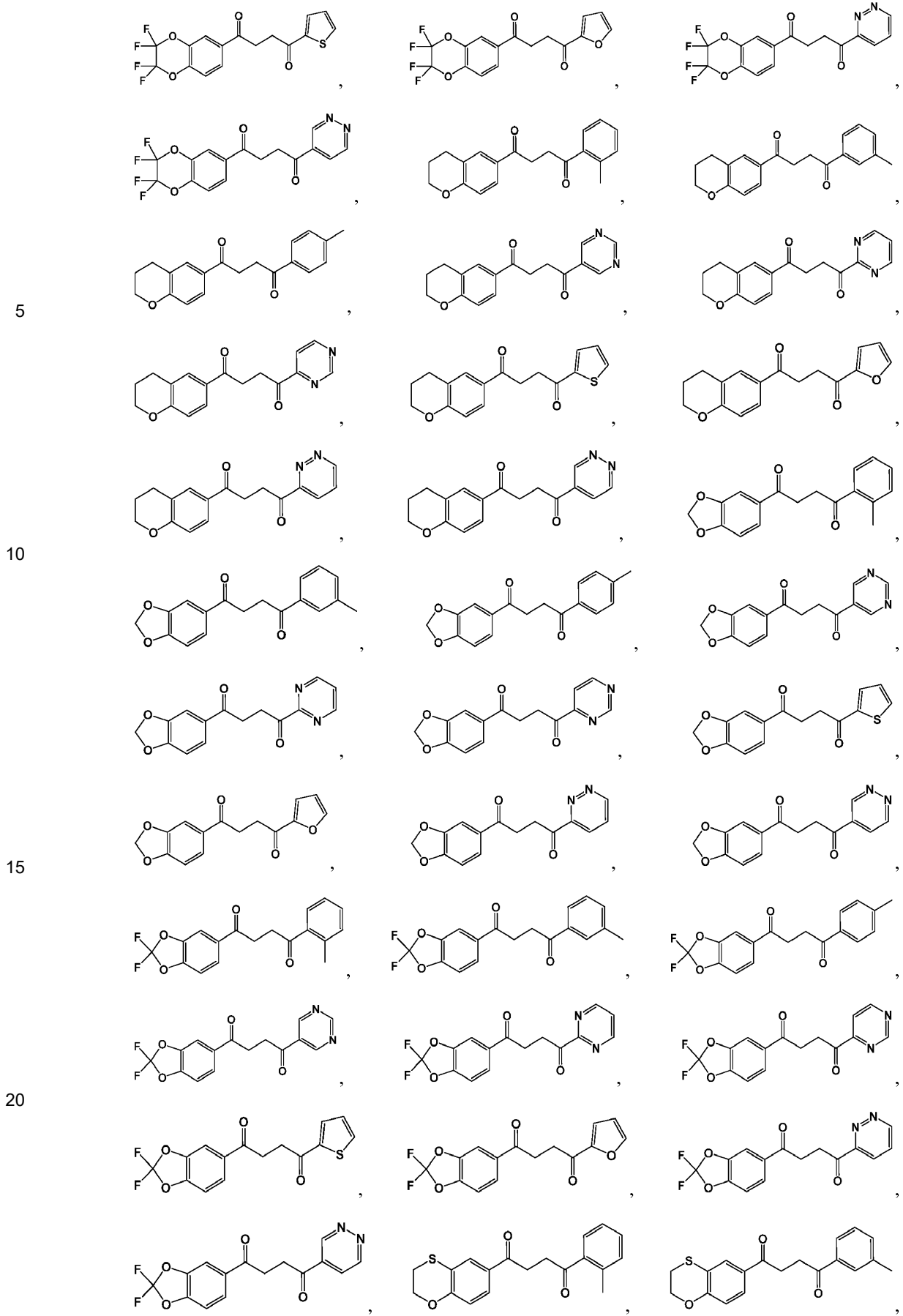


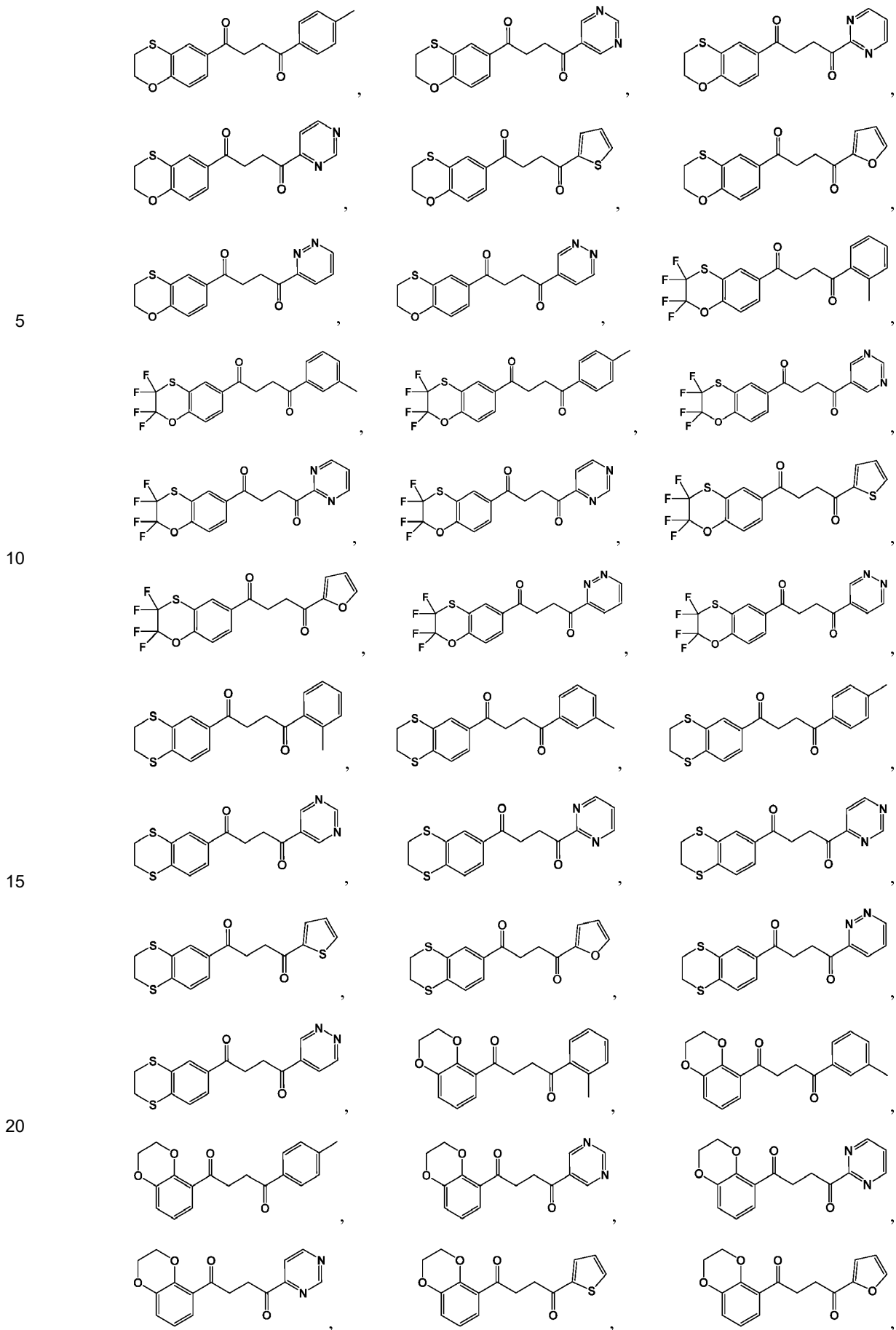
15

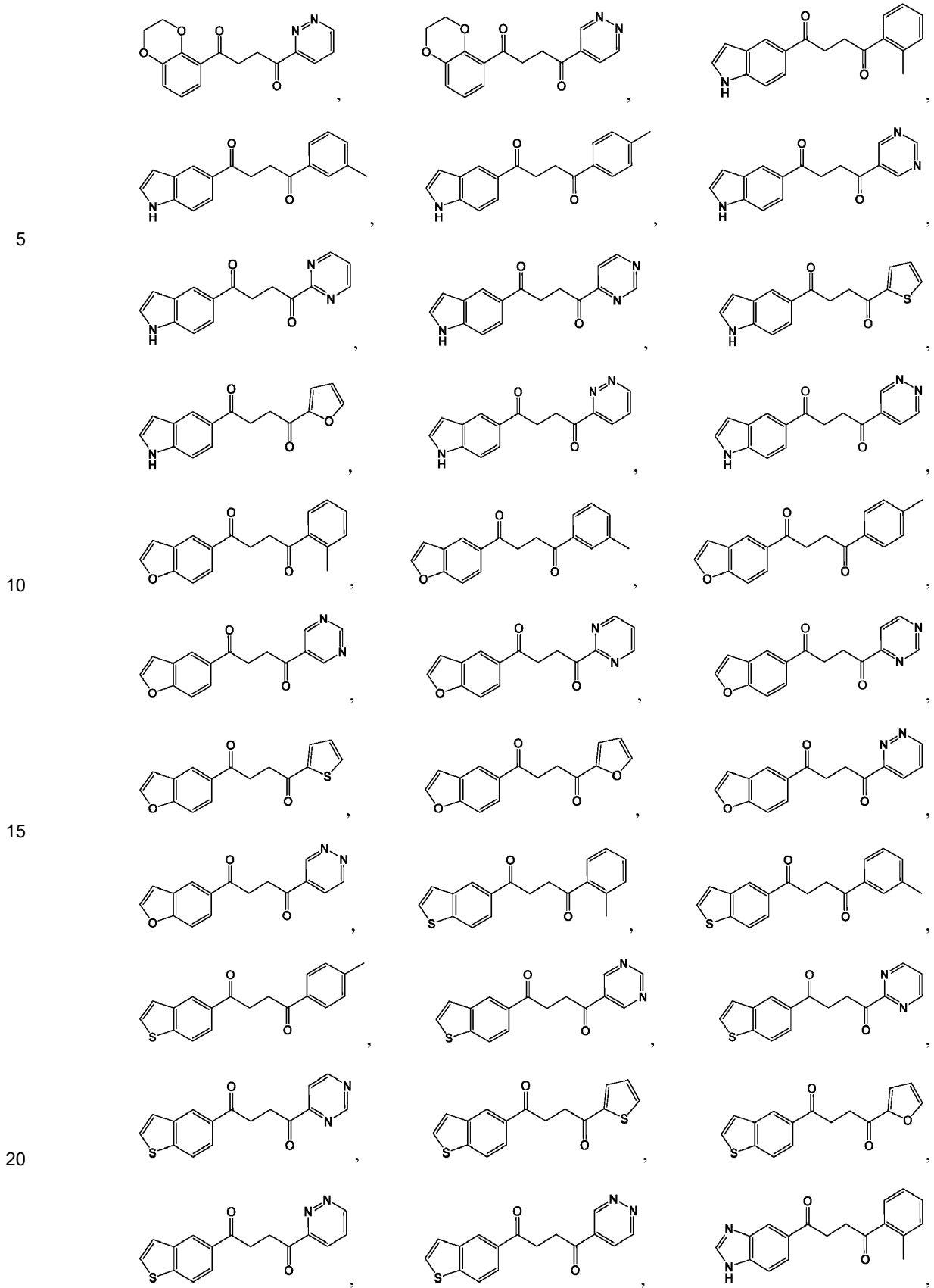


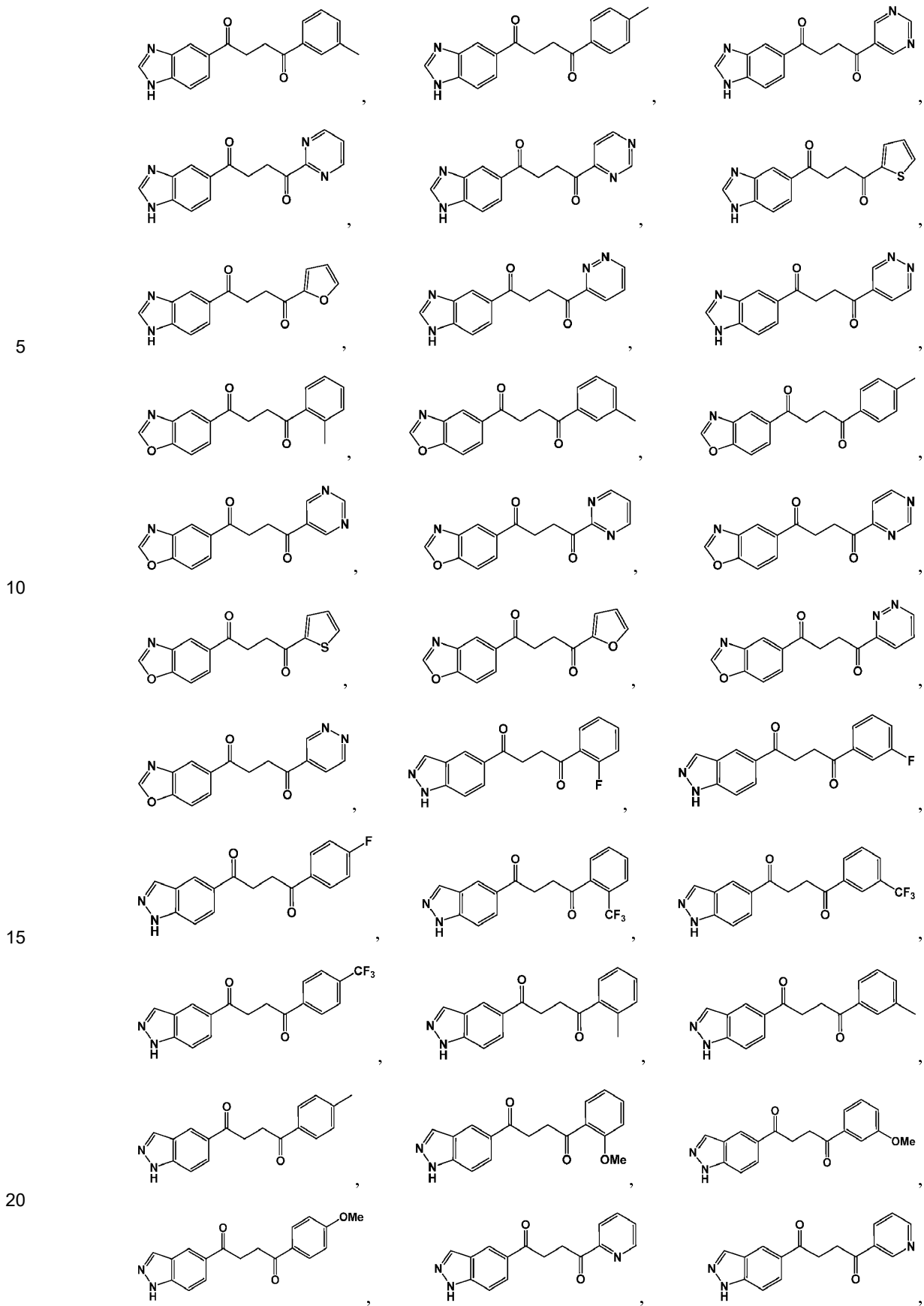
20

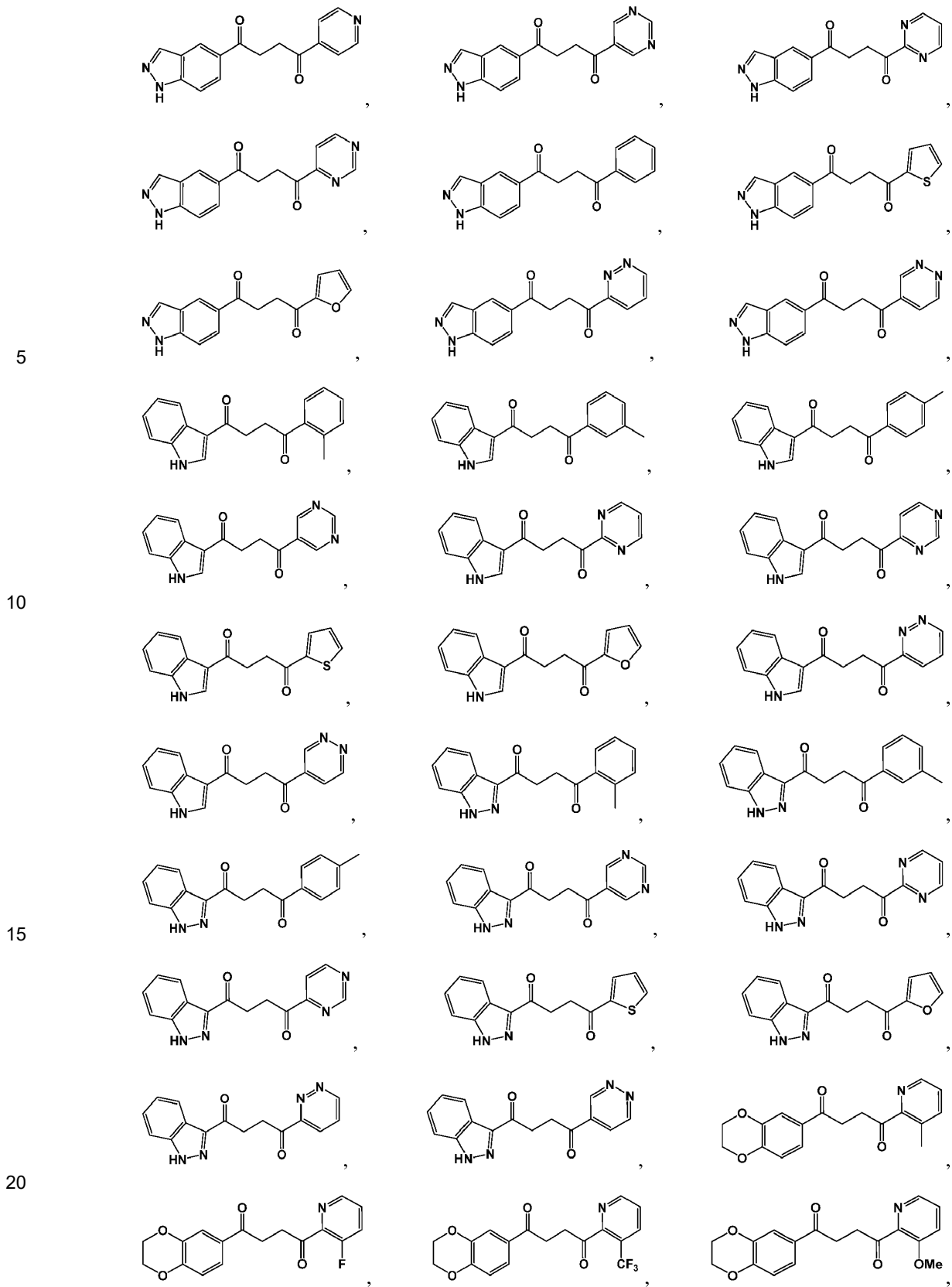




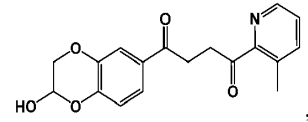
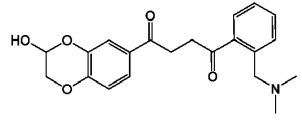
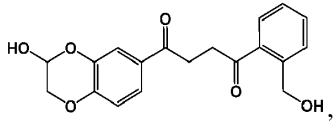
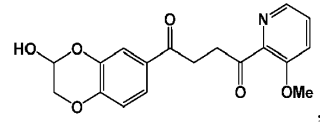
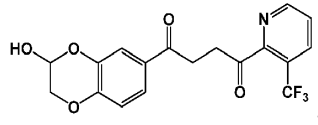
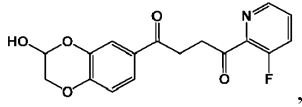
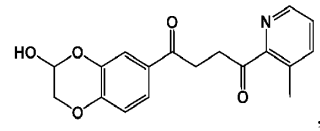
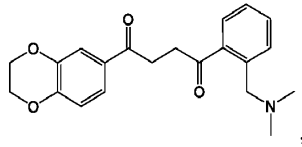
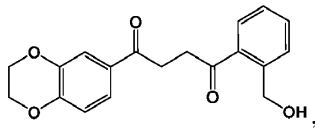




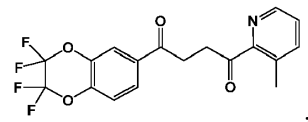
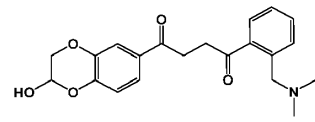
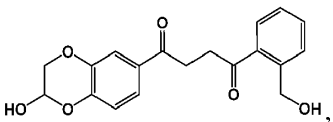
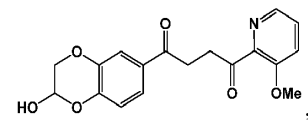
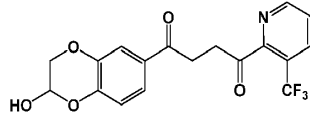
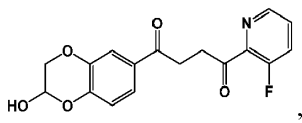




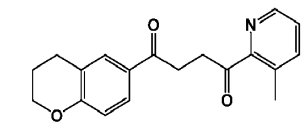
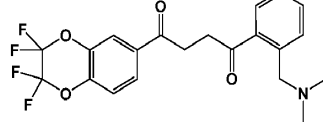
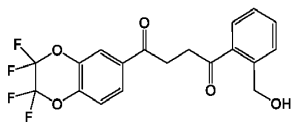
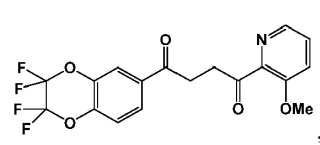
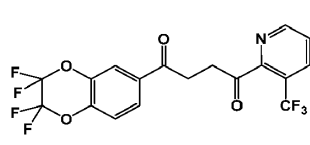
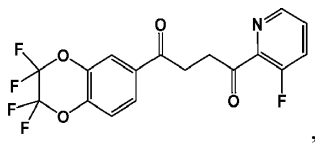
5



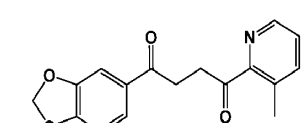
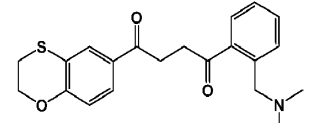
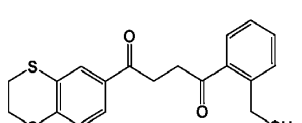
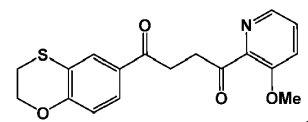
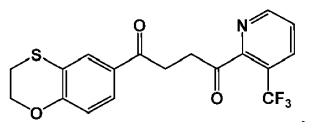
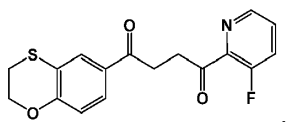
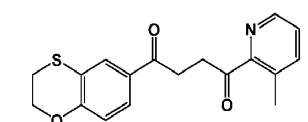
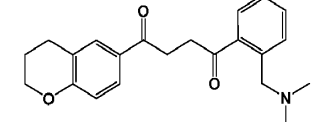
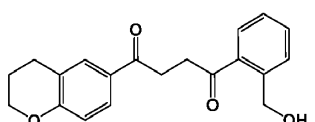
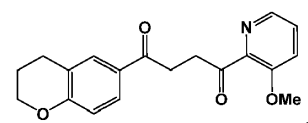
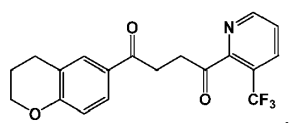
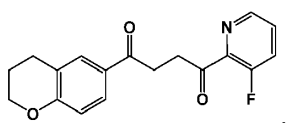
10

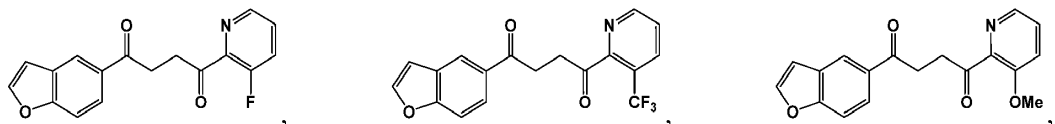
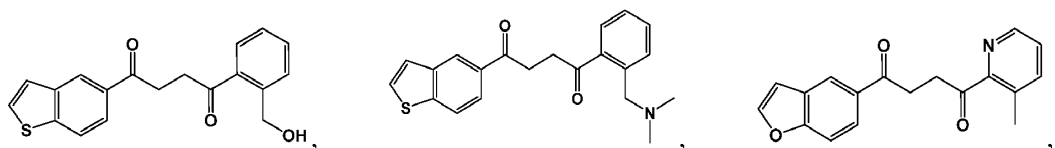
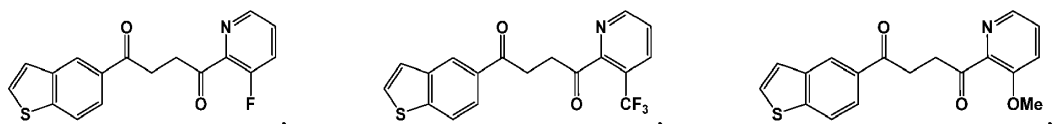
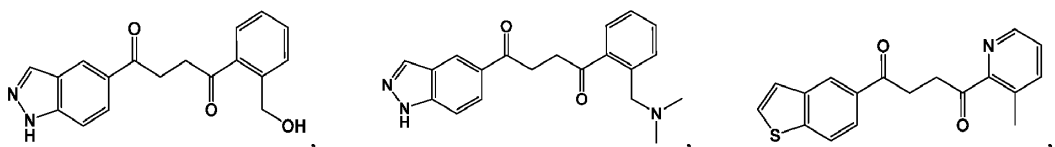
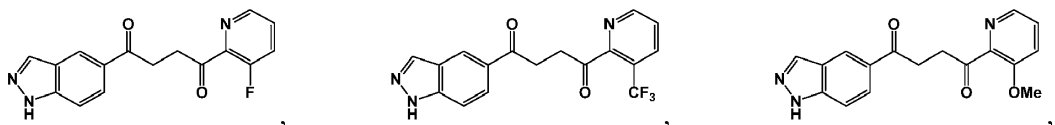
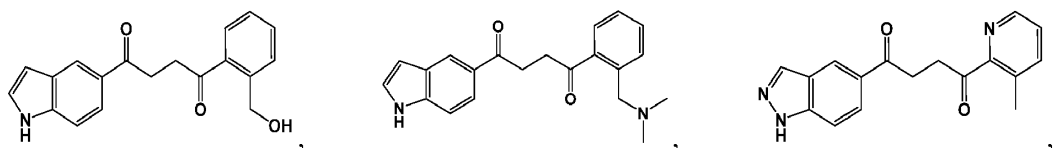
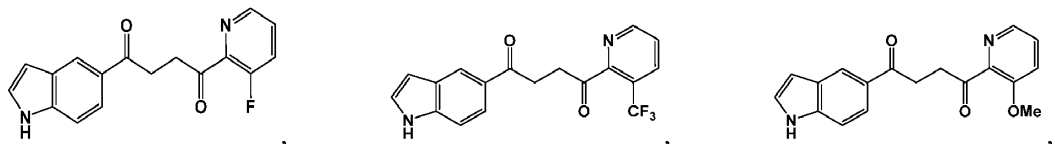
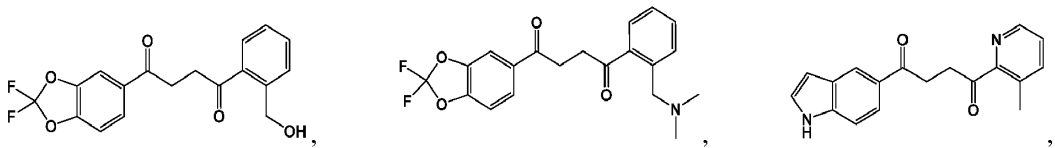
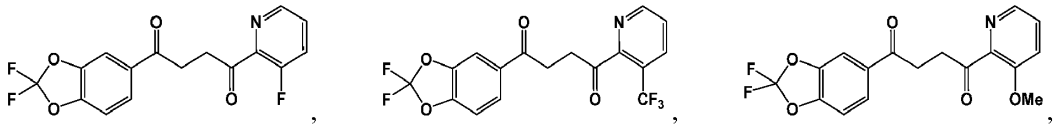
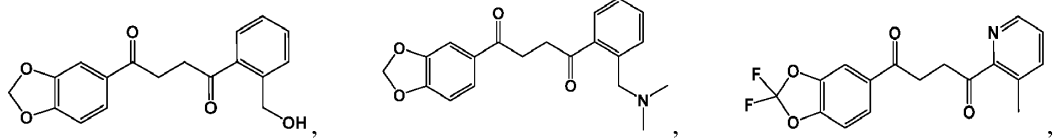
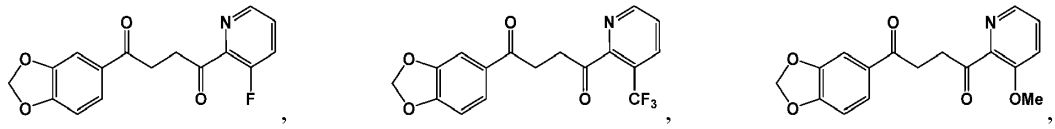


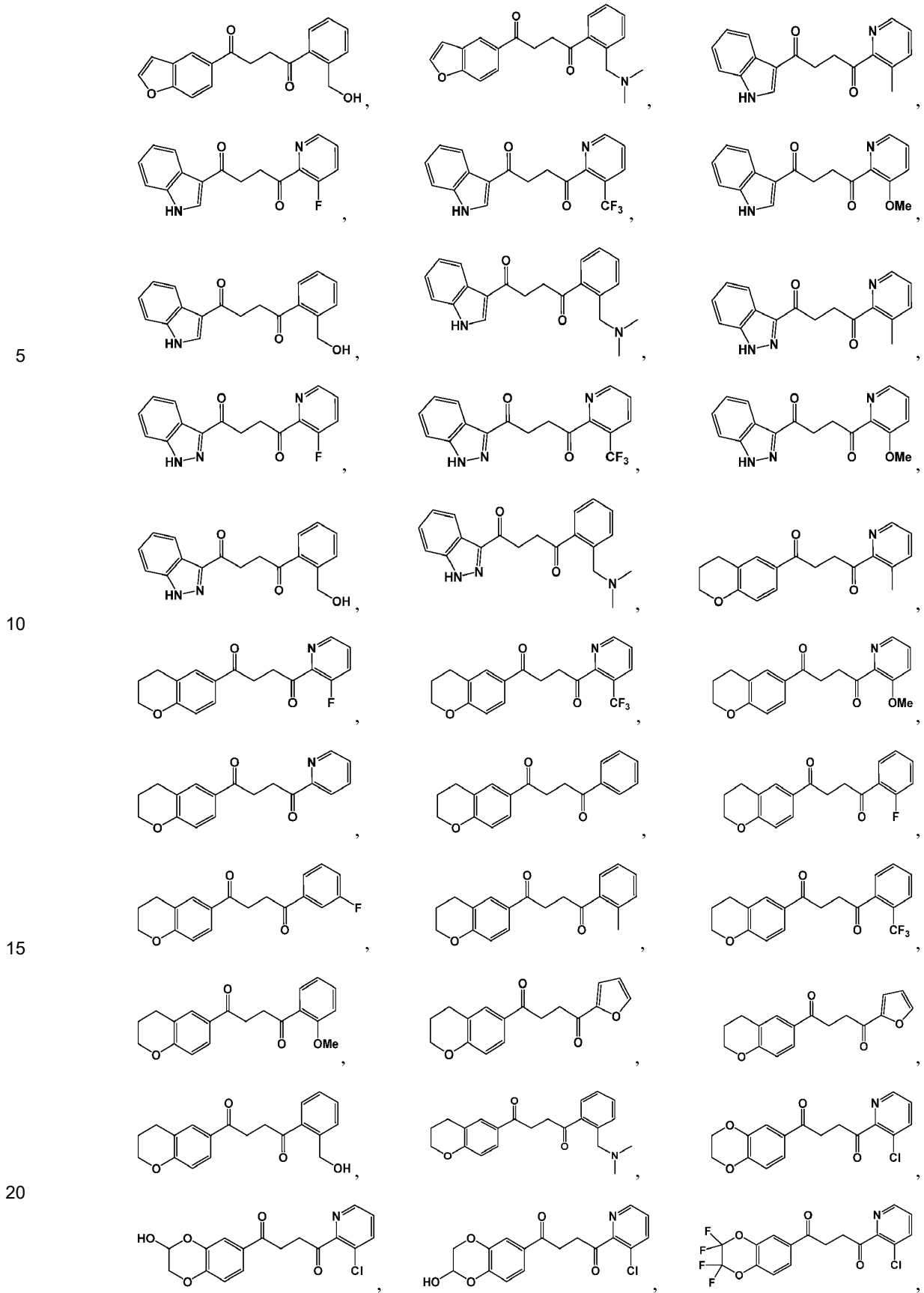
15

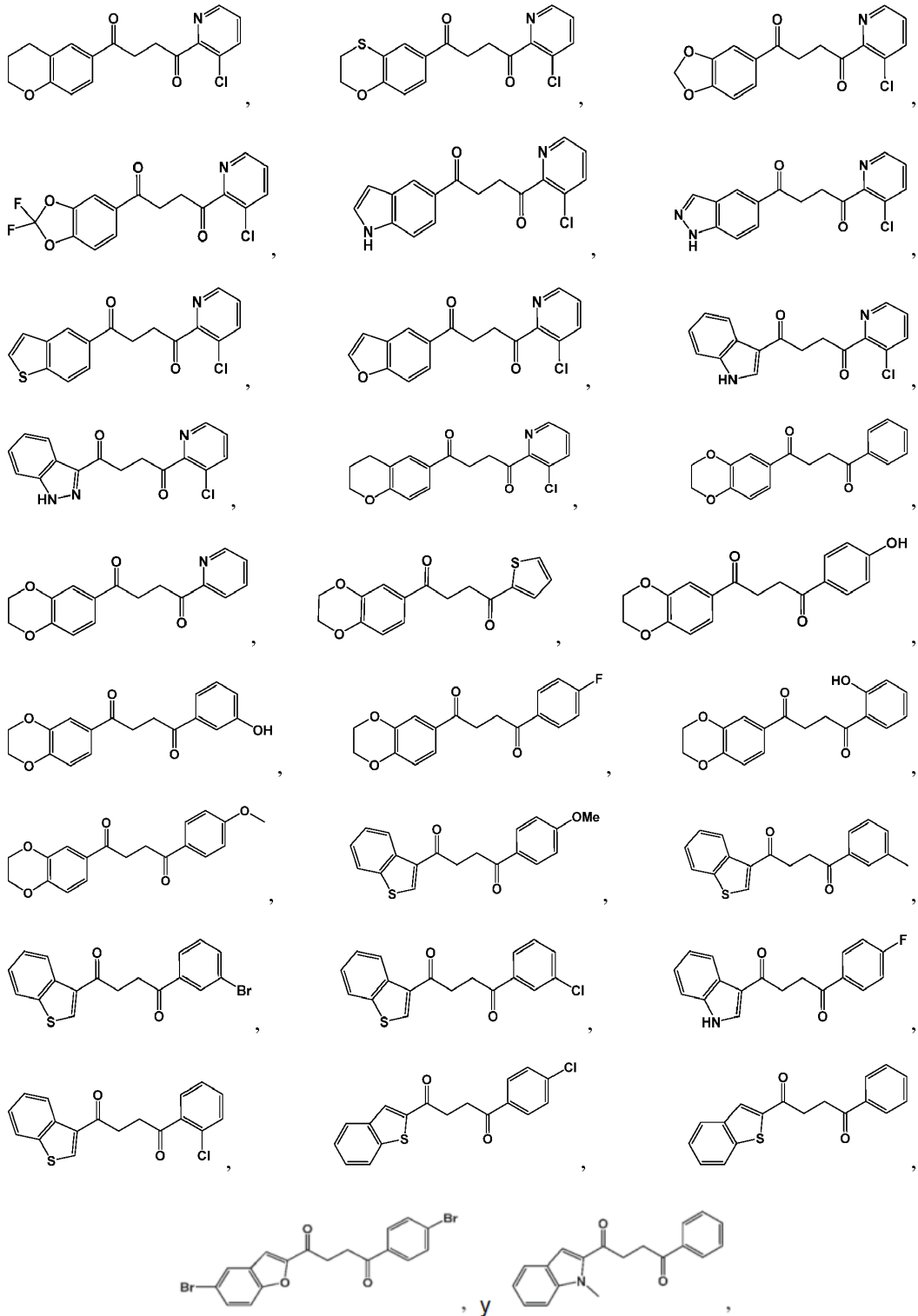


20









5

10

15

20

o una sal dermatológicamente aceptable del mismo.

11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la mejora en la apariencia estética es la mejora en uno o más de tono de la piel, resplandor, claridad, tirantez, firmeza de la piel, gordura, flexibilidad, suavidad, textura de la piel, texturización e hidratación de la piel, apariencia de los contornos de la piel, apariencia de mejillas huecas, apariencia de ojeras hundidas, holgadas u oscuras, lustre de la piel, brillo, grosor de la piel y elasticidad y/o resiliencia de la piel.

12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la mejora en la apariencia estética es la

reducción y/o prevención de líneas finas o arrugas.

13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la mejora en la apariencia estética es la reducción y/o prevención de decoloración de la piel.

5 14. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto se administra como una composición cosmética.

10 15. El método según la reivindicación 14, en donde la composición cosmética es una composición tópica.

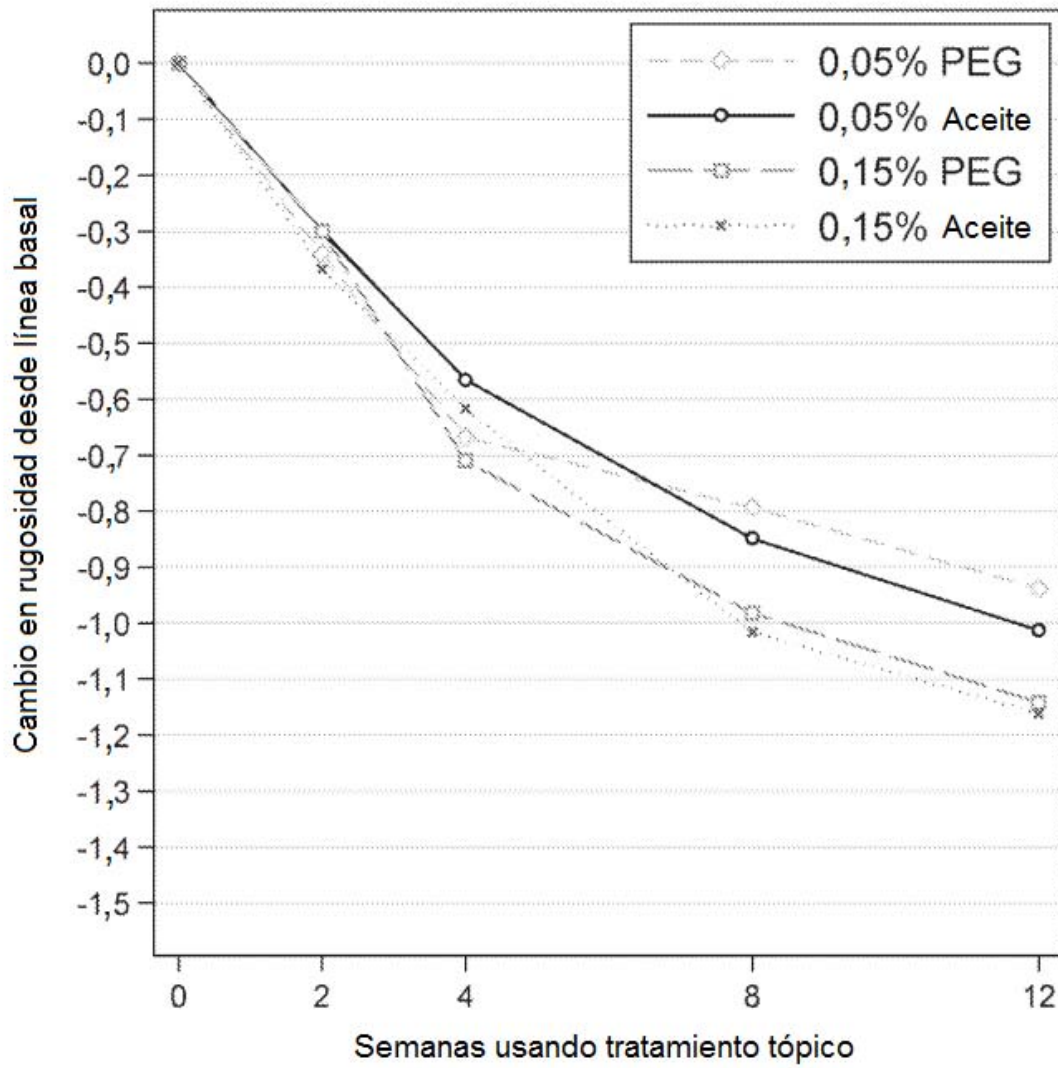


FIG. 1

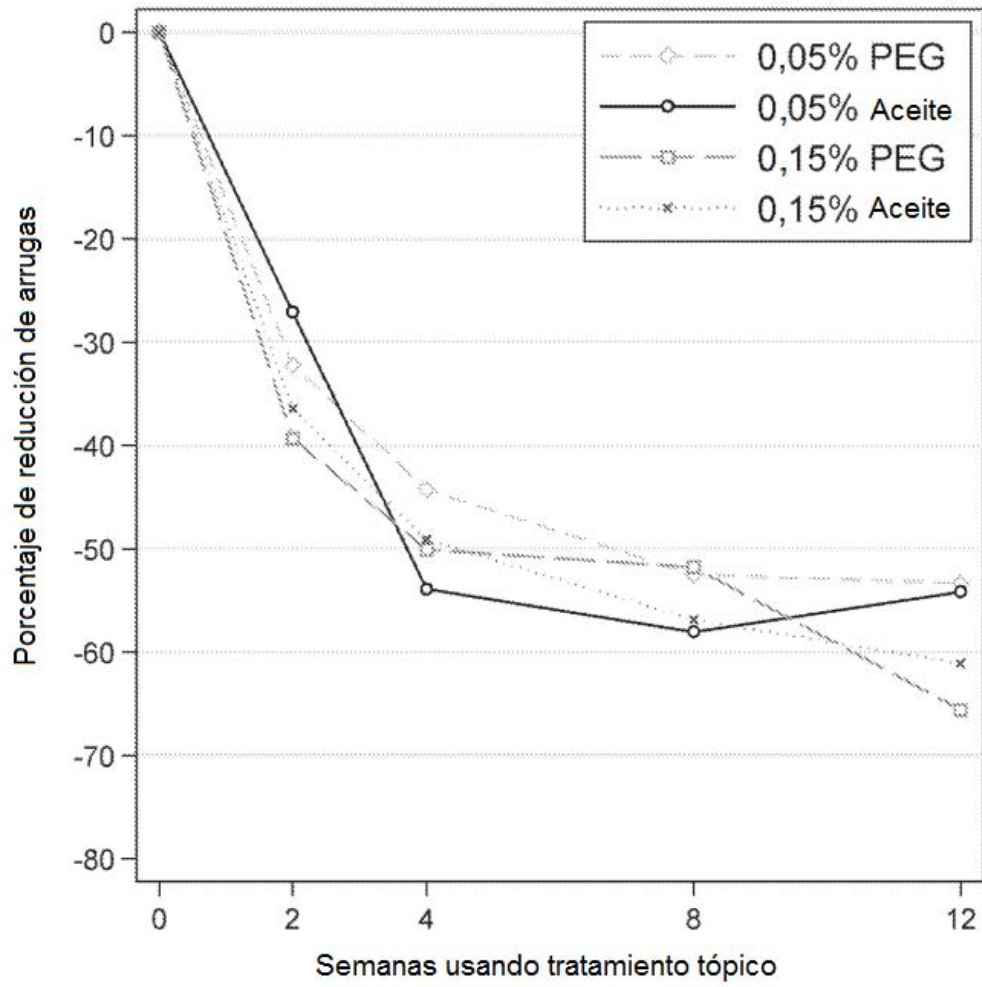


FIG. 2